

Atención Primaria  
de Calidad

Guía  
de Buena  
Práctica Clínica  
en Diabetes  
tipo 2

2ª EDICIÓN  
Actualizada

# Atención Primaria de Calidad

## Guía de Buena Práctica Clínica en **DIABETES TIPO 2**

**2ª EDICIÓN**  
**Actualizada**

### **Coordinador**

Dr. Francisco Toquero de la Torre  
*Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.  
Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén.*

### **Asesores en la especialidad**

Dr. Fernando Gómez Peralta  
*Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Clínico Universitario de Salamanca.*

### **Autores**

Dr. Fernando Gómez Ruiz  
*Médico de Atención Primaria. Centro de Salud  
de Bargas. Toledo.*

Dr. Fernando Gómez Peralta  
*Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Clínico Universitario de Salamanca.*

Dr. José Javier Mediavilla Bravo  
*Médico de Atención Primaria. Centro de Salud  
Pampliega. Burgos.*

Dr. Domingo Orozco Beltrán  
*Médico de Atención Primaria. Centro de Salud  
San Blas. Alicante.  
Unidad Investigación y Docencia Dpto. 18. Elda.  
Alicante.*



Alberto Alcocer, 13, 1.º D  
28036 Madrid  
Tel.: 91 353 33 70. Fax: 91 353 33 73  
[imc@imc-sa.es](mailto:imc@imc-sa.es)

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

ISBN: 978-84-692-0898-4  
Depósito Legal: M-13278-2009

# Índice

---

Prólogos	5-7
Introducción general	9
Diagnóstico y criterios de control	13
Tratamiento	27
Complicaciones agudas de la DM2	85
Complicaciones crónicas	97
Situaciones especiales	129
Manejo práctico y criterios de derivación	141
Presente y futuro en la prevención de la diabetes mellitus tipo 2	151



# Prólogo

---

La formación continuada de los profesionales sanitarios es hoy una actividad ineludible y absolutamente necesaria si se quiere realizar un ejercicio profesional acorde con la calidad exigida. En el caso del ejercicio médico, una forma de mantener ese alto grado de calidad y responder a las exigencias de la Medicina Basada en la Evidencia es el establecimiento de unas normas de actuación acordes con el conocimiento científico.

Ello es lo que pretenden las «Guías de Buena Práctica Clínica» en los distintos cuadros médicos. Han sido elaboradas por médicos pertenecientes al ámbito de la Atención Primaria, que vierten en ellas la experiencia de su trabajo y larga dedicación profesional y se dirigen a médicos que ejercen en ese mismo medio; por tanto, su contenido es eminentemente práctico y traduce lo que el profesional conoce de primera mano, ayudándole a la toma de la decisión más eficiente.

*Dr. Alfonso Moreno González*  
Presidente del Consejo Nacional  
de Especialidades Médicas



# Prólogo

---

Como Presidente de la Organización Médica Colegial, quiero destacar la importancia de la realización y uso de las «Guías de Buena Práctica Clínica» (GBPC) que se están llevando a cabo por esta Institución.

Es necesario formar e informar al médico, siempre respetando su *lex artis*, pero estableciendo unos criterios mínimos de actuación consensuados científicamente y avalados por los especialistas en la materia que nos permitan, como profesionales de la Medicina, dar la calidad asistencial que la sociedad demanda.

Las GBPC ayudan al médico en el ejercicio diario de su profesión, proporcionándole, de manera precisa y esquemática, opciones de actitudes diagnósticas y terapéuticas, basadas en evidencia científica y criterios exclusivamente profesionales.

Deseo que esta iniciativa logre la finalidad de facilitar al profesional su actuación clínica sobre patologías prevalentes, unificando criterios para ser más resolutivos y dando argumentos para defender con criterios profesionales nuestro trabajo diario.

*Dr. Isacio Siguero Zurdo*  
Presidente del Consejo General  
de Colegios Oficiales de Médicos



# Introducción

---

El Ministerio de Sanidad y Consumo y la Organización Médica Colegial iniciaron la colección de Guías de Buena Práctica Clínica con el objetivo de desarrollar guías de contenido eminentemente práctico para los médicos de Atención Primaria. La colección se ha ido completando con títulos de interés innegable y bajo el epígrafe común de “Atención Primaria de Calidad”. Creo que estas guías se han convertido en herramientas de gran utilidad para conseguir este objetivo: medicina de calidad. Es por ello un honor el haber podido participar en el desarrollo de esta 2ª edición de la Guía de Buena Práctica Clínica en diabetes tipo 2.

Hace cinco años se publicó la primera edición de esta guía y el profesor Santiago Durán en su introducción ya indicaba la necesidad de su revisión en años sucesivos. Los cambios y novedades científicas que se han producido en estos cinco años en el abordaje diagnóstico y terapéutico de la diabetes tipo 2 han sido numerosos y de gran trascendencia clínica. También la visión fisiopatológica de la misma ha seguido añadiendo nuevos elementos y mecanismos. Todo ello supone una necesidad obvia de actualización para los profesionales implicados en el manejo de personas con diabetes tipo 2, población que continúa además incrementándose en nuestro medio. Los autores de los capítulos de esta nueva edición y yo mismo hemos trabajado para ello con la sana ambición de conseguir una guía actual y útil.

En este periodo de tiempo se ha producido un aumento de la población en España de aproximadamente cinco

millones de personas. Una proporción importante de este incremento incluye personas de razas y culturas hasta ahora muy minoritarias. Algunas de ellas con una incidencia de diabetes mellitus tipo 2 especialmente alta y con características fisiopatológicas específicas. Esto supone un nuevo reto para los médicos de Atención Primaria que hemos tenido en cuenta expresamente en la elección del contenido y en la redacción de esta nueva edición.

El origen multifactorial de la diabetes tipo 2 y los mecanismos diversos implicados en su etiología era una cuestión casi exclusivamente teórica hasta los años 90. El tratamiento farmacológico se circunscribía casi exclusivamente a las sulfonilureas (mayoritariamente glibenclamida) y la insulina humana (NPH y rápida), siendo estas modalidades de terapia utilizadas además de forma excluyente en la mayoría de los casos. Desde entonces, disponemos de nuevos tipos y estrategias de insulino terapia, nuevas familias de fármacos orales y los utilizamos en combinaciones múltiples atendiendo a circunstancias individuales, estado evolutivo de la diabetes y objetivos diferentes como la glucemia basal o posprandial. Este nuevo arsenal terapéutico supone, sin duda, una fuente de oportunidades para el paciente pero también un desafío para el profesional. En la presente Guía encontrarán estos tratamientos actualizados y consideraciones prácticas para su adecuado empleo. En este sentido, hemos sido testigos en los últimos dos años de decisiones restrictivas para el uso de nuevos fármacos de las agencias reguladoras americana y europea (FDA y EMEA) que han sido recogidas y que nos obligan actuar con cautela en el desarrollo de algoritmos de tratamiento.

Todos los implicados en esta obra hemos puesto también nuestra experiencia y la ilusión que proviene de nuestra especial dedicación a las personas con diabetes en este proyecto. Es nuestro deseo que esta nueva edición de la Guía de Buena Práctica Clínica en Diabetes Tipo 2 sea un referente cercano y útil en el quehacer diario de los médicos de Atención Primaria y que se traduzca en una mejor atención para nuestros enfermos con diabetes.

*Dr. Fernando Gómez Peralta*  
Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Clínico Universitario de Salamanca



# Diagnóstico y criterios de control

---

Dr. José Javier Mediavilla Bravo

---

## DEFINICIÓN

La diabetes mellitus (DM), se define como un grupo de alteraciones metabólicas de etiología múltiple, caracterizadas por hiperglucemia crónica y trastornos en el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas, resultantes de un defecto en la secreción de insulina, en la acción de la insulina o en ambas.

Varios procesos patogénicos están implicados en el desarrollo de la diabetes. Estos van desde una destrucción autoinmunitaria de las células beta del páncreas, con la consiguiente deficiencia de insulina, hasta anomalías que ocasionan una resistencia a la insulina.

La acción deficiente de la insulina ocasiona una respuesta insuficiente o inadecuada en uno o más puntos de la compleja trama metabólica en la que esta hormona tiene acciones, siendo la responsable del metabolismo anómalo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas en los tejidos diana.

Frecuentemente coexisten en el mismo paciente una deficiente secreción de insulina con defectos de la acción de ésta, sin saberse si una de estas anomalías es la consecuencia o la causa de la otra. En cualquier caso, el resultado es la hiperglucemia.

El abanico de complicaciones que causa esta enfermedad, tanto agudas como crónicas, tanto microvasculares –ceguera, insuficiencia renal, amputaciones– como macrovasculares –enfermedades cardiovasculares– hacen que los pacientes con DM vean afectada notablemente su calidad de vida presentando una morbimortalidad superior a la de la población general.

La diabetes mellitus debe ser considerada, además de una enfermedad endocrina, una enfermedad vascular, ya que el riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares en las personas con DM es 2-5 veces más elevado que en los sujetos sin DM de similar edad. Estas complicaciones constituyen la principal causa de morbilidad y mortalidad asociada a esta patología, siendo la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, y muy en particular la enfermedad coronaria, la causa más importante de morbimortalidad entre los pacientes con diabetes.

## CLASIFICACIÓN

En el año 1997, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) propuso unos nuevos criterios diagnósticos y de clasificación de la DM, que fue apoyada en su mayor parte por el informe provisional de un grupo de expertos de la Organización Mundial de la Salud en el año 1998 (tabla 1) y está constituida por las siguientes entidades:

### DM TIPO 1

Suele manifestarse en la edad infanto-juvenil (antes de los 30 años), aunque puede presentarse a cualquier edad. Son pacientes sin sobrepeso que debutan de forma aguda

**Tabla 1. Clasificación etiológica de la diabetes mellitus**

**1. Diabetes tipo 1**

- Inmunomediada.
- Idiopática.

**2. Diabetes tipo 2**

**3. Otros tipos específicos de diabetes**

- |  |   |
|--|---|
| <p>a) Defectos genéticos de la función de las células beta.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cromosoma 12, HNF-1 alfa (MODY 3).</li> <li>- Cromosoma 7, glucoquinasa (MODY 2).</li> <li>- Cromosoma 20, HNF-4 alfa (MODY 1).</li> <li>- Cromosoma 13, insulina promoter factor 1 (IPF-1. MODY 4).</li> <li>- Cromosoma 17. HNF-1<math>\beta</math> (MODY 5).</li> <li>- Cromosoma 2, NeuroD1 (MODY 6).</li> <li>- DNA mitocondrial.</li> <li>- Otros.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hiperaldosteronismo (síndrome de Conn).</li> <li>- Otros.</li> </ul>   |
| <p>b) Defectos genéticos en la acción de la insulina.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Insulinorresistencia tipo A.</li> <li>- Leprechaunismo.</li> <li>- Síndrome de Rabson-Mendenhall.</li> <li>- Diabetes lipoatrófica.</li> <li>- Otros.</li> </ul>  | <p>e) Inducida por drogas o fármacos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vacor.</li> <li>- Pentamidina</li> <li>- Ácido nicotínico.</li> <li>- Glucocorticoides.</li> <li>- Hormona tiroidea.</li> <li>- Diazóxido.</li> <li>- Agonistas beta-adrenérgicos.</li> <li>- Tiazidas.</li> <li>- Dilantin.</li> <li>- Alfa-interferón.</li> <li>- Otros.</li> </ul>  |
| <p>c) Enfermedades del páncreas exocrino.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pancreatitis.</li> <li>- Traumatismos/pancreatectomía.</li> <li>- Neoplasia.</li> <li>- Fibrosis quística.</li> <li>- Hemocromatosis.</li> <li>- Pancreopatía fibrocalculosa.</li> <li>- Otros.</li> </ul>  | <p>f) Infecciones.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rubéola congénita.</li> <li>- Citomegalovirus.</li> <li>- Otras.</li> </ul>   |
| <p>d) Endocrinopatías.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Acromegalia.</li> <li>- Síndrome de Cushing.</li> <li>- Glucagonoma.</li> <li>- Feocromocitoma.</li> <li>- Hipertiroidismo.</li> <li>- Somatostatina.</li> </ul>   | <p>g) Formas raras de diabetes mediadas por procesos inmunes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome de Stiff-Man.</li> <li>- Anticuerpos antirreceptores de insulina.</li> <li>- Otras.</li> </ul> <p>h) Otros síndromes genéticos ocasionalmente asociados con diabetes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome de Down.</li> <li>- Síndrome de Klinefelter.</li> <li>- Síndrome de Turner.</li> <li>- Síndrome de Wolfram.</li> <li>- Ataxia de Friedreich.</li> <li>- Corea de Huntington.</li> <li>- Distrofia miotónica.</li> <li>- Síndrome de Lawrence-Moon-Bield.</li> <li>- Porfiria.</li> <li>- Síndrome de Prader-Willi.</li> <li>- Otros.</li> </ul> |

**4. Diabetes mellitus gestacional**

o subaguda, con la forma clásica del síndrome diabético florido. La reserva insulínica es muy escasa, y necesitan la administración de insulina para sobrevivir.

Se distinguen dos formas diferenciadas:

### **DM tipo 1 mediada por procesos autoinmunes**

Se caracteriza por un déficit absoluto de insulina, debido a una destrucción de las células beta pancreáticas por un proceso autoinmune. Su velocidad de destrucción es rápida en algunos individuos (en especial niños) y lenta en otros (principalmente en adultos).

Esta forma representa la mayoría de los casos diagnosticados de DM tipo 1 y su comienzo suele ser brusco, con aparición de cetoacidosis en niños y adolescentes. En ocasiones, debuta en forma de hiperglucemia basal moderada que puede evolucionar rápidamente a hiperglucemia grave o cetoacidosis en presencia de infección o estrés, mientras que en otros individuos, generalmente adultos, se mantiene cierta función residual de las células beta, lo que previene durante varios años la aparición de cetoacidosis.

Los afectados presentan de forma habitual peso normal o inferior al normal y presentan con mayor frecuencia otras alteraciones de carácter autoinmune como son enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, Addison, vitíligo, etc.

### **DM tipo 1 idiopática**

Es una forma poco frecuente de DM tipo 1, de etiología desconocida y alto componente hereditario, que se presenta sobre todo en sujetos de origen asiático y africano. En ella no existe evidencia de reacciones autoinmunes, ni asociación al sistema HLA.

### DM TIPO 2

Este tipo de DM engloba a los pacientes que presentan resistencia a la acción de la insulina, que generalmente suele acompañarse de un defecto de secreción de la misma, predominando uno u otro de estos mecanismos.

La DM tipo 2 suele aparecer después de los 40 años, representa el 90-95% de todos los casos de diabetes y se acompaña de obesidad hasta en el 80% de los pacientes. La presentación clínica de la DM tipo 2 puede ser muy diversa, pudiendo diagnosticarse por la presencia de síntomas de hiperglucemia o mediante una analítica de rutina o de cribado de la enfermedad. El diagnóstico puede retrasarse debido a la falta de síntomas, pasando en algunos casos desapercibida durante años, lo que puede dar lugar a que en el momento de su diagnóstico los pacientes presenten ya las lesiones propias de algunas de las complicaciones crónicas de la enfermedad.

Existe un claro componente genético, si bien hoy todavía desconocemos el gen o los genes responsables y, aunque en los estadios precoces el tratamiento con insulina no es necesario, este puede ser requerido en fases posteriores para alcanzar un correcto control metabólico (tabla 2).

### OTROS TIPOS ESPECÍFICOS DE DM

#### **Defectos genéticos de las células beta**

Se caracterizan por un inicio a edades tempranas (generalmente antes de los 25 años) y por presentar un patrón de herencia autosómica dominante. Engloba las formas

	<b>TIPO 1</b>	<b>TIPO 2</b>
<b>Sexo</b>	Igual proporción de hombres y mujeres.	Mayor proporción de mujeres afectadas.
<b>Edad de aparición</b>	Más frecuente en jóvenes.	A partir de 35 años.
<b>Forma de presentación</b>	Brusca.	Insidiosa.
<b>Síntomas</b>	Triada clásica y adelgazamiento.	Escasos.
<b>Peso</b>	Normal.	Obeso.
<b>Predisposición genética</b>	Relación HLA.	Polimorfismo genético (no relación HLA).
<b>Factores ambientales</b>	Virus, toxinas, estimulación autoinmunitaria.	Obesidad.
<b>Autoanticuerpos</b>	50-85%	10%
<b>Insulinitis inicial</b>	50-75%	No.
<b>Insulinemia</b>	Descendida.	Variable.
<b>Cetosis</b>	Propensos.	Resistentes.
<b>Tratamiento con insulina</b>	Casi siempre indispensable.	Inicialmente no se precisa, si bien, puede ser necesario para mejorar el control metabólico.

que anteriormente eran conocidas como diabetes de la edad adulta en el joven o tipo Mody, y su causa radica en diferentes mutaciones del ADN nuclear o mitocondrial que causan niveles insuficientes de insulina o formas mutantes de ésta.

### **Enfermedades del páncreas exocrino**

Se producen por afectación pancreática en diferentes procesos, como pancreatitis, carcinoma pancreático, infecciones y traumatismos del páncreas, hemocromatosis, fibrosis quística y pancreopatía fibrocalculosa.

### **Endocrinopatías**

La patogenia reside en el efecto antagónico que ejercen sobre la insulina las hormonas contrainsulares. Está presente en pacientes con síndrome de Cushing, acromegalia, glucagonoma, feocromocitoma, somatostinoma, aldosteronoma, etc.

### **Diabetes inducida por drogas o fármacos**

Ciertos fármacos o drogas pueden precipitar una DM en pacientes con resistencia a la insulina, por deteriorar la secreción de la misma. Así podemos encontrar DM secundarias a ingestión de raticidas, pentamidina, etc.

### **Infecciones**

Algunos virus como el de rubeola, coxsackie, adenovirus, etc., pueden lesionar la célula beta y producir de esta forma diabetes.

### **Formas raras de DM mediadas por procesos autoinmunes**

En este grupo se incluyen las DM que aparecen en el síndrome de Stiiff-Man (hombre rígido), aquellas con resistencia a la insulina de tipo B asociadas a acantosis nigricans y las que desarrollan autoanticuerpos anti-receptor de insulina, asociadas en algunos casos al lupus eritematoso y otras enfermedades autoinmunes.

## Otros síndromes genéticos asociados con DM

En muchos síndromes genéticos como el síndrome de Down, Klinefelter, Turner, Wolfram, etc., existe una incidencia incrementada de DM.

## DM GESTACIONAL

Para el comité de expertos de la ADA la diabetes gestacional es definida como algún grado de intolerancia a la glucosa que se inicia o es identificada por primera vez durante el embarazo. Se presenta en un 1-14% de las gestaciones y se asocia a un mayor riesgo de complicaciones obstétricas y perinatales.

La mujer que presenta diabetes gestacional tiene mayor riesgo de sufrir DM en el futuro y, según apuntan datos recientes, de presentar hipertensión arterial, dislipemia y enfermedad cardiovascular.

## DIAGNÓSTICO

La sospecha clínica de DM tipo 1 vendrá dada por la presentación aguda de pérdida de peso, afectación general importante, cetosis e hiperglucemia. En muchas ocasiones la cetoacidosis es la primera manifestación de la enfermedad.

La DM tipo 2 cursa de forma asintomática en numerosas ocasiones, existiendo únicamente hiperglucemia. Otras veces puede observarse de forma insidiosa poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso, o descubrirse por la presencia de alguna de sus complicaciones crónicas, como retinopatía, neuropatía, enfermedad coronaria o

vasculopatía periférica. En los ancianos la primera manifestación puede ser la situación hiperosmolar.

El test preferido para realizar el diagnóstico de diabetes en niños y adultos es la glucemia plasmática basal. Actualmente no se recomienda realizar el diagnóstico de diabetes con el uso de los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c).

La confirmación del diagnóstico de DM (tabla 3) se realiza por medio de la determinación de la glucemia, considerándose diabético al paciente que presenta:

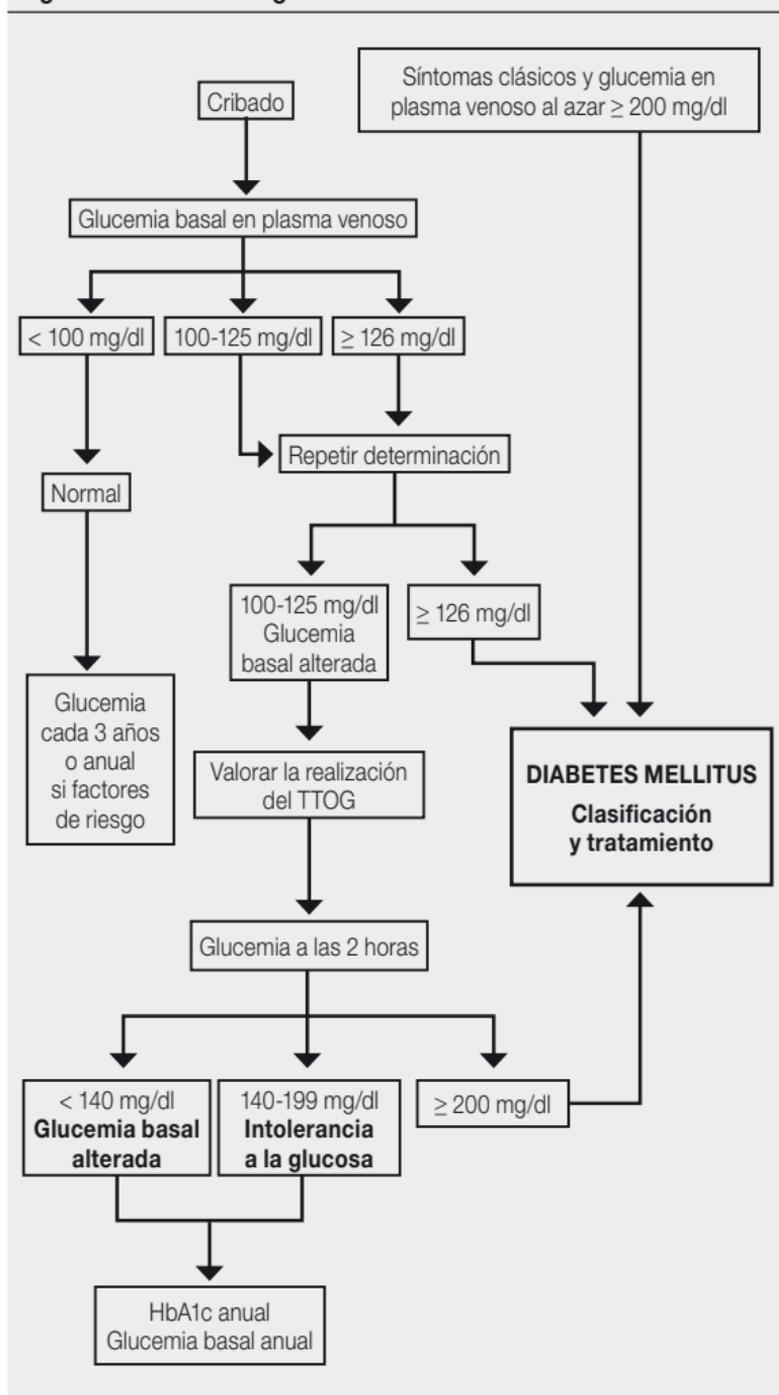
- Glucemia al azar en plasma venoso mayor o igual a 200 mg/dl, en presencia de síntomas clásicos de DM (poliuria, polidipsia, pérdida inexplicable de peso), en cualquier momento del día, independientemente de la última comida.
- Glucemia plasmática basal (en ayunas, sin ingesta calórica en al menos las 8 horas previas)  $\geq$  126 mg/dl.

<b>Tabla 3. Criterios diagnósticos de diabetes mellitus</b>	
<b>Estados de hiperglucemia</b>	<b>Criterios ADA*</b>
<b>Diabetes mellitus</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Síntomas clásicos y glucemia al azar en plasma venoso <math>\geq</math> 200 mg/dl.</li> <li>2. Glucemia basal en plasma venoso <math>\geq</math> 126 mg/dl<sup>†</sup>.</li> <li>3. Glucemia en plasma venoso <math>\geq</math> 200 mg/dl a las 2 horas de sobrecarga oral con 75 g de glucosa<sup>†</sup>.</li> </ol>
<b>Glucemia basal alterada</b>	Glucemia basal entre 100-125 mg/dl.
<b>Intolerancia a la glucosa</b>	Glucemia entre 140-199 mg/dl a las 2 horas del test de tolerancia oral con 75 g de glucosa.

\* ADA: American Diabetes Association.

<sup>†</sup> Deberá ser confirmado en un día distinto.

**Figura 1. Criterios diagnósticos de la diabetes mellitus**



- Glucemia a las 2 horas de la sobrecarga oral con 75 g de glucosa mayor o igual a 200 mg/dl.

Los dos últimos criterios deben ser repetidos en un día distinto para confirmar el diagnóstico.

Además, existen unos criterios de homeostasis alterada de la glucosa (estadios intermedios entre la normalidad y la DM), considerados como factores de riesgo para el desarrollo de DM y de enfermedades cardiovasculares. Estos son: intolerancia a la glucosa y glucemia basal alterada, cuyos valores diagnósticos han sido modificados respecto a los refrendados en el año 1997 en una reciente revisión realizada por la ADA.

- Glucemia basal alterada: glucemia basal entre 100 y 125 mg/dl.
- Intolerancia a la glucosa: glucemia basal en plasma inferior a 126 mg/dl y entre 140-199 mg/dl a las 2 horas de la sobrecarga oral con 75 g de glucosa.

## **CRIBADO**

El cribado y detección precoz en personas asintomáticas podría prevenir o retrasar las complicaciones producidas por la DM. Los beneficios potenciales de la detección precoz están basados en la evidencia de que la mayoría de las complicaciones de la DM están directamente relacionadas con la duración y severidad de la hiperglucemia.

Hasta el día de hoy no existe ninguna indicación para realizar un cribado poblacional de DM aunque sí estaría indicado un cribado selectivo en los individuos adultos que presentan un alto riesgo de padecer DM tipo 2, como son:

- Cribado cada tres años en sujetos con edad igual o superior a 45 años.
- Cribado a cualquier edad o más frecuentemente en adultos con sobrepeso (Índice de Masa Corporal  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) y factores de riesgo adicionales:
  - Antecedentes de DM gestacional, tolerancia alterada a la glucosa o glucemia basal alterada.
  - Mujeres con antecedentes de recién nacidos macrosómicos ( $> 4,5$  kg).
  - Presencia de alteraciones relacionadas con la resistencia a la insulina (ej.: obesidad severa y acantosis nigricans).
  - Hábito sedentario.
  - Hipertensión arterial (presión arterial  $\geq 140/90$  mmHg o tratamiento para la misma).
  - Historia familiar de DM en primer grado.
  - Dislipemia (HDL-colesterol  $< 35$  mg/dl o triglicéridos  $> 250$  mg/dl).
  - Miembro de grupo étnico con alta prevalencia en DM.
  - Mujeres diagnosticadas de Síndrome de Ovario Poliquístico.
  - Personas con historia de enfermedad cardiovascular.

## **CRITERIOS DE CONTROL EN LA PERSONA CON DIABETES**

Tanto las complicaciones macrovasculares como microvasculares se ven afectadas en su incidencia y progresión

no sólo por la hiperglucemia, sino por la presencia de otros factores de riesgo. Las personas con DM en la mayoría de las ocasiones no presentan solamente hiperglucemia aislada, sino que con frecuencia aparecen añadidos otros factores de riesgo como dislipemia, hipertensión, alteraciones inflamatorias, de la coagulación, etc., que multiplican su riesgo.

Por lo tanto, si queremos establecer un buen control del paciente diabético deberemos actuar no sólo sobre la glucemia sino también sobre el resto de factores de riesgo presentes. Así lo reconocen las más importantes guías de control y manejo de la persona con diabetes, marcando objetivos de control no sólo sobre la hiperglucemia sino sobre el resto de factores de riesgo (tabla 4).

<b>Tabla 4. Objetivos de buen control en el diabético (ADA 2008)</b>	
<b>Objetivos de control glucémico</b>	
HbA1c.	< 7%
Glucemia basal/preprandial.	70-130 mg/dl.
Glucemia posprandial.	< 180 mg/dl.
<b>Objetivos de control lipídico</b>	
cLDL.	< 100 mg/dl.
cHDL.	> 50 mg/dl.
Triglicéridos.	< 150 mg/dl.
<b>Objetivos de control presión arterial</b>	
Presión arterial.	< 130/80 mmHg.
<b>Cese del hábito tabáquico</b>	

## BIBLIOGRAFÍA

Alberti K, Zimmet P. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of

diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine* 1998; 15:539-53.

Albeti K, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on type 2 diabetes prevention. *Diabetic Medicine* 2007; 24:451-63.

American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31(suppl 1):S55-S60.

American Diabetes Association. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:S11-S14.

Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007; 30:753-9.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un trastorno progresivo y complejo que es difícil de tratar con eficacia a largo plazo. A diferencia de la diabetes tipo 1 (DM1), que cursa de forma más aguda y el diagnóstico coincide con el comienzo de la enfermedad, en la DM2 existe un retraso diagnóstico de entre 5 y 10 años, por lo que sabemos cuando se diagnostica pero no cuando comenzó la enfermedad. Esto se debe a que suele presentar síntomas poco llamativos para el paciente, o progresivos, a los que el paciente acaba adaptándose. En la DM1 no aparecen complicaciones hasta transcurridos al menos cinco años tras el diagnóstico, mientras que en la DM2, en el momento del diagnóstico, hasta un 50% de los pacientes pueden presentar algún tipo de complicación. Es decir, llegamos tarde al diagnóstico, y por tanto al tratamiento. Es preciso detectar precozmente la enfermedad y evitar retrasos en los cambios terapéuticos procurando mantener un buen control el mayor tiempo posible.

Hay que remarcar la importancia de la atención integral a todos los factores que se relacionan con la DM2. De ahí el papel clave de los profesionales de Atención Primaria en el tratamiento y cuidado de las personas con diabetes. El tratamiento de la DM2 no sólo es el de la hiperglucemia. Igualmente importante es el control de la hiperten-

sión arterial (HTA) y de la dislipemia, especialmente del colesterol-LDL, que coexiste en la mayoría de pacientes. Una reciente publicación del estudio Steno-2<sup>(1)</sup> confirma la importancia del control integral o multifactorial intensivo de los tres factores, especialmente en pacientes de más riesgo, observándose tras 8 años, una reducción del 46% de la mortalidad por cualquier causa, del 57% de mortalidad de cardiovascular (CV), 55% de fotocoagulación retiniana y 59% de eventos cardiovasculares.

A pesar de que disponemos de herramientas terapéuticas numerosas, diferentes, potentes y seguras, sólo la mitad de las personas con DM2 presenta cifras de buen control de la hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c). Y si se evalúan los tres factores de riesgo mayores relacionados con la aparición de complicaciones, tensión arterial, LDL-colesterol y glucemia, no llega al 10% la proporción de personas con DM2 que presentan los tres factores bien controlados<sup>(2-4)</sup>. Hay dos fenómenos relacionados con esta situación que pudieran ser la causa de la misma:

- La inercia terapéutica es la falta de modificación por el médico de un tratamiento a pesar de saber que el paciente no está bien controlado<sup>(5)</sup> y llega a ser el 50% de los casos, realizando muchas visitas pero pocos cambios terapéuticos<sup>(6)</sup>. Las causas pueden ser del paciente, de la enfermedad o de las características del médico o del entorno sanitario.
- El cumplimiento terapéutico (CT) es el grado en que el comportamiento de una persona en términos de tomar la medicación (dosis, frecuencia), seguir una dieta o asumir cambios en el estilo de vida coincide con los consejos

médicos o de salud. Se ha comprobado que muchos pacientes no siguen el tratamiento como se les había recomendado, llegando a ser el incumplimiento la primera causa de mal control. Muchos pacientes con diabetes no cumplen con el tratamiento en la forma que se les indicó. Con antidiabéticos orales (ADOs), las tasas de CT oscilan entre el 36 y el 93%. La persistencia con ADO fue del 20 al 70%. El cumplimiento en general es peor en terapia múltiple que en monoterapia y en varias dosis al día frente a monodosis. En tratamientos con insulina, el CT oscila en torno al 63-80%. Sin embargo, hay pocos estudios que valoren la relación entre cumplimiento y grado de control medido por HbA1c. Uno de los pocos estudios<sup>(16)</sup> que evalúa el CT a todos los fármacos orales del paciente con diabetes (no sólo hipoglucemiantes) muestra que sólo uno de cada tres pacientes presenta buen CT a todos los fármacos. Se acepta que las estrategias que modifican el CT en la DM2 tienen que ser mixtas; es decir, combinar aumento de conocimientos con intervenciones para modificar las conductas y tienen que mantenerse en el tiempo. Las intervenciones tienen que ser individualizadas en función del conocimiento del paciente y, para ello, es fundamental que una vez se identifique el CT se aborde en la estrategia los motivos de incumplir, sus factores predictores y las formas en las que incumple.

## **INICIO DEL TRATAMIENTO DE LA DM2: ¿DIETA O FÁRMACOS?**

El tratamiento, no sólo al inicio, sino durante toda la evolución de la enfermedad, debe incluir siempre una alimenta-

ción saludable y la realización de ejercicio de forma habitual. Supone un cambio en los estilos de vida (CEV) para la mayoría de los pacientes, que hay que abordar con el tiempo y los recursos necesarios, dadas las dificultades conocidas para el seguimiento de estas recomendaciones. Existe cierta polémica sobre si el inicio del tratamiento en un paciente recién diagnosticado de DM2 debe incluir sólo los cambios de estilo de vida (alimentación, ejercicio) y esperar 3-6 meses a iniciar tratamiento farmacológico o éste debiera iniciarse conjuntamente desde el momento del diagnóstico. Los últimos consensos ADA/EASD<sup>(7, 8)</sup> recomiendan el inicio de CEV junto con metformina (MTF) desde el momento del diagnóstico. Otras guías también recientes (Ministerio de Sanidad, guía NICE) recomiendan 3-6 meses de tratamiento previo con dieta antes de iniciar el tratamiento farmacológico. Por otro lado, en una reciente publicación<sup>(9)</sup>, posterior a la aparición de las guías del MSC y NICE, y que es una continuación del estudio UKPDS, se comprueba como 10 años después de acabar el estudio, y a pesar de que las diferencias del control glucémico entre el grupo de tratamiento intensivo y el de tratamiento convencional habían desaparecido al año de finalizarlo, se observó una reducción del 9% para cualquier complicación relacionada con la DM, 24% de complicaciones microvasculares, 15% de IAM, y 13% de mortalidad por todas las causas. En los pacientes obesos, tratados con MTF durante el estudio UKPDS, las reducciones fueron del 21% para cualquier complicación relacionada con la DM, 33% de IAM, y 27% de mortalidad por todas las causas. Todas ellas estadísticamente significativas. Estos resultados muestran un efecto sostenido de “herencia o legado”

(“*legacy effect*”), tras una estrategia intensiva de control de la glucosa en el momento del diagnóstico que parece ser más largo de lo descrito hasta ahora. Estas observaciones indican que el control de glucosa intensivo en el momento del diagnóstico se asocia a un riesgo considerablemente disminuido de IAM y muerte por cualquier causa, además de una reducción bien establecida del riesgo de microangiopatía que persiste en el tiempo.

Finalmente los niveles glucémicos son un criterio mayor para decidir iniciar el tratamiento farmacológico en el momento del diagnóstico, pues al llevar años de evolución en el momento del diagnóstico pueden presentar niveles glucémicos muy elevados que aconsejan el inicio de tratamiento farmacológico incluso de insulina de manera transitoria para evitar la glucotoxicidad (ver criterios de insulinización transitoria).

## **ALIMENTACIÓN**

Es preferible el término alimentación saludable al de “dieta”, en primer lugar para evitar las connotaciones restrictivas que tiene este término, y en segundo lugar para resaltar que la alimentación de la persona con diabetes es una alimentación saludable adecuada en general para cualquier persona, por lo que también puede ser seguida por los familiares con los que convive.

La alimentación es un pilar básico del tratamiento de la DM2. Sin embargo, la evidencia sobre el tipo de alimentación (calorías totales, composición por principios inmediatos, menús, raciones, intercambio, etc.) y sobre todo, la forma de conseguir la adhesión por parte del paciente a la

misma continúa siendo un tema de discusión. Se dice que una persona lleva una alimentación equilibrada cuando los alimentos que ingiere combinan un 50-60% de carbohidratos, 10-15% de proteínas y 20-30% de grasas. Esto es válido para todas las personas, incluidas los pacientes con DM2. El tratamiento debe ser individualizado en función de las características de cada persona (presencia de obesidad y grado), su estilo de vida y su tratamiento específico (insulina o fármacos). Si el paciente presenta un IMC  $\geq 25$  el plan de alimentación debe ser hipocalórico. Como normas generales podrían darse las recomendaciones<sup>(10)</sup> expuestas en las tablas 1, 2 y 3 (modificado de cita 10).

Hay que procurar un plan alimentario individualizado, variado y equilibrado (a ser posible en cada comida). Es conveniente que las comidas sean variadas e incluyan siempre vegetales. No hay límite en el consumo de vegetales crudos y hechos sin grasa.

**Tabla 1. Recomendaciones generales para una alimentación saludable**

1. Adaptar el plan al tratamiento con insulina o con la toma de antidiabéticos orales y con la práctica de ejercicio físico.
2. Realizar 5 ó 6 comidas al día. Al distribuir la ingesta de hidratos de carbono (HdC) a lo largo del día, se facilita el control glucémico, evita hiperglucemias posprandiales graves, y se ajusta mejor el tratamiento farmacológico.
3. Evitar las grasas saturadas y colesterol (moderar el consumo de productos lácteos completos y los muy grasos, carnes grasas, huevos y sus derivados, charcutería, vísceras...).
4. Incluir alimentos ricos en fibra (verduras, legumbres, frutos secos, cereales integrales y fruta en las cantidades adecuadas a cada caso). Al menos 20-30 g/día.
5. En caso de tomar alcohol, incluirlo en las principales comidas y nunca en ayunas por su efecto hipoglucemiante.

**Tabla 2. Alimentos de consumo frecuente**

1. Cereales, arroz y patatas: combinar siempre con verduras; es mejor tomar los cereales integrales.
2. Legumbres: se recomienda combinar con patata o arroz y verduras, evitando la adición de alimentos grasos.
3. Leche y productos lácteos: leche semidesnatada o desnatada, se recomienda consumir con mayor frecuencia yogures y otros derivados lácteos poco grasos, y por supuesto, no azucarados. Los hay edulcorados con sacarina que se pueden tomar sin problemas.
4. Carnes, pescado, huevos y derivados: todos, aunque evitando excesos en función de las necesidades calóricas.
5. Grasas: aceites de oliva y semillas (girasol, maíz, soja), mantequilla, margarinas vegetales, mejor en crudo y frutos secos. Evitando excesos en función de las necesidades calóricas.
6. Verduras y hortalizas: todas sin límite.
7. Frutas: frescas a ser posible con piel y bien lavadas, batidas, cocidas y al horno sin azúcar, salvo las indicadas en "alimentos limitados".
8. Bebidas: agua, caldos desgrasados, infusiones, zumos naturales y licuados de frutas sin azucarar.

**Tabla 3. Alimentos de consumo moderado y ocasional**

1. Cereales: pan blanco, galletas tipo maría.
2. Carnes semigrasas, hígado, jamón y fiambres de pollo o pavo, jamón especial bajo en grasa y en menor proporción otros embutidos.
3. Postres caseros elaborados con edulcorantes sin calorías que resistan la cocción como el sorbitol, que se extrae del maíz (los hay en polvo, granulado o líquido).
4. Bebidas: zumos comerciales sin azúcar, café descafeinado, leche con malta o achicoria, bebidas light.
5. Productos especiales para personas diabéticas: mermeladas, bollería normal o integral y helados elaborados con edulcorantes acalóricos en los diabéticos tipo 2 y todos aquellos que llevan fructosa (azúcar calórico de la fruta y la miel), sólo en los tipo 1 y con moderación.
6. Otros productos: mayonesa, bechamel (mejor con leche semi o desnatada).

## HIDRATOS DE CARBONO

Son el principio inmediato que más influye sobre los niveles de glucemia, por lo que su ingesta debe repartirse a lo largo del día teniendo en cuenta la realización de ejercicio y el tratamiento farmacológico. Pero son imprescindibles y deben aportar el 50-60% de las calorías totales. Los hidratos de carbono (HdC) aportan 4 kcal/g. No obstante, se debe controlar el consumo de alimentos muy ricos en HdC, y deberían evitarse consumir con frecuencia algunos como las bebidas refrescantes tipo colas, pasteles, helados, bollería y azúcar. Por ejemplo, una lata de cola o tónica lleva el equivalente a unos 4 sobres de azúcar.

El pan puede y debe consumirse, pero sólo en las cantidades adecuadas, al igual que ocurre con otros alimentos

**Tabla 4. Alimentos a consumir de forma esporádica o en pequeñas cantidades**

1. Limitar los más grasos y evitar todos aquellos que llevan azúcar, mermeladas, y los que están enriquecidos o lleven nata.
2. Productos de charcutería y vísceras, pescados en conserva, salazón o ahumados.
3. Galletería, pastelería y bollería convencionales.
4. Aquellas legumbres que se cocinan con ingredientes grasos de origen animal (chorizo, morcilla, tocino...). Se podrán tomar más veces si se cocinan sin los ingredientes de origen graso, sustituyéndolo por verduras.
5. Fruta en almíbar, frutas secas, confitadas y escarchadas.
6. Zumos azucarados, bebidas refrescantes con azúcar (cola, tónica, bitter), batidos lácteos azucarados y bebidas alcohólicas.
7. Nata, manteca, tocino y sebos.
8. Otros como chocolate y chocolate en polvo, miel y mermeladas convencionales, gelatinas de frutas (llevan azúcar).
9. Evitar azúcar común o sacarosa.

ricos en hidratos de carbono complejos: arroz, pastas alimenticias, patatas y legumbres, los cuales se recomienda combinar con verduras por su contenido de fibra, ya que ésta ayuda a regular los niveles de azúcar en la sangre. El pan de soja modifica menos la glucemia que el de trigo. La leche es el único alimento de origen animal que contiene azúcar, concretamente la lactosa. Un vaso de leche aporta lo que un sobre de azúcar de 10 g para el café. Es un alimento básico que aporta proteínas, cantidades variables de grasa según el tipo de leche, vitaminas y minerales como el calcio. Por todo ello, es un alimento muy recomendable. Los pacientes diabéticos pueden tomar leche, pero sabiendo que contiene azúcar y midiendo su ingesta.

Los alimentos etiquetados como “bajos en azúcar” deben contener menos del 25% de azúcar, y los “sin azúcar” menos del 0,5% de azúcar.

La fruta es un alimento saludable. Contiene fibra, vitaminas y minerales. Puesto que también contiene HdC, es preciso incluirla en la planificación de la dieta en función la ingesta total de HdC. Es preferible la fruta entera al zumo de fruta pues sacia más. Hay que evitar añadir azúcar a la fruta.

Un mensaje clave para las personas con diabetes es “contar los carbohidratos”. Los alimentos ricos en carbohidratos como el pan, el arroz, las galletas, el cereal, las frutas, los zumos, la leche, el yogur, las patatas, el maíz y los azúcares, son los que más suben los niveles de glucemia. Para muchas personas, comer 3 ó 4 porciones de carbohidratos en cada comida y 1 ó 2 porciones en desayuno y merienda está bien. Hay que educar al paciente en el ma-

nejo de los HdC y acostumbrarlo a contar el número total de porciones. Por ejemplo, si escoge comer un postre, comer menos patatas.

## GRASAS

Las grasas son el componente de la alimentación que más calorías aporta a nuestro organismo, aportan 9 kcal/g. Se recomienda que las grasas de la alimentación aporten como máximo el 35% del total de las calorías y se aconseja limitar las grasas saturadas a menos del 7% del total. Se recomiendan las grasas “cardiosaludables”, como aceite de oliva, nueces y semillas y el consumo de pescado, limitando el consumo de alimentos ricos en grasas saturadas como cordero, ternera, cerdo y productos precocinados o ricos en grasa. Los suplementos de ácidos grasos omega 3 no han mostrado beneficios en personas con diabetes por lo que no se recomienda su prescripción. Podría valorarse su uso en pacientes con hipertrigliceridemia elevada que no responden a otros fármacos.

## PROTEÍNAS

Deben aportar como máximo el 15% de las calorías totales. Aportan 4 kcal/g.

## CÁLCULO DE LAS NECESIDADES CALÓRICAS

Una forma sencilla de conocer las necesidades calóricas de la persona es en función del peso ideal o alcanzable tras haberlo pactado con el paciente<sup>(11)</sup>. El cálculo incluye las necesidades para el metabolismo basal, la actividad física realizada y la corrección por edad (ver tablas 5 y 6).

<b>Tabla 5. Cálculo de las necesidades calóricas</b>				
<b>Cálculo del peso ideal y deseable</b>				
Peso ideal = talla (cm) - 100 Peso deseable = 25 x talla <sup>2</sup> (en metros)				
<b>Necesidades para el metabolismo basal (horas de sueño)</b> (kcal/peso ideal o deseable/hora)				
Hombres	1			
Mujeres	0,95			
<b>Necesidades según el tipo de actividad física (kcal/peso/hora)</b>				
	Muy ligera	Ligera	Moderada	Pesada
Hombres	1,5	2,9	4,3	8,4
Mujeres	1,3	2,6	4,1	8,0
<b>Porcentaje de reducción del gasto energético total según la edad</b>				
20-39	40-49	50-59	60-69	≥ 70
0%	-5%	-10%	-20%	-30%
<b>Ajuste según sobrepeso u obesidad</b>				
Sobrepeso (IMC 25-29,9)		Reducir 20-30%		
Obesidad (IMC ≥ 30)		Reducir 30-40%		

Los cambios en la alimentación suponen un esfuerzo para el paciente y muchos no los asumen. La mayoría de las instituciones internacionales proponen que las intervenciones de consejo y asesoramiento se basen en el modelo de las 5 "A"<sup>(12)</sup>, creado por el US Preventive Services Task Force. Las características principales de los cinco pasos de este modelo se recogen en la tabla 7.

Las intervenciones que intentan ayudar a las personas con diabetes a adoptar (o mantener) un estilo de vida saludable comparten una serie de principios comunes:

1. Las personas deben tener un papel comprometido en el proceso del cambio. Si no hay compromiso por parte del paciente es imposible alcanzar un buen control.

<b>Tabla 6. Ejemplo cálculo de las necesidades calóricas</b>				
<b>Necesidades para el metabolismo basal (horas de sueño) (kcal/peso ideal o deseable/hora)</b>				
Mujeres	Peso deseable: $0,95 \times 10 \text{ h} \times 60 \text{ kg} = 570 \text{ kcal}$ Peso ideal: $0,95 \times 10 \text{ h} \times 64 \text{ kg} = 608 \text{ kcal}$			
<b>Necesidades según el tipo de actividad física (kcal/peso/hora)</b>				
	Muy ligera	Ligera	Moderada	Pesada
Mujeres	$1,3 \times 12 \times 90$ $= 1.404 \text{ kcal}$	$2,6 \times 2 \times 90$ $= 468 \text{ kcal}$		
	Total = $570 + 1.404 + 468 = 2.442$			
	Total = $608 + 1.404 + 468 = 2.480$			
<b>Porcentaje de reducción del gasto energético total según la edad</b>				
	60-69			
	$2.442 - (2.442 \times 0,20) = 1.954$			
	$2.480 - (2.480 \times 0,20) = 1.984$			
<b>Ajuste según sobrepeso u obesidad</b>				
	$1.954 - (1.954 \times 0,30) = 1.368 \text{ kcal}$			
Obesidad	$1.984 - (1.984 \times 0,30) = 1.389 \text{ kcal}$			
	Redondeando 1.400 kcal			
Desayuno	Almuerzo	Comida	Merienda	Cena
20%	10%	25%	10%	25%
280 kcal	140 kcal	350 kcal	140 kcal	350 kcal

Ejemplo de ficha para el cálculo de necesidades calóricas. Mujer de 60 años, de 1,60 de talla y 90 kg de peso que duerme 10 horas al día y realiza actividad muy ligera 12 h y ligera 2 h.

IMC ó Índice de Quetelet =  $25 \times (1,6)^2 = 35$ .

Peso ideal = Talla - 100 = 60 kg. Peso deseable =  $25 \times (1,6)^2 = 64 \text{ kg}$ .

- Adquirir una nueva conducta es un proceso, no un hecho aislado, que a menudo requiere un aprendizaje basado en intentos sucesivos (no se consigue siempre “a la primera”).
- Factores psicológicos, como las creencias y los valores, influyen en la conducta, y ésta a su vez influye en los valores y la experiencia de las personas. Es necesario

**Tabla 7. Cinco pasos (las 5 “A”) para el cambio de conducta**

Assess-averiguar	Preguntar sobre los factores y conductas de riesgo y sobre los aspectos que afectan la elección o el cambio de la conducta.
Advise-aconsejar	Dar consejos claros, específicos y personalizados, incluida información sobre los riesgos/beneficios personales.
Agree-acordar	Pactar en colaboración los objetivos y los métodos más apropiados, basados en los intereses y en la capacidad para el cambio de la persona.
Assist-ayudar	Usar técnicas de modificación de la conducta (autoayuda o asesoramiento) para ayudar a la persona a conseguir los objetivos pactados adquiriendo las habilidades, la confianza y el apoyo social/ambiental que favorece el cambio, junto con los tratamientos farmacológicos cuando sean adecuados.
Arrange-asegurar	Fijar (asegurar) visitas de seguimiento (en el centro o telefónicas) para ayudar/apoyar y para ajustar el plan terapéutico como se necesite, incluida la derivación a unidades especializadas cuando sea necesario.

Modificado de Cabezas Peña C et al. Recomendaciones sobre el estilo de vida. Aten Primaria. 2007; 39(Supl 3):27-46.

abordar con el profesional sanitario aquellas creencias que dificulten el seguimiento de las recomendaciones.

4. Las relaciones y las normas sociales tienen una influencia sustantiva y persistente.
5. La conducta depende del contexto en que ocurre; las personas influyen y están influidas por su entorno físico y social.
6. Cuanto más beneficiosa o gratificante es una experiencia, más posibilidades hay de que se repita; cuanto más perjudicial o displicente, menos probable es que se repita.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El objetivo del tratamiento farmacológico en la DM2 es la prevención de las complicaciones. Para ello se debe intentar mantener la HbA1c < 7%, la glucemia basal < 130 mg/dl y la glucemia posprandial < 180 mg/dl. Una nueva publicación del estudio UKPDS ha demostrado los beneficios del control glucémico temprano en la DM2, existiendo un efecto “memoria” que perdura durante años a pesar de la pérdida del buen control en los 10 años siguientes de prevención con reducciones de riesgo relativo del 24% de microangiopatía, 15% de infarto y 13% de mortalidad.

El cumplimiento terapéutico y la inercia terapéutica son las principales causas de mal control. La mitad de los pacientes con diabetes no toman la medicación como se les indicó (ADOs o insulina), por lo que antes de determinar la ineficacia de un fármaco hay que valorar si el paciente lo estaba tomando adecuadamente. Por otro se realizan muchas visitas (se recomiendan 4-6 visitas al año y se realizan más de 12) y pocos cambios terapéuticos. Se recomienda no esperar más de tres meses en un paciente con buen cumplimiento terapéutico y mal control.

## TERAPIA CON FÁRMACOS ORALES

Según el estudio UKPDS el tratamiento sólo con dieta y ejercicio no permite en la mayoría de los pacientes un buen control más allá de un año, precisando iniciar el tratamiento con fármacos antidiabéticos orales (ADOs). Realmente los CEV (reducción de sobrepeso, ejercicio) hay que aplicarlos antes, en la prediabetes, pues se puede llegar a evitar la aparición de la mitad de los casos de

DM2. Por otro lado, el retraso diagnóstico que se observa (hasta de varios años) en muchos pacientes evidenciado por la presencia de complicaciones ya en el momento del diagnóstico, hace que cada vez sea más frecuente la recomendación de iniciar el tratamiento farmacológico junto con el cambio de estilo de vida en el momento del diagnóstico. No obstante, en pacientes más comprometidos se pueden intentar 3-6 meses de tratamiento con medidas no farmacológicas. Las medidas de estilo de vida son necesarias siempre, sea cual sea el tratamiento farmacológico<sup>(14)</sup>. El uso total de medicamentos para el tratamiento de la DM2 en España en Atención Primaria ha experimentado un crecimiento muy importante en el periodo 1992-2006, pasando de 19,82 DHD (dosis por habitante y día) en 1992 a 55,66 en 2003. La relación entre utilización de ADOs/insulina ha pasado de 2,18 en 1992 a 3,12 en 2006<sup>(15)</sup>, lo que probablemente esté indicando un tratamiento farmacológico oral más precoz, debido, sobre todo, al uso de sulfonilureas y de biguanidas. Los ADOs de mayor crecimiento han sido metformina y glimepirida, los más utilizados en 2006. Es notable el incremento en el uso de metformina a partir de 1998, año en el que se publicaron los resultados del estudio UKPDS.

En general, los ADOs están contraindicados durante el embarazo y la lactancia, donde la insulina es el medicamento de elección.

En la mayoría de ellos es preciso un control de la función renal mediante el cálculo del filtrado glomerular y la función hepática mediante determinación de transaminasas.

## TIPOS DE FÁRMACOS ORALES

Los ADOs varían según su mecanismo de acción sobre cada uno de los tres factores causales de la hiperglucemia en la DM2 (tabla 8):

1. El déficit de la secreción insulínica por agotamiento de la célula beta pancreática.
2. La resistencia a la acción de la insulina, debida generalmente a la coexistencia de obesidad.
3. La sobreproducción hepática de glucosa para compensar el menor aporte glucémico celular.

Otro mecanismo de acción terapéutica complementario es la reducción de la velocidad de absorción de la glucosa a nivel intestinal, lo que hacen los fármacos inhibidores de las disacaridasas intestinales como acarbosa y miglitol (figura 1).

El parámetro principal que debe dirigir la decisión terapéutica es el nivel de control de la HbA1c y al inicio de la enfermedad, en muchas ocasiones, la monoterapia oral

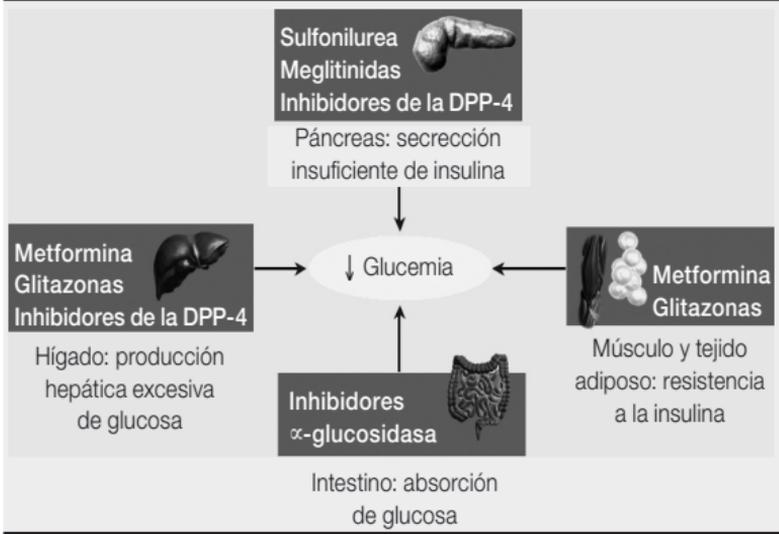
**Tabla 8. Actuación de los ADOs sobre los factores causales de la hiperglucemia en la DM2**

Mecanismos de acción de los fármacos orales	MTF	SU	GND	GTZ	IDDP4
Mejora la secreción de insulina.		√	√		√
Reduce la producción hepática de glucosa.	√			√	√
Mejora la resistencia a la insulina.	√			√	

MTF = metformina; SU = sulfonilureas; GND= glinidas; GTZ = glitazonas; IDPP-4 = inhibidores dipeptidil-peptidasa 4.

Adaptado de Inzucchi SE. JAMA 2002; 287:360-72; Gallwitz B. Minerva Endocrinol. 2006; 31:133-47; Nathan DM et al. Diabetología. 2006; 49:1.711-21.

**Figura 1. Mecanismo de acción de los antidiabéticos orales**



es suficiente para alcanzar un buen control. Pero desde el punto de vista fisiopatológico el tratamiento debería ir dirigido a intentar reconducir las tres alteraciones y para ello se precisa la terapia combinada, ya que ningún fármaco oral actúa sobre los tres (tabla 8). La monoterapia puede ser suficiente para alcanzar un buen control en valores de HbA1c hasta 9%. Con niveles superiores al 9%, si ya han fracasado los CEV, es difícil que se alcance un buen control sólo en monoterapia.

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática para intentar conocer el efecto comparativo de los diferentes ADOs en cuanto a eficacia y seguridad, concluyendo que no se observan diferencias entre ellos a la luz de los ensayos clínicos publicados hasta esa fecha, existiendo una carencia importante de estudios para poder responder a esa cuestión<sup>(16)</sup>. En general podría decirse que los fármacos tradicionales (met-

formina, SU de segunda generación) presentan una eficacia similar o superior sobre el control glucémico, lipídico y otros efectos, que otros más recientes (glinidas, glitazonas, inhibidores de alfa glucosidasas) por lo que se consideran los fármacos para iniciar el tratamiento. En otra reciente revisión sistemática sobre los efectos cardiovasculares de los ADOs se concluye que el tratamiento con metformina se asoció a un riesgo

**Tabla 9. Características de los antidiabéticos orales**

Principio activo y nombre comercial	Dosis	Tomas/día
<b>Biguanidas</b>		
Metformina (Metformina genérica; Dianben)	500-2.000	Dos o más
<b>Sulfonilureas</b>		
Gliclazida (Diamicron 80 mg)	80-240	Dos o más
Gliclazida de liberación modificada (Unidiamicron 30 mg)	30-90	Una
Glimepirida (Amaryl 1, 2, 4 mg) (Roname 2,4 mg)	1-4	Una
Glipizida (Minodiab, 5 mg)	2,5-15	Dos o más
Gliquidona (Glurenor 30 mg)	15-120	Dos o más
Glisentida (Staticum, 5 mg)	2,5-20	Dos o más
<b>Glinidas</b>		
Repaglinida (Novonorm 1, 2, 4 mg) (Prandin 1, 2, 4 mg)	2-16	Dos o más
<b>Inhib. Alfa-Glucosidasa</b>		
Acarbosa (Glucobay 50, 100 mg) (Glumida 50, 100 mg)	50-600	Tres
Miglitol (Plumarol 50, 100 mg) (Diastabol 50, 100 mg)	50-300	

un 26% menor de mortalidad CV (OR = 0,74; 95% CI, 0,62-0,89) no observándose diferencias significativas en el resto de ADOs<sup>(17)</sup>. En las tablas 9, 10 y 11 se especifican las principales características de los ADOs. Dado que la metformina no produce hipoglucemias y presenta mejor perfil cardiovascular, es el fármaco de elección para el tratamiento inicial, tanto en pacientes obesos como delgados.

Precauciones	Contraindicaciones
Control de Filtrado Glomerular inicial y periódico. Control de transaminasas.	Trastornos graves de función renal, cardíaca, respiratoria o hepática. Alcoholismo. Embarazo y lactancia. Temporal si administración contrastes yodados.
Control hematológico.	DM1. Alergia a sulfamidas y derivados. Trastornos graves de función renal o hepática. Infarto agudo de miocardio. Embarazo y lactancia. Cetosis. Cirugía. Traumatismo graves. Tratamiento con miconazol.
	Trastornos graves de función hepática. Uso concomitante con gemfibrozilo (riesgo de hipoglucemia grave).
Control periódico (al menos mensual) de enzimas hepáticos durante 1 <sup>er</sup> año de tto. e interrumpirlo si elevación es > a 3 veces el LSN.	Trastornos de digestión y absorción. Hernias mayores, obstrucciones intestinales y úlceras intestinales. IR. grave y cirrosis hepática. Embarazo y lactancia.

*Continúa en página siguiente.*

Tabla 9. (continuación)

Principio activo y nombre comercial	Dosis	Tomas/día
<b>Tiazolidindionas (glitazonas)</b>		
Pioglitazona (Actos)	15-45	Una o dos
Rosiglitazona (Avandia)	4-8	Una o dos
<b>Inhibidores DPP4</b>		
Sitagliptina (Januvia)	100	Una
Vildagliptina (Galvus)	50	Una o dos

Tabla 10. Ventajas e inconvenientes de los antidiabéticos orales

Principio activo y presentación	Ventajas
<b>Biguanidas</b>	Prevención CV. No aumento de peso. Eficacia. Morbimortalidad. Precio. Experiencia de uso.
<b>Sulfonilureas</b>	Rapidez. Eficacia. Precio. Una toma al día (glimepirida, glicazida lib. modificada). Experiencia de uso.

<b>Precauciones</b>	<b>Contraindicaciones</b>
Control hemograma. En concomitancia con AINE aumenta el riesgo de edema. Comprobar niveles de enzimas hepáticos antes de iniciar tto. (no iniciarlo con niveles > 2,5 veces LSN o evidencia de enf. hepática); y posterior al mismo a juicio clínico.	Insuficiencia cardiaca o historia de la misma (NYHA, grado I a IV). Enfermedad hepática. Embarazo y lactancia.
Hipersensibilidad. IR. moderada o grave e IH. moderada o grave. Niños < 18 años falta de datos sobre eficacia y seguridad. Precaución en ancianos $\geq$ 75 años.	Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes. DM1.
IR. moderada o grave e IH. moderada o grave. Niños < 18 años falta de datos sobre eficacia y seguridad. Precaución en ancianos $\geq$ 75 años.	Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes. DM1.
<b>Inconvenientes</b>	<b>Perfil de paciente</b>
Trastornos GI. Insuficiencia renal/respiratoria.	Obesos o delgados.
Hipoglucemias. Aumento peso. Interacciones. Varias toma al día.	Paciente delgado.

Continúa en página siguiente

<b>Tabla 10. (continuación)</b>	
<b>Principio activo y presentación</b>	<b>Ventajas</b>
<b>Glinidas</b>	Rapidez (control posprandial). Eficacia. Insuficiencia renal. leve/moderada.
<b>Inhib. Alfa-Glucosidasa</b>	Seguridad.
<b>Tiazolidindionas (glitazonas)</b>	Eficacia. Control a largo plazo. Insuficiencia renal.
<b>Gliptinas (Inhibidores de DPP4)</b>	Seguridad. Comodidad (dosis única). No aumento de peso.

<b>Tabla 11. Eficacia, factibilidad, seguridad y economía de los ADOs</b>	
<b>Principio activo y presentación</b>	
<b>Biguanidas</b>	
<b>Metformina</b>	
<b>Sulfonilureas</b>	
Gliclazida (Diamicron 80 mg) Gliclazida de liberación modificada (Unidiamicron 30 mg) Glimepirida (Amaryl 1, 2, 4 mg) (Roname 2, 4 mg) Glipizida (Minodiab 5 mg) Gliquidona (Glurenor 30 mg) Glisentida (Staticum 5 mg)	
<b>Glinidas</b>	
Repaglinida (Novonorm 1, 2, 4 mg) (Prandin 1, 2, 4 mg)	
<b>Inhibidores alfa-glucosidasa</b>	
Acarbosa (Glucobay 50, 100 mg) (Glumida 50, 100 mg) Miglitol (Plumarol 50, 100 mg)	
<b>Tiazolidindionas (glitazonas)</b>	
Pioglitazona Rosiglitazona	
<b>Inhibidores DPP4</b>	
Sitagliptina Vildagliptina	

Inconvenientes	Perfil de paciente
Varias toma al día.	Paciente con horarios variables de comidas.
Trastornos GI. Menor eficacia. Varias tomas/día.	Fases iniciales/obesos.
Aumento peso. Edemas. Riesgo fracturas. Precio. Riesgo CV (rosi).	Insuficiencia renal leve.
Menos experiencia de uso.	Terapia combinada.

Eficacia	Factibilidad	Seguridad	Economía
5	2	2	4
4	2	2	4
4	3	2	3
4	3	2	4
4	2	2	4
4	2	2	4
4	2	2	4
4	1	2	3
2	1	3	3 3
4	2	2	1
4	2	1	1
3	3	3	2
3	3	2	2

## INICIO DE LA MONOTERAPIA ORAL: METFORMINA

La metformina es el fármaco de elección para el inicio de la monoterapia oral en la DM2<sup>(18)</sup>. Su efecto se debe a la disminución de la sobreproducción hepática de glucosa, y la disminución de la resistencia a la acción de la insulina. Reduce la HbA1c entre 1 y 2%, siendo la eficacia incluso mayor cuanto más alto es el nivel de partida de la HbA1c. Presenta efectos favorables sobre el metabolismo lipídico y es neutro sobre el peso.

La dosis inicial normal es un comprimido de 850 mg una o dos veces al día administrado durante o después de las comidas. No se recomiendan dosis superiores a 2 g/día pues aumentan la probabilidad de efectos adversos (EA) sin un aumento proporcional de la eficacia. Para minimizar los EA es conveniente titular la dosis y comenzar incluso con dosis menores de 850 mg/día incrementándola de forma progresiva. Generalmente la dosis se fragmenta en dos tomas al día. Según ficha técnica la dosis máxima autorizada es de 3 g, dividiendo la dosis en tres tomas al día.

No provoca hipoglucemia en monoterapia, como consecuencia de su mecanismo de acción. La reacción adversa más frecuente (> 1/10 pacientes) es la aparición de náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal y pérdida de apetito, sobre todo al inicio. Puede desaparecer espontáneamente en muchos casos o al administrar la metformina en dos o tres dosis al día, o realizar un lento incremento de la dosis. No hay pruebas de que la metformina se asocie con un mayor riesgo de acidosis láctica (AL), en comparación con otros tratamientos hipoglucemiantes si se prescribe en las condiciones adecuadas<sup>(19)</sup>. Los casos descritos de

AL han aparecido principalmente en pacientes con una insuficiencia renal marcada. Si se sospecha la presencia de acidosis metabólica, debe interrumpirse el tratamiento y hospitalizar al paciente inmediatamente.

### **Precauciones**

Deben determinarse el filtrado glomerular (FG) antes de iniciarse el tratamiento y vigilarse de forma regular: al menos una vez al año en pacientes con función renal normal, y al menos de dos a cuatro veces al año en pacientes cuyos niveles de FG estén en el límite superior del valor normal y en pacientes de edad avanzada. En pacientes de edad avanzada, la aparición de una insuficiencia renal es frecuente y asintomática. Debe tenerse especial cuidado en situaciones en las que pueda producirse un deterioro de la función renal, por ejemplo, al iniciar una terapia antihipertensiva o una terapia diurética y al iniciar una terapia con fármacos antiinflamatorios no esteroideos. El cálculo del FG se puede realizar mediante las fórmulas de Cockcroft y Gault o la de MDRD; una aproximación sencilla es el cociente peso/creatinina (ej. un paciente de 80 kg de peso y creatinina de 2 tendría un FG de 40 ml/min). Se considera patológico si es inferior a 60.

Como la administración intravascular de materiales de contraste yodados en exploraciones radiológicas puede desembocar en un fracaso renal, debe suspenderse el tratamiento con metformina antes o en el momento de la exploración y no reanudarlo hasta pasadas 48 horas, y sólo tras haber evaluado la función renal y comprobar que es normal.

## Contraindicaciones

Insuficiencia o disfunción renal (FG < 60 ml/min). Patología aguda que implique un riesgo de alteración de la función renal como: deshidratación, infección grave, shock, administración intravascular de productos de contraste yodados. Enfermedad aguda o crónica capaz de provocar una hipoxia tisular, como: insuficiencia cardiaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock. Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo. Lactancia. Hipersensibilidad a metformina hidrocloreto o a alguno de los excipientes. Cetoacidosis diabética, precoma diabético.

## ALTERNATIVAS ANTE EL FRACASO O LA INTOLERANCIA A METFORMINA

### Sulfonilureas

En monoterapia estarían indicadas en caso de intolerancia a metformina y podría valorarse su uso en pacientes sin sobrepeso, especialmente si se desea un rápido control glucémico por la presencia de síntomas y la insulina no está indicada o no es aceptada. Su eficacia es similar a metformina, aunque la respuesta es más rápida. La eficacia es similar entre las diferentes SU (glibenclamida, gliclazida, gliclazida) pero difieren en la duración de acción y en la frecuencia y severidad de hipoglucemias. La glibenclamida debería relegarse a un segundo plano por su mayor riesgo de hipoglucemias y la existencia de otras alternativas<sup>(20)</sup>. Actualmente sólo se recomiendan las SU de segunda generación y entre ellas gliclazida, gliclazida, glipizida, gliclazida o glisentida. De especial interés

son glimepirida y gliclazida de liberación modificada por favorecer el cumplimiento terapéutico al ser de una sola toma al día, presentar una mayor afinidad por el receptor y menor mortalidad comparada con glibenclamida<sup>(21)</sup>.

Las SU actúan por la estimulación a las células beta del páncreas. Imitan a la glucosa y tras unirse a los receptores cierran los canales de potasio sensibles a ATP, y se favorece la despolarización de la membrana. La despolarización abre el canal de calcio, con la consiguiente estimulación de la secreción de insulina. El efecto de una dosis se consigue en 1-2 semanas. Iniciar con dosis bajas, aumentando cada dos semanas. La dosificación es variable según el principio activo (tabla 11). Deben tomarse media hora antes de la ingesta de alimentos pues interfieren con éstos en la absorción.

Los efectos adversos más frecuentes son la hipoglucemia y el aumento de peso (en torno a 3-5%). El más severo es la hipoglucemia, que se presenta más frecuentemente en los ancianos, pacientes con insuficiencia renal o hepática. Es mayor con glibenclamida (hasta en el 30%) que con glimepirida y gliclazida<sup>(22)</sup>. Debe interrogarse por ella de forma sistemática pues pueden dar pocos síntomas o atípicos, o ninguno (especialmente en ancianos). Este efecto también puede ser desencadenado por falta de ingesta, sobredosis, historia de insuficiencia renal, o ejercicios intensos. Pueden presentarse signos de contrarregulación adrenérgica tales como taquicardia, hipertensión y arritmias cardíacas. En algunas ocasiones se producen alteraciones visuales transitorias o pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad cutánea así como prurito, rash o urticaria.

#### PRECAUCIONES

Consumo de alcohol, especialmente con déficit de ingesta. Se requiere realizar periódicamente un control hematológico (especialmente leucocitos y trombocitos) y de la función hepática y renal. Debe advertirse a los pacientes que adopten precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen.

#### CONTRAINDICACIONES

Diabetes tipo 1, coma y precoma diabético, embarazo, alergias a sulfamidas. I. renal o hepática grave. Gliquidona se puede utilizar si  $Cr < 2$  mg/dl.

#### INTERACCIONES

Las SU pueden ver potenciada su acción y favorecer la hipoglucemia (fenilbutazona, IECAs, fluconazol, quinolonas, tetraciclinas, fluoxetina, anticoagulantes) o bien disminuida su acción (estrógenos y progestágenos, diuréticos). Los antiH2 y betabloqueantes pueden estimular o disminuir la acción terapéutica.

#### **Inhibidores de la alfa glucosidasa**

Actúan inhibiendo las alfa glucosidasas intestinales y por ello retrasan la absorción de la glucosa procedente de los polisacáridos. Los efectos adversos son frecuentemente de tipo gastrointestinal, como flatulencia, meteorismo y diarrea. Este hecho, su menor potencia en la reducción de HbA1c (0,5-1%) y ser precisas varias tomas al día, lo que dificulta el cumplimiento, les sitúa como alternativas de 2ª o 3ª opción en pacientes obesos, con hiperglucemia

posprandial como alteración principal y HbA1c < 9% o con HbA1c menor de un 1% sobre el objetivo.

### **Secretagogos de acción rápida**

La repaglinida y nateglinida son secretagogos de acción rápida de eficacia similar a las SU. El mecanismo de acción es similar al de las sulfonilureas, pero estimulando la liberación posprandial inmediata de insulina (pico postprandial) a través de un punto de unión específico y distinto al de las sulfonilureas, por lo que mejoran la glucemia posprandial y pueden estar indicados en pacientes en los que predomine esta alteración. Su indicación en monoterapia sería en aquellos pacientes en los que se decida prescribir un secretagogo por intolerancia a la metformina o también pacientes delgados en que se considere mejor opción pero que presenten horarios de comida variables o erráticos, ya que si omiten tomas pueden suspender el comprimido previo y evitar así el riesgo de hipoglucemias.

Poseen una vida media corta y metabolismo hepático, por lo que tienen menos riesgo de hipoglucemia. Presentan aumento de peso en torno al 3%. Por su eliminación biliar la repaglinida podría ser ventajosa en pacientes con insuficiencia renal (filtrado glomerular > 30 ml/min) o en los ancianos. Iniciar con dosis mínima y ajustar a intervalos de 1-2 semanas. La nateglinida no se comercializa actualmente en España.

Su coste es mayor que el de las sulfonilureas y el número elevado de tomas al día puede dificultar el cumplimiento. Contraindicadas en embarazo, lactancia y alteraciones graves de la función hepática. Se debe evitar la asociación

de repaglinida con gemfibrozilo por riesgo aumentado de hipoglucemias.

### **Glitazonas (tiazolidindionas)**

Este grupo está formado por rosiglitazona y pioglitazona. De eficacia similar a SU. Indicadas en monoterapia en pacientes (especialmente aquellos con sobrepeso) con control insuficiente con dieta y ejercicio en los que el tratamiento con metformina se considera inadecuado, por existir contraindicaciones o intolerancia. En terapia combinada con cualquier otro fármaco antidiabético. Aumentan la sensibilidad a la insulina en tejido adiposo y, en menor medida, en hígado y músculo. Reducen glucemia sin producir hipoglucemia.

Su principal mecanismo de acción consiste en mejorar la sensibilidad a la insulina principalmente a nivel periférico. También disminuyen la síntesis de ácidos grasos y, en menor medida, la gluconeogénesis hepática. No producen hipoglucemias. Se ha observado un ligero aumento de peso atribuido a retención hidrosalina y aumento de la grasa subcutánea con disminución de la grasa visceral. Se metabolizan en el hígado y se excretan por las heces.

La rosiglitazona se emplea en dosis inicial de 4 mg/día. Aumentar hasta 8 mg/día en ocho semanas. 1-2 dosis/día aumenta ligeramente LDL colesterol, HDL colesterol y triglicéridos. La pioglitazona a dosis inicial 15 ó 30 mg/día en dosis única. Se puede aumentar hasta dosis máx. 45 mg/día (1 dosis). Aumenta HDL colesterol sin modificar LDL colesterol ni triglicéridos<sup>(23)</sup>.

Entre los efectos adversos destaca el aumento de peso, edemas y aumento de riesgo de fracturas en mujeres con osteoporosis.

El efecto sobre el control glucémico es más tardío que con el resto de ADOs (el efecto máximo puede tardar varios meses). En el estudio ADOPT se observó que la proporción de pacientes con buen control glucémico a 5 años era el doble en pacientes con rosiglitazona que con glibenclamida. Es decir, que mantienen un mejor control a largo plazo que las SU. En un reciente estudio (PERISCOPE), en pacientes con lesión coronaria pioglitazona mostró una menor tasa de progresión de la placa de ateroma comparado con glimepirida (-0,16% vs + 0,73%)<sup>(24)</sup>.

Están contraindicadas en caso de insuficiencia cardíaca o hepatopatía. Se pueden utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave. Se deben usar con precaución en combinación con insulina. Existen datos controvertidos pero no concluyentes<sup>(25, 26)</sup> sobre la posible mayor incidencia de eventos cardiovasculares, aunque no de mortalidad en pacientes tratados con rosiglitazona. Por otro lado, en otra reciente revisión sistemática sobre los efectos cardiovasculares de los ADOs, se concluye que el tratamiento con metformina se asoció a un menor riesgo de mortalidad CV (OR=0,74; 95% CI, 0,62-0,89) no observándose diferencias significativas en el resto de ADOs<sup>(27)</sup>.

### **Gliptinas (inhibidores de DPP4)**

Este grupo está formado por sitagliptina y vildagliptina. Actúan bloqueando la degradación de las hormonas denominadas "incretinas" (*Glucagon-like peptide-1*-GLP1-

y *glucose-dependent insulintropic polypeptide* -GIP-) que se sintetizan en las células L y K, respectivamente, del intestino delgado y colon tras la ingesta, aumentando su concentración en sangre. Inhiben la enzima que degrada estas hormonas denominada dipeptidil peptidasa 4 (DPP4). Las incretinas estimulan al páncreas para que produzca más insulina cuando los niveles de glucosa en la sangre son altos. Actúan también sobre las células alfa del páncreas disminuyendo la concentración posprandial de glucagón y reduciendo la producción hepática de glucosa. Enlentecen el vaciado gástrico aumentando la sensación de saciedad. No actúan cuando la concentración de glucosa en la sangre es baja, por lo que, a diferencia de las sulfonilureas, no producen hipoglucemias o lo hacen raramente. Son neutras respecto al peso, por lo que no se observa aumento de peso en los pacientes. Se administran en una dosis única de 100 mg, por lo que no precisa realizar modificaciones o titulaciones de la misma. Dosis superiores no consiguen mayor eficacia<sup>(28)</sup>.

Indicadas en **terapia combinada** con metformina, una tiazolidinediona o una sulfonilurea, pero únicamente se emplean combinadas con una sulfonilurea en los pacientes que no pueden tomar metformina. No está indicado su uso en monoterapia. Son fármacos en general bien tolerados. Con sitagliptina se ha descrito aumento del riesgo de infecciones urinarias o nasofaríngeas y cefaleas no dependientes de hipoglucemias. Con vildagliptina mareos no relacionados con hipoglucemia. Vildagliptina se debe evitar en pacientes con enfermedad hepática o cardíaca y

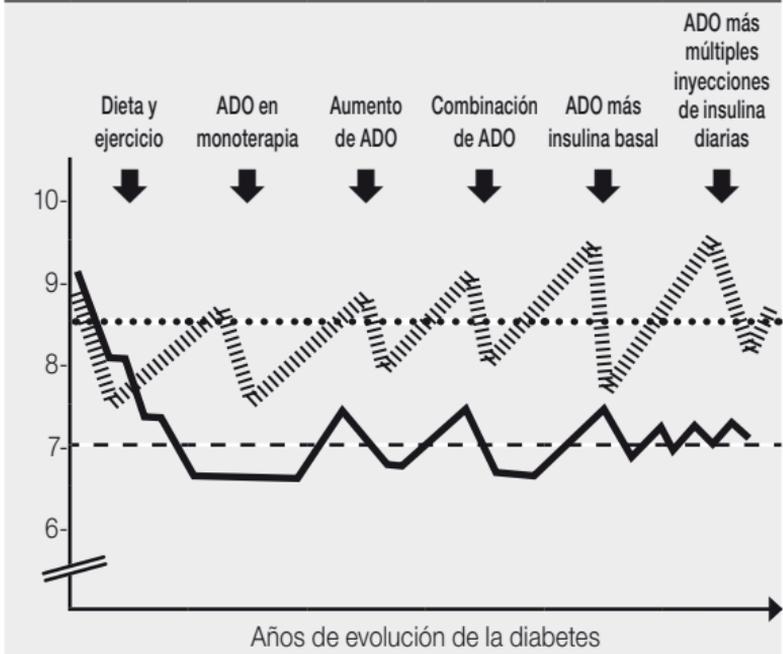
deben monitorizarse los niveles de transaminasas. Deben respetarse las contraindicaciones y precauciones del fármaco que se asocia a ellas.

## TERAPIA COMBINADA DE DOS FÁRMACOS ORALES

La mayoría de pacientes, siguiendo la evolución de la enfermedad al cabo de meses o años, presentan mal control ( $HbA1c > 7\%$ ) en monoterapia con metformina (figura 2). La primera causa a evaluar es el cumplimiento terapéutico. Si el cumplimiento es bueno, el motivo es el deterioro natural de la función de la célula beta pancreática que obliga a asociar un segundo fármaco.

La insulina es una opción a tener en cuenta especialmente en sujetos sin obesidad, porque la mayoría de pacientes

**Figura 2. Evolución de control y tratamiento en la diabetes tipo 2**



con DM2 presentan déficit de secreción además de resistencia a la insulina (figura 3). Pero en la práctica clínica la decisión más habitual es añadir un segundo fármaco oral.

### Metformina más sulfonilureas

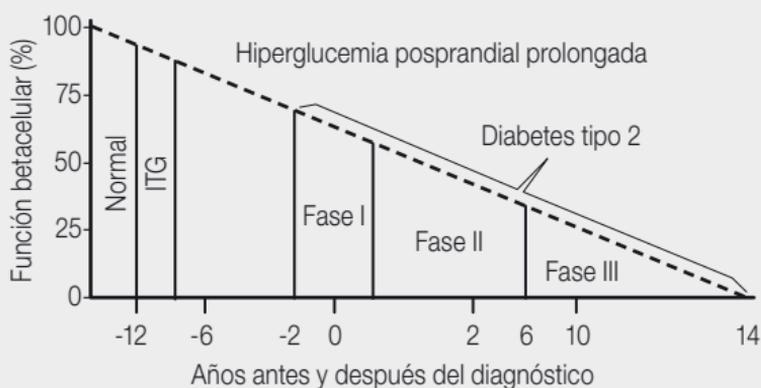
Es una combinación eficaz en la reducción de HbA1c, con experiencia de uso, y económica, indicada en muchos pacientes. Actúa a nivel de la resistencia a la insulina y estimulando la secreción de insulina por el páncreas. Puede presentar hipoglucemia.

### Metformina más glitazonas

Actúan disminuyendo la resistencia a la insulina y la producción hepática de glucosa, por lo que no produce hipoglucemia. Es una combinación eficaz en la reducción de HbA1c,

**Figura 3. Evolución de la producción pancreática de insulina en la diabetes tipo 2**

**Estadios evolutivos según la función beta-celular**



Harold Lebovitz. Diabetes Rev 1999; 7:3.

pero menos económica. Deben respetarse las contraindicaciones de las glitazonas. Es una combinación especialmente indicada en pacientes cuya alteración predominante sea la insulinoresistencia: dislipemia diabética (bajo HDL-colesterol e hipertrigliceridemia, *acantosis nigricans*, etnias especialmente insulinoresistentes, obesidad centrípeta), con HbA1c moderadamente elevada (menor de 8,5-9%).

### **Metformina más gliptinas**

Esta combinación actúa sobre las tres alteraciones que condicionan la DM2 (producción hepática de glucosa, insulinoresistencia y déficit secretor) sin producir hipoglucemia. Hay pocos estudios que evalúen de forma comparativa diversas asociaciones de ADOs. Es menos económica que M+S pero más segura a la luz de los conocimientos actuales. Se recomienda 50 mg de gliptina y 1.000 mg de metformina dos veces al día. Por su perfil de seguridad y efecto neutro en peso pueden ser una buena opción en pacientes obesos y/o ancianos.

### **Sulfonilureas más glitazonas**

Actúan disminuyendo la resistencia a la insulina y estimulando la secreción de insulina. Es una combinación eficaz en la reducción de HbA1c, pero menos económica. Deben respetarse las contraindicaciones de las glitazonas. Es una combinación especialmente indicada en pacientes cuya alteración predominante sea la insulinoresistencia: dislipemia diabética (bajo HDL-colesterol e hipertrigliceridemia, *acantosis nigricans*, etnias especialmente insulinoresistentes, obesidad centrípeta) con HbA1c moderadamente elevada (menor de 8,5-9%).

## TERAPIA COMBINADA DE TRES O MÁS FÁRMACOS ORALES

La evolución de la enfermedad hará que al cabo de meses o años el paciente vuelva a presentar mal control (HbA1c > 7%). Es importante evitar la inercia clínica y no esperar demasiado a hacer los cambios terapéuticos, pues en general se suelen hacer con cifras de 8-9% de HbA1c (figura 2). Se recomienda no esperar más de tres meses para un cambio terapéutico si el control no es adecuado y realizarlo sobre la base de 7% salvo casos específicos (poca esperanza de vida, anciano que vive solo, enfermedades graves asociadas) donde el objetivo puede ser sólo la ausencia de síntomas.

Tras el fracaso de la terapia combinada de dos fármacos, la primera causa a evaluar es el cumplimiento terapéutico. Si el cumplimiento es bueno, el motivo es el deterioro natural de la función de la célula beta pancreática que obliga a asociar insulina o un tercer fármaco. Este es un dilema frecuente y en el que la mayoría de guías se posicionan a favor del uso de insulina. Por tanto, la triple terapia oral estaría indicada sólo en aquellos casos de no aceptación del paciente de la administración de insulina, teniendo en cuenta que la actitud del profesional es determinante. Existen muchas combinaciones, todas posibles a la luz del mecanismo de acción de cada fármaco: a) metformina + sulfonilureas + glitazonas; b) metformina + sulfonilureas + gliptinas, sería la combinación mas económica; c) metformina + glitazonas + gliptinas, no produce hipoglucemias; y d) sulfonilureas + glitazonas + gliptinas, en pacientes que no toleran metformina.

Al disponer de mayor número de fármacos orales se abre la perspectiva de múltiples combinaciones, pero las recomendaciones actuales no valoran la cuádruple terapia como deseable. Por tanto no estaría recomendada salvo en casos excepcionales donde no sea posible otra alternativa. También debe tenerse en cuenta que el cumplimiento se relaciona de forma inversa al número de comprimidos/día, de forma que a más comprimidos peor cumplimiento.

## TERAPIA CON INCRETINMIMÉTICOS.

### ANÁLOGOS DE GLP1

Una nueva familia de fármacos son los incretinmiméticos. Se trata de moléculas análogas a la hormona incretina GLP1, con modificaciones en la cadena de aminoácidos o añadiendo otras cadenas para no ser degradadas por la enzima DPP4. De momento se dispone de exenatida, pero en breve aparecerán otras como liraglutida.

Está indicado en combinación con metformina y/o sulfonilureas. No está indicada la asociación a otros ADOs ni se puede asociar a insulina.

El tratamiento de exenatida debe ser iniciado con una dosis de 5 µg administrada vía subcutánea dos veces al día durante al menos un mes con el objeto de mejorar la tolerabilidad. La dosis puede luego aumentarse a 10 µg dos veces al día para mejorar de forma adicional el control glucémico. Las dosis superiores a 10 µg dos veces al día no están recomendadas. Puede ser administrado en cualquier momento dentro de un periodo de 60 minutos antes de las dos comidas principales del día,

separadas por aproximadamente seis horas o más (ej. desayuno y cena). No debe ser administrado después de la comida.

Produce reducción media de peso de 5 kg tras tres años de tratamiento.

No es preciso ajustar dosis en insuficiencia hepática y se puede emplear hasta filtrado glomerular de 50 y con precaución entre 30 y 50. No está recomendado su uso en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave. Se han notificado, de forma espontánea, casos raros de pancreatitis aguda. Se debe informar a los pacientes del síntoma característico de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente. Se ha observado resolución de la pancreatitis con tratamiento de apoyo. Si hay sospecha de pancreatitis, todos los medicamentos potencialmente sospechosos deben ser discontinuados. Se ha comunicado un aumento del International Normalized Ratio (INR) durante el uso concomitante de warfarina.

## TERAPIA CON INSULINA

El tratamiento con insulina se inició en 1922, y durante años se utilizaron insulinas de origen animal (bovinas y porcinas). En las últimas décadas aparecen las insulinas humanas obtenidas por ingeniería genética de ADN recombinante, con idéntica secuencia de aminoácidos que la insulina endógena, menos inmunogénica que la obtenida de animales. Actualmente disponemos de análogos de insulina obtenidos tras sustituir o añadir nuevos aminoácidos a la molécula de insulina, lo que permite en muchos casos reproducir mejor el perfil de secreción fisiológica

normal de insulina, por lo que su manejo se ha incorporado a las pautas habituales de tratamiento.

La insulina es el tratamiento más eficaz para el control de la diabetes. Es una opción a tener en cuenta desde las fases más precoces de la DM2, especialmente en sujetos sin obesidad, porque la mayoría de pacientes con DM2 presentan déficit de secreción además de resistencia a la insulina. En el momento del diagnóstico, la función de la célula beta está ya reducida casi a la mitad (figura 3), por lo que la insulina sería un tratamiento beneficioso desde el inicio. La utilización de insulina en España ha pasado de 6,23 DDD/1.000 hab/día en 1992 a 13,5 en 2006, lo que indica una mayor utilización de este importante recurso terapéutico.

La insulinoterapia en la DM2 no suele ser una necesidad urgente, por lo que los pacientes pueden y deben recibir previamente una educación diabetológica específica y aprender a realizar autoanálisis de glucemia capilar para identificar de forma precoz las descompensaciones tanto hiper como hipoglucémicas. En general se recomiendan perfiles de 6 puntos (antes y dos horas después de las tres comidas principales), con una frecuencia variable en función de la situación. El centro de salud es un buen lugar para iniciar un tratamiento con insulina dada su proximidad, permitiendo realizar visitas a enfermería los días siguientes, incluso diarias, monitorizando la respuesta del paciente y su manejabilidad.

En ocasiones los mismos profesionales levantamos barreras para su utilización amenazando con frases como “tendrá que pincharse si no se cuida”. Estas prácticas de-

ben abandonarse para evitar rechazos a una medicación que es necesaria. El paciente debe ser informado desde el momento del diagnóstico de la probable necesidad de insulina en el futuro como una parte más del tratamiento.

### **Indicaciones y contraindicaciones**

En la DM2 está indicada para el tratamiento de los pacientes que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasis normal de la glucosa. También está indicado de forma transitoria en la estabilización inicial de la DM2 o en enfermedades intercurrentes en aquellos pacientes que presenten niveles muy elevados de glucemia o con mucha sintomatología, dada su rapidez de acción y gran eficacia. No tiene contraindicaciones salvo la hipersensibilidad a la insulina humana o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

### **Ventajas e inconvenientes**

No tiene dosis máxima, que vendrá definida en cada paciente por la aparición de hipoglucemias, y puede administrarse en caso de complicaciones (insuficiencia renal, cardíaca o hepática) donde es el fármaco de elección. Es una hormona fisiológica, que no presenta interacciones. Es el tratamiento más eficaz tanto en monoterapia, como asociada a ADOs. Los principales inconvenientes son la administración subcutánea, el ajuste de dosis, la presencia de hipoglucemias y el aumento de peso.

### **Criterios de insulino terapia en DM2**

- En el momento del diagnóstico. Valorar esta opción con HbA1c al diagnóstico mayor de 9%. Criterios mayores

(al menos 1): embarazo y/o cetonurias intensas. Criterios menores (al menos 2): clínica manifiesta de corta evolución (< 3-4 semanas); pérdida de peso intensa; diabetes tipo 1 en familiar de primer grado; existencia de otra enfermedad endocrina autoinmune; poliuria nocturna intensa; edad < 40 años.

- En el seguimiento, tras el fracaso de otros tratamientos. La pérdida de peso no justificada o la aparición de cetonurias con sintomatología típica son criterios de insulinoopenia y por tanto de necesidad de iniciar tratamiento con insulina.

La insulinoterapia debería valorarse de forma más precoz en:

- Pacientes delgados que no tienen insulinoresistencia.
- Pacientes con edades más jóvenes donde el control estricto es más importante.
- En pacientes con HbA1c 0,5% por encima del objetivo individualizado (que será 7% en muchos casos), tratados con 2 ó 3 ADOs, no debiendo demorar más de tres meses la decisión.
- Pacientes con más 10 de años de evolución que presentan un control glucémico deficiente en muchos casos debido a insulinoopenia importante.
- Por otro lado hay que valorar situaciones particulares de pacientes con expectativa vital comprometida, ancianos que viven solos, déficits sensoriales o educativos que impidan una correcta administración de la insulina donde puede ser aceptables objetivos menos exigentes como simplemente el control de síntomas.

- De forma transitoria. Determinadas enfermedades (infarto, fiebre persistente, tratamiento con corticosteroides, traumatismo grave) o situaciones como el embarazo, lactancia o las intervenciones quirúrgicas requieren la administración transitoria de insulina (IT) para un mejor control glucémico pudiendo retornar al tratamiento anterior una vez resuelta la situación. La descompensación aguda hiperglucémica puede también precisar IT.

### **Tipos de insulina**

El páncreas produce de forma permanente una insuline-mia basal para mantener la homeostasis de la glucosa junto con picos de secreción insulínica tras la ingesta de alimentos para controlar la hiperglucemia posprandial. Este mecanismo natural se intenta emular mediante los tipos de insulina de que se disponen:

- Las intermedias y prolongadas (análogos basales) que se utilizan para el control de la glucemia basal y aportan una insulinemia basal fisiológica que el paciente ha perdido.
- Las rápidas (prandiales) que se utilizan para el control de las glucemias posprandiales.

Además existen mezclas precargadas, también llamadas bifásicas, de insulina rápida e intermedia que pueden facilitar un menor número de administraciones.

Es necesario para un correcto uso, conocer las características de inicio, pico máximo y duración de efecto de las diferentes insulinas. En las tablas 12 y 13 y figuras 4 y 5 se describe su farmacodinámica. Las insulinas rápidas deben

**Tabla 12. Tipos de insulina y farmacodinámica**

Grupo	Tipo de insulina	H/A	Nombre comercial	Inicio (horas)	Efecto máximo (horas)	Duración (horas)
Intermedias	NPH	H	Humulina NPH, Insulatard	1-2	4-8	12
	NPL	A	Humalog NPL	1-2	4	15
Prolongadas	Glargina	A	Lantus	1-2	-	18-24
	Detemir	A	Levemir	1-2	Dosis dependiente	12-18
Rápidas	Regular	H	Actrapid, Humulina regular	0,5-1	2-4	6-8
	Lispro	A	Humalog	0,2	1-2	3-4
	Aspart	A	Novorapid flexpen	0,2	1-2	3-5
	Glulisina	A	Apidra (*)	0,2	1-1,5	4-6

(\*) Puede administrarse en los 15 minutos anteriores o en los 20 minutos posteriores al inicio de la comida; H = insulina humana. A = análogo de insulina humana.

**Tabla 13. Mezclas precargadas de insulina disponibles**

Grupo	Tipo de insulina	H/A	Nombre comercial				
			Mixtard 30	Humulina 30/70	Novomix 30	Humalog Mix 50	Humalog Mix 25
Rápidas	Regular	H	30%	30%			
	Lispro	A				50%	25%
	Aspart	A			30%		
Intermedias	NPH	H	70%	70%	70%		
	NPL	A				50%	75%

La farmacodinámica dependerá de la proporción de rápida. Ej. 20 unidades de Humalog mix 50, contienen 10 unidades de rápida y 10 de intermedia. H = insulina humana. A = análogo de insulina humana.

administrarse 30 minutos antes de las comidas, mientras los análogos de rápida se administran inmediatamente antes de las comidas, lo que supone una ventaja para el paciente<sup>(29)</sup>. Las insulinas intermedias tienen una duración de 12-15 horas (tabla 12). Respecto a la insulina NPH, los análogos basales

Figura 4. Tipos de insulina: duración del efecto

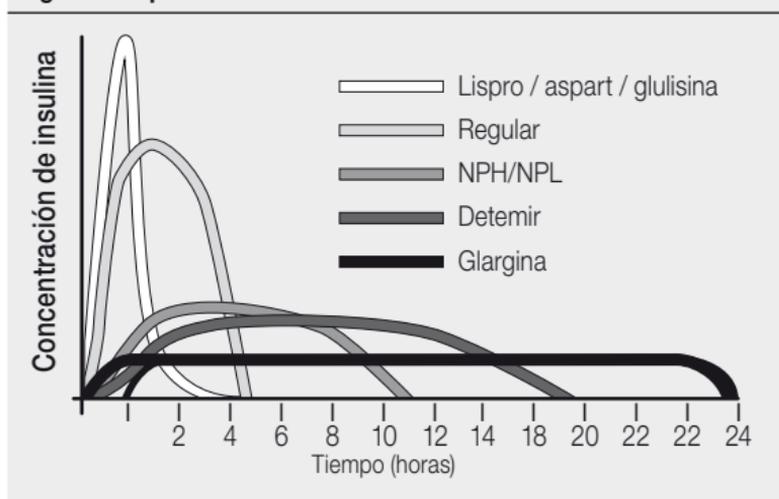
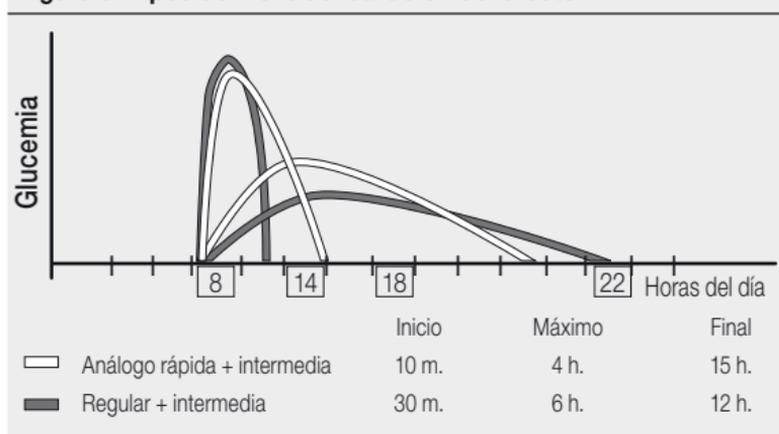


Figura 5. Tipos de mezclas: duración del efecto



presentan una curva más plana, sin picos (especialmente glargina) más parecida a la insulinemia basal, menor ganancia de peso (especialmente detemir), menor variabilidad de absorción, menor variabilidad de acción (intersujeto e intrasujeto) y menor incidencia de hipoglucemias, a expensas sobre todo de la reducción de hipoglucemias nocturnas, aunque la eficacia en el control glucémico es similar a NPH<sup>(30)</sup>.

## **Pautas de insulino terapia en DM2**

En la elección de una pauta de insulina inicial se deberían tener en cuenta las preferencias del paciente, el riesgo de efectos adversos, sobre todo hipoglucemias, y los costes. La pauta varía en función de la situación clínica del paciente. Aunque todos los tipos de insulina contribuyen al control de la HbA1c, las insulinas intermedias y análogos basales se utilizan más para el control de la glucemia basal y las rápidas para el control de las glucemias posprandiales. El objetivo prioritario de control es la HbA1c. Para ello la glucemia basal (en ayunas antes del desayuno) debe ser el objetivo a controlar en primer lugar, pues condiciona el resto del perfil glucémico. Pero no es infrecuente (habitual en DM2 con ADOs) que la HbA1c sea buena a pesar de una glucemia basal algo elevada. En las discrepancias entre glucemias capilares y HbA1c siempre debe predominar el criterio de HbA1c pues es un parámetro mucho más estable.

Los perfiles glucémicos son el referente para el ajuste de la pauta insulínica, por lo que es una información imprescindible. En obesos las necesidades de insulina siempre serán proporcionalmente más elevadas por la resistencia insulínica. En general es recomendable calcular las dosis en UI/kg de peso por este motivo y no cantidades fijas. Siempre que sea posible, procurar mantener la asociación de metformina con insulina pues mejora el control glucémico con una menor ganancia de peso. Al inicio siempre es preferible quedarse corto y ajustar dosis que producir hipoglucemias con las primeras dosis y probablemente rechazo del paciente al tratamiento. Posteriormente sí que

es muy recomendable ser ágiles en el ajuste, siendo en este sentido muy útiles y seguras las pautas de autoajuste por el propio paciente (con ajuste de dosis cada tres días, por ejemplo) entregadas en la consulta o unidad de diabetes. Se ha demostrado que este ajuste por el paciente mejora el grado de control con baja incidencia de hipoglucemias severas comparado con el ajuste realizado por el médico<sup>(31)</sup>. En caso de que no puedan utilizarse estas fórmulas de autoajuste se realizará mediante visitas presenciales, aunque debe valorarse la posibilidad de realizar visitas telefónicas o por correo electrónico para ajuste por el médico o enfermero/educador.

Excepto en un caso de descompensación aguda cetósica o hiperosmolar, se puede ser cauto en el inicio de insulina y mantener los ADOs dando opción al tratamiento combinado insulina basal-ADOs.

#### DOSIFICACIÓN Y ELECCIÓN DE LA INSULINOTERAPIA EN DM2

Primer objetivo. Control de glucemia basal mediante inicio de insulina de acción prolongada. Comenzar con 0,2 UI/kg/día (preferible) o simplemente 10 UI/día de análogo basal antes de la cena, al acostarse o por la mañana (tabla 14, figura 6).

- Ajuste inicial: mediante glucemia capilar. El paciente debe realizar automedición de la glucemia capilar diariamente. La glucemia basal (en ayunas antes del desayuno) (GB) debe ser el objetivo a controlar en primer lugar dentro del rango de buen control de 70-130 mg/dl.

**Tabla 14. Administración e indicación de las insulinas disponibles**

Tipo de insulina	Administración	Indicación
Rápidas y análogos	Se administran antes de las comidas (preprandrial)*.	Controlan la hiperglucemia posprandial y la preprandial de la comida siguiente.
Intermedias	Una dosis nocturna (NPH/NPL) o dos dosis mañana y noche.	Proporcionan la insulinemia de base.
Prolongadas	Una dosis matutina o nocturna o dos dosis mañana y noche.	Controlan la hiperglucemia basal y del resto del día.
Mezclas	Se administran antes de las comidas (preprandrial).	Controlan la hiperglucemia posprandial y la preprandial de la comida siguiente. Proporcionan la insulinemia de base.

\* Los análogos de rápida se administran justo antes de comer o incluso después de la comida. La rápida debe administrarse 30-45' antes de la comida.

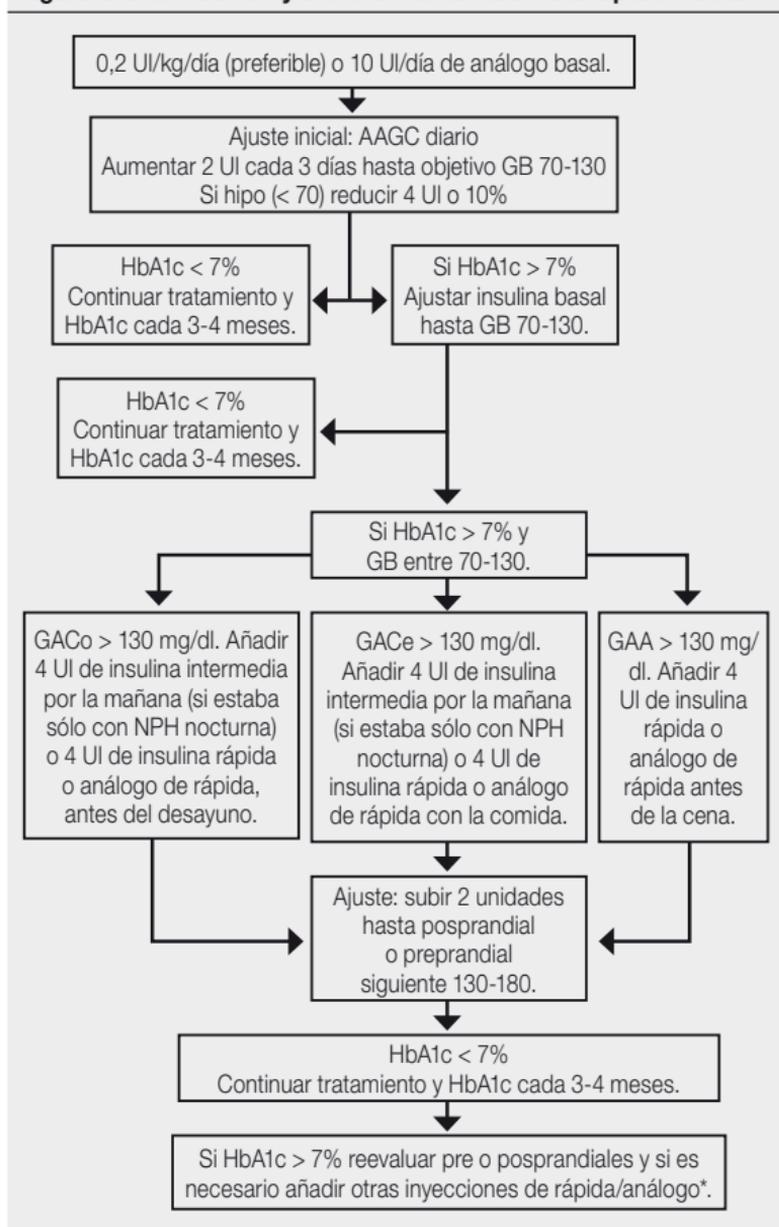
Cada tres días comprobará si las glucemias basales se sitúan dentro del rango de buen control 70-130 mg/dl.

Si la GB se sitúa en al menos dos de tres mediciones entre 130-180 mg/dl el paciente incrementará en 2 UI la dosis de insulina, hasta alcanzar el objetivo. Si fuera muy alta ( $> 180$  mg/dl) el incremento será de 4 unidades.

Si la GB presenta alguno de los tres valores  $< 70$  mg/dl el paciente reducirá en 4 UI la dosis previa o un 10% de la dosis si ésta fuera mayor de 40 UI.

- Ajuste posterior mediante HbA1c. Se debe realizar medición de HbA1c a los 2-3 meses del inicio del tratamiento y se comprobará si se sitúa dentro del rango de buen control que debe ser como norma general  $< 7\%$  (salvo casos particulares).

**Figura 6. Dosificación y elección de la insulinoterapia en DM2**



\* Si el paciente necesita una proporción de rápida e intermedia similar a la presente en una premezclada y se trata de una persona con horarios muy regulares, puede sustituirse la inyección de intermedia + rápida por la premezclada correspondiente.

(GB: glucemia basal. GACo: preprandial antes de comida. GACe: preprandial antes de cena. GAA: preprandial al acostarse).

Si se consigue el buen control ( $\text{HbA1c} < 7\%$ ), se mantiene la pauta terapéutica y se reevaluará el nivel de  $\text{HbA1c}$  cada 3-4 meses. En este periodo conviene que el paciente realice glucemias capilares. Un perfil glucémico completo (pre y posprandiales a las dos horas) cada 1-2 semanas, si no tiene fluctuaciones glucémicas importantes, puede ser muy informativo para el ajuste en futuras revisiones.

Si NO se consigue el buen control ( $\text{HbA1c} \geq 7\%$ ), a pesar de una GB en rango (130-180 mg/dl) los objetivos a controlar deben ser las glucemias preprandiales antes de comida (GACo), cena (GACe), y al acostarse (GAA). Para ello será preciso añadir una segunda inyección de insulina:

- GACo > 130 mg/dl. Añadir 4 UI de insulina intermedia por la mañana (si estaba sólo con NPH nocturna) o 4 UI de una insulina rápida o análogo de rápida, antes del desayuno.
- GACe > 130 mg/dl. Añadir 4 UI de insulina intermedia por la mañana (si estaba sólo con NPH nocturna) o 4 UI de insulina rápida o análogo de rápida con la comida.
- GAA > 130 mg/dl. Añadir 4 UI de insulina rápida o análogo de rápida antes de la cena.

Si la glucemia preprandial de la siguiente toma a esta inyección de rápida se sitúa en al menos dos de tres mediciones entre 130-180 mg/dl, el paciente incrementará en 2 UI la dosis de insulina hasta alcanzar el objetivo. Si fuera muy alta (> 180 mg/dl) el incremento será de 4 unidades.

Si se produce una hipoglucemia (alguno de los valores  $< 70$  mg/dl) el paciente reducirá en 4 UI la dosis previa o un 10% de la dosis si ésta fuera mayor de 40 UI.

Si se consigue el buen control ( $\text{HbA1c} < 7\%$ ), se mantiene la pauta terapéutica y se reevaluará el nivel de  $\text{HbA1c}$  cada 3-4 meses. En este periodo conviene que el paciente realice glucemias capilares. Un perfil glucémico completo (pre y posprandiales a las dos horas) cada 1-2 semanas, si no tiene fluctuaciones glucémicas importantes, puede ser muy informativo para el ajuste en futuras revisiones.

Adición de una tercera inyección. Si NO se consigue el buen control ( $\text{HbA1c} \geq 7\%$ ), reevaluar las glucemias preprandiales antes de comida (GACo), cena (GACe), y al acostarse (GAA) y si es preciso añadir una tercera administración de insulina rápida o análogo de rápida antes de la toma previa a la hiperglucemia observada.

#### USO DE LAS GLUCEMIAS POSPRANDIALES

Si NO se consigue el buen control ( $\text{HbA1c} \geq 7\%$ ), a pesar de un control aceptable de las glucemias preprandiales, valorar las glucemias posprandiales a las dos horas y ajustar la dosis de insulina rápida o análogo de rápida preprandial para controlarlas en rango (140-199 mg/dl).

#### USO DE INSULINAS PREMEZCLADAS

Las insulinas mixtas o premezcladas permiten administrar a la vez insulina rápida e intermedia. Una vez establecidas las necesidades del paciente en función de los perfiles, si el paciente necesita una proporción de rápida e inter-

media similar a la presente en una premezclada y se trata de una persona con horarios e ingestas muy regulares, puede sustituir la inyección de intermedia + rápida por la premezclada correspondiente. Este tipo de insulinas puede facilitar el tratamiento al disminuir el número de administraciones. Requiere, sin embargo, la ingesta de formas intermedias (media mañana y merienda) para evitar hipoglucemias preprandiales debido al pico de la NPH/NPL.

## INSULINA EN TERAPIA COMBINADA

### **Insulina más metformina**

En general se recomienda no abandonar los fármacos orales al añadir insulina. El mejor tratamiento oral para acompañar a la insulina es la metformina que debiera mantenerse siempre en el curso de la enfermedad si existe buena tolerancia y ausencia de sus contraindicaciones específicas. Al actuar sobre la resistencia a la insulina permite administrar dosis menores de insulina que si ésta se administra sola y tiene un efecto “compensador” sobre el aumento de peso asociado a insulina.

### **Insulina más metformina y sulfonilureas**

Si el paciente toma sulfonilureas, se puede mantener la dosis del fármaco oral e iniciar la administración de insulina basal con dosis pequeñas (ej. 0,2 UI/kg/día) para ir aumentando progresivamente para evitar la aparición de hipoglucemias. Conforme vaya disminuyendo la reserva pancreática habrá que ir aumentando la dosis de insulina basal y si no es suficiente para conseguir el objetivo de HbA1c por hiperglucemia posprandial y haber alcanzado

el límite de la insulina basal por riesgo de hipoglucemia en ayunas, retirar las SU y sustituirlas en esas tomas por insulina rápida (siguiendo las indicaciones previas para la adición de una inyección de insulina rápida). Deben evitarse las SU de primera generación y la glibenclamida.

### **Insulina más metformina y glitazonas**

Si el paciente está tomando rosiglitazona la asociación con insulina no está recomendada o habrá que realizarla en casos muy justificados. Pioglitazona está indicada en combinación con insulina para el tratamiento de pacientes en los que el tratamiento con insulina no permite un control glucémico adecuado, y en los que no es apropiado el uso de metformina debido a contraindicaciones o intolerancia, pero se debe controlar la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, ganancia de peso y edema. Como insulina y pioglitazona están asociados a la retención hídrica, su administración concomitante puede aumentar el riesgo de edema. Se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona si se produce cualquier empeoramiento de la función cardíaca.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Feb 7; 358(6):580-91.
2. Orozco Beltrán D, Gil Guillen VF, Quirce F, Navarro Pérez J, Pineda M, Gómez de la Cámara A, Pita S, Díez Espino J, Mateos J, Merino J, Serrano-Ríos M; Collaborative Diabetes Study Investigators. Control of diabetes and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care. The gap

- between guidelines and reality in Spain. *Int J Clin Pract.* 2007 Jun; 61(6):909-15.
3. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA.* 2004 Jan 21; 291(3):335-42.
  4. Calvert MJ, McManus RJ, Freemantle N. Management of type 2 diabetes with multiple oral hypoglycaemic agents or insulin in primary care: retrospective cohort study. *Br J Gen Pract.* 2007 Jun; 57(539):455-60.
  5. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, ElKebbi IM, Gallina DL, Miller CD, Ziemer DC, Barnes CS. What Is Clinical Inertia? *Ann Intern Med* 2001; 135:825-34.
  6. Ortiz Tobarra MT, Orozco Beltrán D, Gil Guillén VF Terol Moltó C. [Frequency of attendance and degree of control of type-2 diabetic patients]. *Aten Primaria.* 2008 Mar; 40(3):139-44.
  7. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2008 Jan; 31(1):173-5.
  8. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: a Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care.* 2008 Oct 22. [Epub ahead of print]
  9. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Oct 9; 359(15):1.577-89.
  10. Tengo diabetes tipo 2: ¿qué puedo hacer? Guía de colaboración entre profesionales sanitarios y personas con diabetes. Federación de Diabéticos Españoles. 2008.
  11. Fernández I, Franch J, Martín JL, Navarro J, Orozco Beltrán D, Vázquez P. Diabetes Mellitus. Programas Básicos de Salud.

- Programa del Adulto. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Ed Doyma, 1998.
12. Cabezas Peña C, Robledo de Dios T, Marqués F, Ortega Sánchez-Pinilla R, Nebot Adell M, Megido Badía MJ, Muñoz Seco E, Prados Castillejo JA y Córdoba García R. Recomendaciones sobre el estilo de vida. *Aten Primaria*. 2007; 39(Supl 3):27-46.
  13. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10 year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Oct 9; 359(15):1.577-89. Epub 2008 Sep 10.
  14. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA N° 2006/08.
  15. Uso de insulina y antidiabéticos orales en España. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFP). Octubre 2007.
  16. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, Wiley C, Selvin E, Wilson R, Bass EB, Brancati FL. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2007 Sep 18;147(6):386-99. Epub 2007 Jul 16. Review.
  17. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, Wiley C, Wilson LM, Marinopoulos SS, Feldman L, Vassy J, Wilson R, Bass EB, Brancati FL. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2008 Oct 27; 168(19):2.070-80.
  18. Sáenz A, Fernández Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Monoterapia con metformina para la diabetes mellitus tipo 2 (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). Fecha de la modificación más reciente: 25

de mayo de 2005. Fecha de la modificación significativa más reciente: 25 de mayo de 2005.

19. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Riesgo de acidosis láctica fatal y no fatal con el uso de metformina para la diabetes mellitus tipo 2 (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). Fecha de la modificación más reciente: 16 de noviembre de 2005. Fecha de la modificación significativa más reciente: 16 de noviembre de 2005.
20. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). NICE clinical guidelines. London: Royal College of Physicians, 2008.
21. Monami M, Luzzi C, Lamanna C, Chiasserini V, Addante F, Desideri CM, Masotti G, Marchionni N, Mannucci E. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. *Diabetes Metab Res Rev.* 2006 Nov-Dec; 22(6):477-82.
22. Vexiau P, Mavros P, Krishnarajah G, Lyu R, Yin D. Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with a combination of metformin and sulphonylurea therapy in France. *Diabetes Obes Metab.* 2008 Jun; 10(Suppl 1):16-24.
23. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Pioglitazona para la diabetes mellitus tipo 2 (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). Fecha de la modificación más reciente: 24 de agosto de 2006. Fecha de la modificación significativa más reciente: 24 de agosto de 2006.
24. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A, Jure H, De Larocheilière R, Staniloae CS, Mavromatis K, Saw J, Hu B, Lincoff AM, Tuzcu EM; PERISCOPE Investigators

- Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA*. 2008 Apr 2; 299(13):1.561-73.
25. Nissen SE, Wolski K: Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*, 2007; 356:2.457-71.
  26. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Rosiglitazona para la diabetes mellitus tipo 2 (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). Fecha de la modificación más reciente: 23 de mayo de 2007. Fecha de la modificación significativa más reciente: 23 de mayo de 2007.
  27. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, Wiley C, Wilson LM, Marinopoulos SS, Feldman L, Vassy J, Wilson R, Bass EB, Brancati FL. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2008 Oct 27; 168(19):2.070-80.
  28. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) para la diabetes mellitus tipo 2 (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
  29. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. Análogos de insulina de acción rápida *versus* insulina humana corriente en pacientes con diabetes mellitus (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

30. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Análogos de insulina de acción prolongada *versus* insulina NPH (insulina isófana humana) para la diabetes mellitus tipo 2 (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
31. Davies M, Storms F, Shutler S, Bianchi-Biscay M, Gomis R; ATLANTUS Study Group. Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. *Diabetes Care*. 2005 Jun; 28(6):1.282-8.



# Complicaciones agudas de la DM2

---

Dr. Fernando Gómez Ruiz

---

Hipoglucemia e hiperglucemia severa con sus dos formas de presentación, cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar hiperglucémico no cetósico, constituyen las complicaciones agudas de las diabetes mellitus.

## **HIPOGLUCEMIA**

Se considera hipoglucemia la disminución de la tasa de glucosa venosa por debajo de 60 mg/dl o capilar por debajo de 50 mg/dl, es la complicación más frecuente en pacientes en tratamiento con antidiabéticos orales, sobre todo sulfonilureas, así como en los pacientes tratados con insulina.

Existen mecanismos contrarreguladores de tipo hormonal que previenen la aparición de complicaciones cerebrovasculares y cardíacas fundamentalmente, ante la aparición de hipoglucemias, provocando la liberación de glucagón y adrenalina que consiguen una rápida recuperación estimulando la glucogenolisis y gluconeogénesis hepáticas. En pacientes con diabetes (DM) esta respuesta se encuentra retardada, en proporción directa a los años de evolución de la enfermedad.

La hipoglucemia presenta una recurrencia distinta en función del tipo de terapia. En pacientes con tratamiento insu-

línico, si se descarta un error en su dosificación o en la ingesta correspondiente, se debe corregir la pauta prescrita o reducir en un 20-30% la dosis causante del episodio, en el caso de que sea secundaria a tratamiento con anti-diabéticos orales, se recomienda un periodo aproximado de 24-48 horas de observación bajo control de glucemia capilar.

El tratamiento glucémico intensivo puede provocar un aumento de la incidencia de hipoglucemia, y la exposición repetida a la hipoglucemia altera las respuestas autonómicas a las hipoglucemias posteriores. Algunos autores postulan que la exposición previa a la hipoglucemia alteraría las respuestas autonómicas al estrés. Los datos indican que la función autonómica cardiovascular, específicamente la sensibilidad de los barorreflejos y la respuesta simpática al estrés hipotensivo es atenuada cuando existe el antecedente de hipoglucemia.

## SINTOMATOLOGÍA

Las manifestaciones clínicas son las derivadas de síntomas adrenérgicos como taquicardia, sudoración, temblores y síntomas parasimpáticos como palidez, náuseas y sensación de hambre, constituyendo la forma leve de hipoglucemia en la que el paciente conserva la capacidad para autotratarse, y síntomas neuroglucopénicos, derivados del aporte insuficiente de glucosa para mantener la función normal del sistema nervioso central, provocando cefalea, confusión, falta de concentración, mareo, alteraciones visuales, dificultad para hablar, que en su forma moderada responde al autocontrol, y si el cuadro progresa

en su evolución pasará a la forma grave en la que aparecerá hipotonía, somnolencia y pérdida de conciencia requiriendo la intervención de otra persona.

La presencia de cefalea matutina, pesadillas o agitación nocturna hace sospechar la presencia de hipoglucemias nocturnas, generalmente en pacientes con tratamiento insulínico. Ante esta situación se deben realizar autocontroles de glucemia capilar de madrugada, para poder corregir dosis o régimen dietético en su caso.

### ETIOLOGÍA

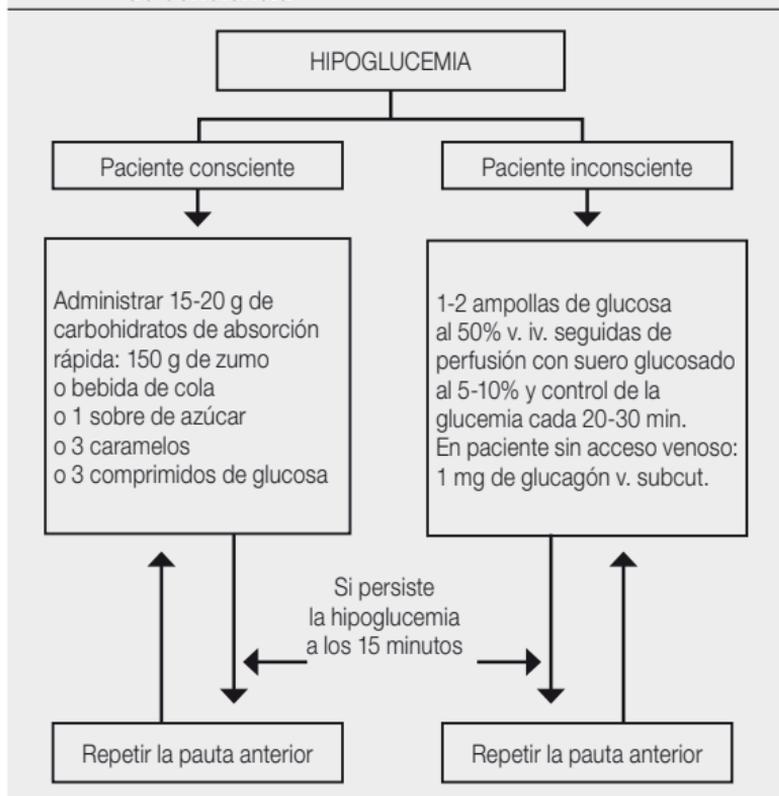
Los factores de riesgo más frecuentes en el desarrollo de la hipoglucemia se resumen en la tabla 1.

### TRATAMIENTO

Consiste en la corrección de la hipoglucemia y la valoración de los factores desencadenantes para modificar las circunstancias que favorecen su aparición. Se debe actuar según el grado de conciencia del sujeto tal y como expresa la figura 1.

**Tabla 1. Factores de riesgo más importantes en el desarrollo de hipoglucemias**

- Edad avanzada.
- Insuficiencia renal o hepática.
- Nutrición insuficiente.
- Ejercicio intenso sin ingesta alimentaria.
- Error en la administración de la dosis u olvido de medicamento prescrito.
- Interacciones medicamentosas con sulfonilureas (AAS, anticoagulantes orales).
- Ingesta de alcohol.

**Figura 1. Tratamiento de la hipoglucemia según estado de conciencia**

Tan pronto como sea posible, una vez que el paciente esté consciente, se administrará una alimentación rica en carbohidratos de absorción lenta para reponer la reserva de glucógeno hepático.

La detección y corrección de los factores desencadenantes, así como la educación diabetológica del paciente y sus cuidadores en la práctica de los controles necesarios, es la mejor manera de prevenir la aparición de hipoglucemias graves.

Las hipoglucemias graves que no responden a medidas habituales, aquellas provocadas por excesiva ingesta al-

cohólica y las secundarias al tratamiento con sulfonilureas de vida media larga, sobre todo en pacientes mayores, son circunstancias que obligan a la derivación de los pacientes a un centro hospitalario para su correcta atención.

### **HIPERGLUCEMIA**

Es considerada como la elevación anormal de la glucemia por encima de 200 mg/dl, que de no ser controlada puede desencadenar cetoacidosis o hiperglucemia hiperosmolar, y se produce como respuesta a la reducción de la acción de la insulina circulante unida a una elevación concomitante de las hormonas contrarreguladoras, como glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento, que provocan un aumento de producción de glucosa hepática. En algunos casos puede ser el debut de la enfermedad.

Las causas más frecuentes son transgresiones dietéticas, errores de tratamiento (dosis, aplicación o estado y conservación de la insulina) (tabla 2).

**Tabla 2. Causas predisponentes que pueden desencadenar hiperglucemia grave**

- Transgresión dietética.
- Omisión u olvido de la medicación.
- Errores de tratamiento.
- Abuso de alcohol.
- Fármacos.
- Estrés emocional.
- Intervenciones quirúrgicas y traumatismos graves.
- Embarazo.
- Infecciones, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares, pancreatitis, etc.

Clínicamente, síntomas como sed intensa, boca seca y pastosa, continuas ganas de orinar, cansancio y somnolencia, vómitos, visión borrosa y a veces dificultad respiratoria hacen sospechar la existencia de hiperglucemia. Hiperglucemias moderadas de hasta 250 mg/dl, provocan escasa sintomatología clínica. La educación sanitaria del paciente y sus cuidadores es la mejor prevención de estas complicaciones, debiendo realizar controles de glucemia capilar y cetonuria.

### **CETOACIDOSIS DIABÉTICA (CAD)**

Complicación hiperglucémica aguda de mayor incidencia en diabetes tipo 1, aunque puede aparecer en diabetes tipo 2, y a veces puede ser el debut de la enfermedad. Se debe sospechar ante la aparición de clínica compatible y elevaciones de glucemia superiores a 250 mg/ml. La aparición de cuerpos cetónicos en orina y un pH menor de 7,3 confirma el diagnóstico, teniendo en cuenta que la aparición de cetoacidosis es criterio de derivación hospitalaria urgente.

El tratamiento debe dirigirse a restablecer la perfusión adecuada de los tejidos mediante reposición de líquidos que asegure hidratación y aporte de hidratos de carbono y corregir las alteraciones metabólicas mediante la administración de insulina y electrolitos cuando sea necesario.

El tratamiento específico de la CAD comprende:

- Rehidratación con fluidos intravenosos.
- Administración de insulina.

- Reemplazamiento de electrolitos (potasio fundamentalmente).
- Otros.

La hidratación constituye un aspecto fundamental del tratamiento que no sólo contribuye a recuperar el volumen perdido sino que directamente influye en la recuperación de valores fisiológicos de glucosa y hormonas contrarreguladoras. Aunque las situaciones clínicas pueden ser muy diferentes y es imprescindible personalizar el tratamiento mediante el cálculo de pérdidas hidroelectrolíticas, medidas específicas como el sondaje vesical, etc., indicamos una pauta general de manejo.

La rehidratación comienza con suero salino fisiológico (isotónico) para evitar la posibilidad de inducir edema cerebral si se utilizan fluidos hipotónicos en grandes cantidades. Sólo utilizaremos hipotónico (0,45%) si la concentración de sodio es mayor de 150 mEq/l. Entre 6 y 10 l pueden ser requeridos durante las primeras 24 h. El ritmo de infusión se irá adecuando a los datos clínicos y bioquímicos (sodio, potasio...) obtenidos regularmente.

En pacientes ancianos o cardiopatas debe extremarse el cuidado en la rehidratación y valorar monitorización de presión venosa central.

Cuando la glucosa plasmática se reduce a menos de 250 mg/dl se inicia la administración de suero glucosalino (dextrosa 5% + isotónico) a unos 250 ml/h. En pacientes severamente deshidratados puede ser necesario mantener el aporte de suero fisiológico complementario.

El segundo pilar del tratamiento es la insulinoterapia con los siguientes objetivos:

- Inhibir la lipólisis y por tanto la cetogénesis.
- Inhibir la producción hepática de glucosa.
- Aumentar la captación de glucosa y cuerpos cetónicos por los tejidos periféricos.

La vía preferida para la administración es intravenosa. Debe administrarse de forma continua (0,1 U/kg/h) en suero fisiológico (100 U de insulina rápida soluble en 500 cc, p. ej.).

Los riesgos fundamentales a vigilar son la inducción de hipokaliemia (la insulina estimula la entrada de potasio en la célula) y la hipoglucemia posteriormente.

La velocidad de infusión sugerida es 0,1 U/kg/h (5-10 U/h).

Las determinaciones horarias de glucemia permitirán ajustar la infusión y el posterior inicio de regímenes menos intensivos (insulina subcutánea o en sueros glucosados) cuando ésta se normalice y siempre que se haya corregido el desequilibrio hidroelectrolítico y la acidosis.

Doblar dosis horaria si descenso glucémico < 10%. Reducir al 50% si glucemia < 250 mg/dl.

La transferencia a insulinoterapia subcutánea y pauta convencional o tratamiento insulínico previo estará unida a la recuperación clínica del paciente y el reinicio de la alimentación normal.

El principal electrolito a controlar durante el tratamiento es el POTASIO, tanto por su situación inicial como por los cambios que induciremos por la insulinoterapia forzada. La hipopotasemia puede inducir arritmias cardíacas y de-

bilidad de la musculatura respiratoria que pueden comprometer la vida del paciente.

En la tabla indicamos la concentración de potasio a administrar de acuerdo con sus niveles plasmáticos que deberán determinarse inicialmente cada dos horas.

Si potasio < 3 mEq/l: 40 mEq/h
Si potasio < 4 mEq/l: 30 mEq/h
Si potasio < 5 mEq/l: 20 mEq/h
Si potasio > 5 mEq/l: 0 mEq/h

La administración de bicarbonato sólo está indicada en acidosis severas ( $\text{pH} < 7$ ). Cuando se administra debe suplementarse la dosis de potasio (+10-20 mEq) y hacerse de forma lenta (30-60 min).

### **COMA HIPEROSMOLAR NO CETÓSICO**

Se trata de la complicación hiperglucémica más frecuente de la diabetes tipo 2, desencadenada en la mayoría de los casos por una infección intercurrente, si bien pueden existir otros factores predisponentes y desencadenantes expresados en la tabla 3.

Clínicamente se presenta de forma insidiosa, se debe sospechar ante un paciente anciano que presenta un deterioro agudo o subagudo de la conciencia con cuadro de deshidratación, distermia, anorexia y vómitos. Los criterios diagnósticos son la presencia de hiperglucemia mayor de 600 mg/dl con una osmolaridad plasmática superior a 320 mosm/l y un pH mayor de 7,3. Es una complicación grave que supone criterio de derivación hospitalaria inmediata ya que puede desencadenar la muerte en un 20-40% de los casos.

**Tabla 3. Causas predisponentes y desencadenantes del coma hiperosmolar no cetósico**

Predisponentes	Desencadenantes
Edad mayor de 60 años.	Infecciones.
Diabetes tipo 2 ignorada o con deficiente control.	Abandono del tratamiento.
Deterioro físico o mental.	Enfermedades cardiovasculares: IAM, ACV. Agravamiento de insuficiencia renal crónica.
Pacientes que viven solos o residencias.	Fármacos: sedantes, anticonvulsivantes, diuréticos tiazídicos y de asa, corticoides. Alimentación inadecuada. Situaciones de estrés agudo. Otras: neoplasias, pancreatitis, Cushing, hipertotodismo...

La educación del paciente y sus cuidadores respecto a la necesidad de mantener hidratación suficiente durante los procesos intercurrentes, así como la determinación frecuente de la glucemia capilar y cetonurias, contactando con el médico en caso de deterioro de conciencia o cuando la glucemia encontrada sea superior a 350 mg/ml, son las mejores medidas preventivas ante esta complicación.

El correcto manejo del SHND depende de un adecuado tratamiento general del paciente y del rápido diagnóstico y tratamiento de las causas subyacentes.

El tratamiento es similar al indicado para la CAD, si bien en la mayoría de los casos debe iniciarse la fluidoterapia con suero hipotónico (0,45%). (500-1.000 cc de S. Salino 0,45% en 1 hora).

En el SHND cobra un papel prioritario el tratamiento la rehidratación.

## BIBLIOGRAFÍA

Freeman R, Adler GK, Bonyhay I, Failing H, Waring E, Dotson S. Antecedent Hypoglycemia Attenuates Baroreflex Sensitivity - Implications for Rigorous Glycemic Control. (Abstract 9LB de la 68ª sesión científica de la ADA 2008).

American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2008, 31(suppl 1):S23-24.

Guías ALAD de Diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes tipo 2. Organización Panamericana de la Salud. Washington DC. 2008.

Estrategia en diabetes del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Sanidad 2007.

Plan Integral de Diabetes Mellitus de Castilla-La Mancha 2007-2010. Consejería de Sanidad. 2007.

Botell JI, Valero MA, Beato P, Cánovas B, Martín I, Álvarez F, García G, Luque M, Sánchez AI, Roa C, Peralta M, Pinés PJ, Antón T, Cabanillas M, Sanchón R, Martínez E. Manual de Endocrinología y Nutrición. 3ª Ed. 2007.

Gómez Ruiz, F. Descompensaciones agudas en DM2. En: Guía de Buena Práctica Clínica en Diabetes tipo 2. OMC. Madrid 2003.



# Complicaciones crónicas

Dr. José Javier Mediavilla Bravo

Las personas con diabetes mellitus (DM) desarrollan complicaciones a largo plazo, que son debidas tanto a la intensidad y duración de la hiperglucemia como a la presencia de otros factores de riesgo (FR) como son sobre todo la hipertensión arterial (HTA), las dislipemias y el tabaquismo.

Las complicaciones crónicas de la DM se clasifican en macrovasculares (aterosclerosis en general, que produce enfermedad coronaria, cerebrovascular y vascular periférica), microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y el pie diabético, que aparece como resultado de la neuropatía y/o afectación vascular de origen micro- y macroangiopático (tabla 1).

<b>Tipo de afectación</b>	<b>Estructura afectada</b>
• Macrovascular	Coronarias (cardiopatía isquémica). Vasos cerebrales (enfermedad isquémica cerebrovascular). Vascular periférica (enfermedad arterial periférica).
• Microvascular	Vasos retinianos (retinopatía). Vasos glomérulo renal (nefropatía).
• Neuropática	Nervios periféricos (polineuropatía periférica). Sistema nervioso autónomo (neuropatía autonómica). Pares craneales y otros nervios de forma aislada (neuropatía focal).
• Neuroisquémica (formas combinadas)	Pie diabético y otras.

## COMPLICACIONES MACROVASCULARES

La macroangiopatía es la afectación de origen aterosclerótico de los vasos de mediano y gran calibre. En los pacientes con DM ésta presenta un inicio más precoz, una gravedad y extensión mayores (los pacientes coronarios con DM tienen enfermedad de tres vasos en torno al 45% *versus* el 25% en pacientes sin DM), un peor pronóstico y afecta por igual a los dos sexos (el hecho de presentar DM anula el efecto protector que representa el sexo femenino).

Las enfermedades cardiovasculares suponen la principal causa de morbilidad y mortalidad entre las personas con DM. En estos pacientes el riesgo de padecer y de fallecer por una enfermedad cerebrovascular o coronaria es de dos a tres veces superior al de la población general y el riesgo de presentar enfermedad vascular periférica es cinco veces mayor. Aproximadamente el 70-80% de las personas con DM fallecen a consecuencia de enfermedades cardiovasculares.

El exceso de riesgo cardiovascular que se observa en los diabéticos aumenta considerablemente cuando se asocian otros FR, en especial tabaquismo, HTA o dislipemia. Estos dos últimos factores están presentes con mayor frecuencia entre las personas con DM, al igual que otras alteraciones que favorecen las enfermedades cardiovasculares como son obesidad, hiperinsulinemia, anomalías de la función plaquetaria y de la coagulación sanguínea.

Así mismo, los sujetos que presentan tolerancia alterada a la glucosa presentan mayor riesgo de padecer enfer-

medades cardiovasculares y de fallecer por enfermedad coronaria.

La presencia de microalbuminuria o proteinuria en un paciente con DM es un importante factor predictivo de padecer enfermedad cardiovascular y de mortalidad total.

La prevención primaria es clave, al igual que en los sujetos sin DM, en el tratamiento de la aterosclerosis de la persona con diabetes, siendo por ello objetivo primordial en el seguimiento de la persona con DM la identificación precoz, al menos una vez al año, de la presencia de factores de riesgo como dislipemia, hipertensión, tabaquismo, historia familiar de enfermedad coronaria prematura y presencia de micro o macroalbuminuria.

En todos los individuos con DM debe realizarse un adecuado control de los FR cardiovasculares, así como promover cambios en el estilo de vida que reduzcan la obesidad y aumenten la actividad física.

El mantenimiento de un buen control glucémico parece ser una medida deseable para prevenir el riesgo de la macroangiopatía diabética y aunque en los estudios Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) y United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) no se ha observado un descenso estadísticamente significativo de enfermedad coronaria (si hay una reducción), la evidencia de la relación entre niveles de glucosa y enfermedad cardiovascular aconseja un adecuado control de la glucemia en los pacientes diabéticos.

Igualmente el tratamiento intensivo para reducir los niveles de colesterol en pacientes con DM y enfermedad cardio-

vascular, así como el tratamiento de la hipertensión arterial han demostrado ser útiles para reducir la morbimortalidad.

La profilaxis con fármacos antiagregantes plaquetarios parece ser una buena medida de prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular en personas con diabetes. La ADA recomienda la utilización de aspirina a dosis de 75-162 mg/día como medida de prevención primaria en diabéticos con perfil cardiovascular de alto riesgo (mayores de 40 años, historia familiar de enfermedad cardiovascular, tabaquismo, HTA, obesidad, macro o microalbuminuria, dislipemia) ya que esta medida ha confirmado la reducción de eventos cardiovasculares y su eficiencia con un riesgo cardiovascular  $\geq 15\%$  a los 10 años.

De la misma manera recomienda el tratamiento con ácido acetilsalicílico en todos los diabéticos con enfermedad cardiovascular establecida.

## COMPLICACIONES MICROVASCULARES

Existe una relación continua entre el control glucémico y la incidencia y progresión de complicaciones a nivel microvascular, asociado al efecto adverso de la HTA y el tabaquismo.

En el estudio UKPDS con pacientes diagnosticados de diabetes tipo 2, un descenso de la HbA1c del 0,9% (7,0% *versus* 7,9%) mediante tratamiento intensivo frente al grupo con tratamiento convencional obtenía una reducción del 25% en el conjunto de las complicaciones microvasculares, de tal manera que por cada 1% de reducción de

la cifra de HbA1c previa, se encontró una disminución del 37% de las complicaciones microvasculares.

### RETINOPATÍA DIABÉTICA

La retinopatía diabética (RD) es una microangiopatía progresiva que se caracteriza por lesiones y oclusión de vasos retinianos pequeños en personas con diabetes mellitus. Constituye la complicación microvascular más frecuente en los pacientes con DM y en la actualidad es la principal causa de deficiencia visual y ceguera en personas entre los 20 y 74 años en los países desarrollados. Su incidencia aumenta con la duración de la enfermedad, de tal manera que después de 20 años de evolución, aproximadamente un 60% de las personas con DM2 presentan algún grado de retinopatía. Una persona con diabetes tiene de 20 a 40 veces más probabilidades de ceguera que una sin DM.

Aunque su mecanismo de producción no es completamente conocido, la RD se relaciona con la hiperglucemia, con la duración de la diabetes y su incidencia y gravedad se reducen con un buen control metabólico de la glucemia. En el UKPDS cada 1% de reducción en la HbA1c se asociaba con un 37% de disminución en el desarrollo de RD.

### **Clasificación de la retinopatía diabética**

Se han propuesto varias clasificaciones para reflejar la evolución natural de la retinopatía diabética.

La mejor de ellas, basada en la evaluación periódica del fondo de ojo, es la clasificación modificada del Air-lie House utilizada en el estudio Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS. Esta clasificación, excelente

herramienta para la investigación, se basa en la graduación de estereofotografías de siete campos, cuenta con trece niveles de gravedad creciente, ha sido validada por la Academia Americana de Oftalmología y tiene valor pronóstico para la progresión de la enfermedad y la aparición de pérdida de visión.

Otra clasificación válida para todos los profesionales que atienden personas con diabetes y más usada en el ámbito clínico, es la desarrollada por el Grupo del Proyecto Global de la Retinopatía en el año 2002. Se trata de una clasificación flexible, capaz de reconocer las lesiones oculares importantes con un oftalmoscopio directo, y que permite beneficiarse del control y seguimiento que hoy día nos ofrece la Telemedicina (tablas 2 y 3).

**Tabla 2. Escala clínica internacional de gravedad de la retinopatía diabética**

<b>Nivel de severidad propuesto</b>	<b>Hallazgos en oftalmoscopia con dilatación</b>
Sin retinopatía aparente.	Sin alteraciones.
Retinopatía diabética no proliferativa leve.	Sólo microaneurismas.
Retinopatía diabética no proliferativa moderada.	Más que sólo microaneurismas pero menos que retinopatía diabética no proliferativa severa.
Retinopatía diabética no proliferativa severa.	Cualquiera de lo siguiente: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Más de 20 hemorragias retinianas en cada uno de los cuatro cuadrantes.</li> <li>- Tortuosidad venosa en dos o más cuadrantes.</li> <li>- Anormalidades microvasculares intrarretinianas prominentes en uno o más cuadrantes.</li> </ul> y sin signos de retinopatía proliferativa.
Retinopatía diabética proliferativa.	Uno o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neovascularización.</li> <li>- Hemorragia vítrea o prerretiniana.</li> </ul>

**Tabla 3. Escala clínica internacional de gravedad del edema macular diabético**

Nivel de gravedad del edema macular diabético	Hallazgos de la oftalmoscopia bajo midriasis*
Edema macular aparentemente ausente.	No hay engrosamiento de retina ni exudados en el polo posterior.
Edema macular aparentemente presente.	Aparente engrosamiento de la retina o exudados duros en el polo posterior.
Edema macular presente.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leve: engrosamiento de la retina o exudados duros en el polo posterior pero alejados del centro de la retina.</li> <li>- Moderado: engrosamiento de la retina o exudados duros en el polo posterior cercanos al centro de la mácula sin compromiso del centro.</li> <li>- Severo: engrosamiento de la retina o exudados duros en el polo posterior con compromiso de la mácula.</li> </ul>

\* Los exudados duros son un signo de edema macular diabético (EMD). El EMD se define como engrosamiento retiniano y requiere observación tridimensional que se haga a través de la pupila dilatada usando lámpara de hendidura con una lente accesoria.

## Diagnóstico

Dado que en los estadios iniciales la RD es asintomática y que existen tratamientos beneficiosos para prevenir la progresión de la enfermedad, es muy importante realizar una evaluación ocular en todas las personas con diabetes para tratar de detectar la alteración, y de esta manera poder tomar lo antes posible las medidas necesarias para evitar su progresión.

Para efectuar un correcto diagnóstico en el paciente con retinopatía diabética es básico realizar una exploración oftalmológica completa que incluya determinación de la agudeza visual, examen del polo anterior con lámpara de hendidura, medida de la presión intraocular y examen

del fondo de ojo bajo midriasis farmacológica. La exploración oftalmológica nos ayudará además de a diagnosticar la RD, a descartar patologías oftalmológicas frecuentes en las personas con diabetes, como cataratas o glaucoma.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda la realización de examen ocular inicial a todos los adolescentes y adultos con diabetes tipo 1 a partir de los cinco años del comienzo de la enfermedad. En las personas con diabetes tipo 2 la exploración se deberá realizar desde el mismo momento del diagnóstico.

Posteriormente se deberán realizar exploraciones anuales. Un intervalo mayor para estas exploraciones (cada 2-3 años) puede ser considerado si se presentan una o más revisiones normales. En personas con DM en los que se aprecie progresión de la retinopatía los exámenes serán más frecuentes.

Las mujeres con DM que deseen quedarse embarazadas deberán realizarse un examen ocular inicial antes del embarazo y sucesivos exámenes durante el mismo. Todas las mujeres con DM que deseen quedarse embarazadas deben ser informadas del riesgo de desarrollar o acelerar la progresión de la RD (tabla 4).

La oftalmoscopia directa con oftalmoscopio de mano clásica es una técnica difícil, que tiene una sensibilidad baja, del 50%, para detectar la RD.

La oftalmoscopia indirecta con dilatación pupilar, acompañada de biomicroscopia con lente que permita el estudio de la mácula y la periferia de la retina, realizadas por

**Tabla 4. Recomendaciones de cribado de la retinopatía diabética de la Asociación Americana de Diabetes**

<b>Personas con diabetes</b>	<b>Primera exploración</b>	<b>Seguimiento*</b>
Diabetes mellitus tipo 1.	Entre tres y cinco años del diagnóstico en pacientes con edad igual o superior a 10 años.	Anual.
Diabetes mellitus tipo 2.	En el mismo momento del diagnóstico.	Anual.
Embarazo en persona con diabetes.	Antes de la concepción y en el primer trimestre.	Dependiendo del resultado de la exploración realizada en el primer trimestre.

\* Se pueden considerar exploraciones menos frecuentes (2-3 años) si una o más exploraciones realizadas son normales. La aparición de lesiones requiere revisiones más frecuentes.

personal entrenado, es el método básico e imprescindible en el examen inicial de todo paciente diabético.

Otra prueba de referencia para la detección y clasificación de la RD es la fotografía del fondo del ojo a color, estereoscópica de siete campos con midriasis. Esta técnica es precisa y reproducible, pero es muy costosa y requiere personal entrenado tanto en su realización como en su interpretación.

En programas de detección sistemática, aunque no son sustitutivas de un examen oftalmológico completo, se pueden emplear las imágenes retinianas tomadas por cámaras no midriáticas, que aunque presenta limitaciones en algunos pacientes de edad, con cataratas o miosis, pueden ser útiles tanto en Atención Primaria como Hospitalaria, ya que nos discriminaría al menos qué pacientes realmente requieren la asistencia de un oftalmólogo y cuáles no. Las imágenes deben ser interpretadas por personal entrenado,

alcanzándose de esta forma cifras de un 80% de sensibilidad y un 95% de especificidad. Esta técnica sencilla, coste-efectiva, segura y cómoda para el paciente, presenta algunas ventajas sobre la oftalmoscopia con dilatación, como son la de evitar la dilatación pupilar, facilitar asistencia oftalmológica a pacientes alejados de centros hospitalarios y evitar desplazamientos, disminuir las listas de espera, independizar los tiempos de realización y valoración de las mismas, proporcionar archivos duraderos, y permitir una clasificación por estadios de la retinopatía diabética con un margen amplio de confianza.

Una vez realizada la exploración del fondo de ojo y si se ha constatado la existencia de RD, deberemos practicar exploraciones complementarias en función de los hallazgos y la gravedad de las lesiones. Así podremos realizar estudios complementarios mediante técnicas como la angiografía fluoresceínica, que nos informará sobre el estado del árbol vascular, o técnicas no invasivas, como la tomografía de coherencia óptica que es de gran utilidad en el diagnóstico y seguimiento del edema macular, y la ecografía ocular de gran valor en aquellos casos en que los medios oculares no sean transparentes.

## Tratamiento

El tratamiento de la RD exige un abordaje multifactorial que incluya:

### CONTROL GLUCÉMICO

Actualmente el tratamiento médico más efectivo de la RD es el control glucémico.

El estudio DCCT, en el que se incluyeron 1.441 pacientes con diabetes tipo 1 que fueron randomizados a recibir terapia intensiva o terapia convencional para reducir su glucemia, demostró tras un seguimiento medio de 6,5 años, una reducción de la incidencia de la retinopatía diabética en las personas con diabetes que recibieron tratamiento intensivo (HbA1c media de 7,2%) del 76%, y una reducción de la progresión del 54% frente a aquellas que recibieron tratamiento convencional (HbA1c media del 9,1%). En diabéticos tipo 2, el estudio UKPDS obtuvo similares resultados, de tal manera que los sujetos que recibieron terapia intensiva presentaron una reducción de eventos microvasculares del 25% y una disminución de un 29% en la necesidad de recibir fotocoagulación.

Las cifras objetivo de control glucémico recomendada por la ADA son las de conseguir y mantener valores glucémicos preprandiales entre 70 y 130 mg/dl, glucemia postprandial por debajo de 180 mg/dl, y valores de HbA1c menores del 7%.

### CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL

El aumento de la presión arterial podría contribuir al empeoramiento de la RD mediante el incremento del estrés endotelial y la liberación de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), contribuyendo a la alteración de la autorregulación retiniana y a un incremento de la presión de perfusión.

Estudios como el UKPDS y el ABCD han demostrado efectos beneficiosos del control intensivo de la presión arterial en la progresión de la retinopatía y la pérdida de

visión. Datos del estudio EUCLID (reducción en 2 años en el grupo tratado con lisinopril de un 50% en la progresión de la RD y de un 80% en la progresión a RD proliferativa) sugieren, aunque con algunas limitaciones (el grupo en tratamiento con lisinopril presentaba cifras inferiores de HbA1c), que los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS), pudieran tener un efecto adicional independiente de la bajada de la presión arterial en la progresión de la RD. Igualmente, según el recientemente publicado estudio DIRECT-Protect 2, podemos concluir que candesartán, fármaco antagonista del receptor de la angiotensina II (ARA II), pudiera tener algún efecto beneficioso en el manejo de la retinopatía diabética, sin olvidar en ningún caso, que es esencial para prevenir o retrasar su evolución la disminución de la presión arterial.

La ADA recomienda como cifras objetivo de presión arterial a alcanzar y mantener en personas con DM, cifras inferiores a 130/80 mmHg.

## CONTROL LIPÍDICO

La elevación de los niveles de lípidos se asocia con la presencia de exudados duros en la RD.

Un pequeño estudio realizado en pacientes con edema macular y dislipemia ha hallado una disminución estadísticamente significativa en la reducción de exudados duros en personas con DM tratados con atorvastatina, aunque no encontró significación en cuanto a la pérdida de agudeza visual. Otro estudio ha demostrado que simvastatina puede retrasar la progresión de la retinopatía en diabéticos con dislipemia. De todas formas, son necesarios estudios

más amplios para determinar el efecto de las estatinas en la prevención y progresión de la RD.

La ADA recomienda como cifras objetivo de lípidos a alcanzar y mantener en personas con diabetes, niveles de cLDL < 100 mg/dl, cHDL > 50 mg/dl y de triglicéridos < 150 mg/dl.

### FOTOCOAGULACIÓN CON LÁSER

La fotocoagulación con láser es el tratamiento principal de la RD. Su eficacia ha sido demostrada en numerosos estudios. Tiene como finalidad destruir el tejido hipóxico enfermo con un rayo de luz concentrado que produce calor intenso. Al quedar destruida la retina isquémica, esta sería incapaz de producir el factor de crecimiento vascular endotelial responsable de la formación de los neovasos. La disminución de la producción de este factor soluble lograría la regresión de la neovascularización existente y la prevención de su desarrollo en el futuro. Puede evitar en muchos casos la progresión de la enfermedad y la necesidad de llegar a la cirugía.

Aunque el tratamiento no es inocuo, ya que se ha visto que los pacientes sometidos a panfotocoagulación pueden experimentar pérdida de una o dos líneas de visión, disminución de la visión de colores, de la visión nocturna y del campo visual, la panfotocoagulación con láser está claramente indicada en casos avanzados de retinopatía no proliferativa severa, en retinopatía proliferativa, y en los casos en los que el edema macular diabético amenace la fovea por su proximidad a ésta (tabla 5).

**Tabla 5. Indicaciones del tratamiento con láser según el nivel de gravedad de la retinopatía diabética**

Nivel de retinopatía diabética	Panfotocoagulación con láser
No proliferativa:	
- Leve.	No.
- Moderada.	No.
- Grave.	Considerar.
- Muy grave.	Considerar.
Proliferativa:	
- Sin características de alto riesgo.	Considerar.
- Con características de alto riesgo.	Panfotocoagulación.
- Avanzada.	Si los medios lo permiten.
Edema macular:	
- Con edema macular.	No.
- Con edema macular clínicamente significativo.	Focal o en rejilla.

## VITRECTOMÍA

La vitrectomía consiste en un procedimiento quirúrgico que implica remover la sangre y/o las tracciones vitreoretinianas en la parte posterior de la hialoides, mejorando tanto el edema macular como en ocasiones la visión.

Este procedimiento indicado tempranamente debe realizarse en caso de hemorragia vítrea que no se reabsorbe espontáneamente, cuando exista desprendimiento de retina que comprometa o afecte a la mácula, en retinopatía proliferativa que no responda al tratamiento con panfotocoagulación con láser, y cuando el edema macular no responde al tratamiento con láser y presente signos de tracción vítreo-macular.

## OTRAS TERAPIAS

En el tratamiento de la RD se han introducido recientemente otras terapias, como el uso de corticoides intravítreos,

terapias anti-factor de crecimiento del endotelio vascular, e inhibidores de la Protein Kinasa C.

## NEFROPATÍA DIABÉTICA

Alrededor del 20-30% de los pacientes con DM presentan evidencias de nefropatía y su incidencia aumenta sobre todo a expensas de la DM tipo 2, mientras que en la DM tipo 1 tiende a estabilizarse o incluso a descender.

La nefropatía diabética (ND) se asocia a un gran incremento de la morbilidad y mortalidad prematura en pacientes con DM, siendo la principal causa de enfermedad renal terminal en los países desarrollados y convirtiéndose en la primera causa de entrada de pacientes en diálisis y trasplante de riñón en nuestro país.

La historia natural de la nefropatía diabética se entiende como un camino progresivo en el tiempo, que va desde las alteraciones funcionales hasta la insuficiencia renal, atravesando estadios intermedios marcados por la aparición de microalbuminuria y proteinuria (tabla 6).

<b>Estadio</b>	<b>Analítica</b>	<b>Clínica</b>
I y II.	Aumento del filtrado glomerular sin alteración en la excreción proteica.	Asintomático.
III ND incipiente.	Microalbuminuria.	Se inicia la elevación de la presión arterial.
IV ND establecida.	Proteinuria.	Un 75% presenta hipertensión arterial. Retinopatía.
V insuficiencia renal.	Creatinina plasmática > 2 mg/dl.	HTA, retinopatía, afección cardiovascular.

La fisiopatogenia de la ND es multifactorial y compleja, con influencia genética y en la que la presencia de hiperglucemia mantenida es necesaria para su desarrollo. Junto con la hiperglucemia, el gran agresor renal en la diabetes es la hipertensión arterial y el correspondiente aumento de la presión intraglomerular.

Desde el punto de vista clínico los primeros cambios funcionales que aparecen en la DM1 son el incremento en la excreción urinaria de albúmina (EUA) y la elevación del filtrado glomerular. La fase de nefropatía establecida aparece en algunos diabéticos tipo 1 entre 10 y 20 años tras el diagnóstico y se caracteriza por proteinuria franca, hipertensión arterial que sigue al desarrollo de la microalbuminuria en 2 a 5 años, y disminución progresiva del filtrado glomerular. De no mediar intervención terapéutica una gran parte de sujetos progresarán hacia insuficiencia renal crónica terminal haciéndose necesario suplir la función renal mediante diálisis o trasplante.

En los pacientes con DM2 el curso clínico de la nefropatía puede presentar diferencias significativas comparado con DM1 en las fases previas al desarrollo de la nefropatía establecida; así es frecuente la presencia de hipertensión arterial precediendo incluso al diagnóstico de microalbuminuria y la presencia de otras enfermedades renales sobreañadidas debido a la presencia del proceso ateroscлерótico que presentan estos pacientes.

### **Diagnóstico**

Debemos realizar en todos los pacientes con DM pruebas de despistaje precoz de la ND. Estas pruebas se practi-

carán en todos las personas con DM tipo 1 a partir de los cinco años de evolución de la diabetes y hasta los 75 años de edad, y en las personas con DM tipo 2 desde el mismo momento del diagnóstico de la enfermedad. En caso de ser negativa la detección se repetirá la determinación una vez al año.

El despistaje se realizará mediante la cuantificación de la excreción urinaria de albúmina (EUA), ya sea mediante la determinación del índice albúmina/creatinina en una muestra de orina aislada, o cuantificando la EUA en orina de 24 horas o en una muestra minutada. Por la facilidad de recogida y por ser sus resultados prácticamente superponibles a los obtenidos en orina minutada se recomienda utilizar como prueba de despistaje la determinación del índice albúmina/creatinina.

La microalbuminuria se considerará patológica cuando dos de tres determinaciones consecutivas realizadas en un periodo de 3 a 6 meses sean positivas, teniendo en cuenta que ciertas alteraciones como infecciones urinarias, presencia de fiebre, insuficiencia cardiaca, descompensaciones metabólicas y el ejercicio intenso pueden aumentar la EUA, por lo que deberemos evitar su determinación con fines diagnósticos cuando el paciente se encuentre en esas circunstancias. La EUA en cifras  $\geq 30$  mg/24 horas o  $\geq 20$   $\mu$ g/min en orina minutada o  $\geq 30$  mg/g de creatinina en muestra de orina aislada se considera patológica (tabla 7).

La aparición de microalbuminuria en un paciente con DM es el mejor predictor actualmente conocido de nefropatía, de tal manera que el 80% de los pacientes con DM1

**Tabla 7. Definición de microalbuminuria y macroalbuminuria (proteinuria)**

	Orina de 24 horas (mg)	Muestra de orina aislada. Índice albúmina/ creatinina (mg/g o $\mu$ /mg)	Orina minutada ( $\mu$ /min)
Normal.	< 30	< 30	< 20
Microalbúmina.	30-299	30-299	20-199
Proteinuria.	$\geq$ 300	$\geq$ 300	$\geq$ 200

que la presentan evolucionan a nefropatía establecida, cosa que ocurre también en un 40-50% de pacientes con DM2. Igualmente, la aparición de microalbuminuria es un marcador de una mayor morbimortalidad y constituye una indicación para el rastreo de una posible patología vascular y para la aplicación de intervenciones agresivas destinadas a todos los factores de riesgo cardiovascular.

Así mismo en todos los pacientes con DM con enfermedad renal es aconsejable medir el filtrado glomerular, ya que es el mejor parámetro para medir la función renal (tabla 8). En la práctica clínica habitual, por su facilidad y su buena correlación con el “gold Standard” se recomienda realizar la estimación del filtrado glomerular a partir de ecuaciones basadas en la creatinina sérica. Se han desarrollado numerosas fórmulas para estimar el filtrado glomerular pero las dos más utilizadas son las basadas en el estudio de Crockroft y Gault y la abreviada de Levey y colaboradores, basada en el estudio Modification of Diet Renal Disease (MDRD) (tabla 9).

**Tabla 8. Estadios evolutivos de la enfermedad renal crónica (ERC) según las guías K/DOQI 2002 de la National Kidney Foundation**

Estadio	Descripción	FG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
	Riesgo aumentado de ERC.	≥ 60 con factores de riesgo*.
1	Daño renal <sup>†</sup> con FG normal.	≥ 90
2	Daño renal <sup>†</sup> con FG ligeramente disminuido.	60-89
3	FG moderadamente disminuido.	30-59
4	FG gravemente disminuido.	15-29
5	Fallo renal.	< 15 ó diálisis.

FG: filtrado glomerular.

\* Factores de riesgo de ERC: edad avanzada, historia familiar de ERC, hipertensión arterial, diabetes, reducción de masa renal, bajo peso al nacer, enfermedades autoinmunes y sistémicas, infecciones urinaria, litiasis, enfermedades obstructivas de las vías urinarias bajas, uso de fármacos nefrotóxicos, razas afroamericana y otras minorías en EEUU. y bajo nivel educativo o social.

† Daño renal: alteraciones patológicas o marcadores de daño, fundamentalmente una proteinuria/albuminuria persistente y alteraciones en el sedimento urinario y pruebas de imagen.

**Tabla 9. Ecuaciones para estimar la función renal en pacientes con situación estable**

Cockcroft-Gault*.
Aclaramiento de creatinina (ml/min) = (140 - edad) x peso en kg x (0,85 si mujer) / 72 x creatinina plasmática en mg/dl.
MDRD abreviada.
FG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) = 186 x [creatinina plasmática (mg/dl)] <sup>-1,154</sup> x (edad) <sup>-0,203</sup> x (0,742 si mujer) x (1,21 si raza negra).

\* La fórmula debe corregirse para 1,73 m de superficie corporal. Para ello se multiplicará el resultado del aclaramiento de creatinina en ml/min por 1,73 y el resultado se dividirá por la superficie corporal del paciente que puede ser calculado según la fórmula de Dubois y Dubois: [Superficie corporal (m<sup>2</sup>) = 0,2047 x talla (m)<sup>0,725</sup> x peso (kg)<sup>0,425</sup>]. Existen diversas calculadoras en la red que estiman automáticamente tanto el aclaramiento de creatinina como la superficie corporal.

## Tratamiento

El tratamiento de la ND requiere un enfoque global en el que deben participar todos los profesionales sanitarios mediante una estrategia de intervención sobre los múltiples factores de riesgo que favorecen tanto su aparición como la progresión de la misma. Las modificaciones de hábitos de vida, como la pérdida de peso, la disminución de consumo de sal y de alcohol y la práctica de ejercicio han demostrado junto con el cese del hábito tabáquico disminuir el riesgo renal y cardiovascular de los pacientes con nefropatía diabética.

### CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial es el factor de riesgo más importante de aparición y de progresión de la nefropatía diabética, por lo que un estricto control de la misma puede reducir en gran medida el ritmo de disminución de la tasa de filtración glomerular. Existen evidencias de que en general, en los pacientes hipertensos, todos los grupos farmacológicos han demostrado que el descenso de la presión arterial disminuye la microalbuminuria. Las cifras objetivo para la disminución de presión arterial en pacientes con DM no gestantes y mayores de 18 años es alcanzar unos valores inferiores a 130/80 mmHg, y en presencia de proteinuria > 1 g/24 el nivel a alcanzar será el de cifras inferiores a 125/75 mmHg. Algunos fármacos antihipertensivos parece que ejercen un efecto superior al del puro descenso de la presión arterial, así diversos estudios realizados con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor de la

angiotensina II (ARA II), como el MICRO-HOPE, el IRMA II, el IDNT y el RENAAL han demostrado retrasar la progresión del daño renal. Estos datos han sido puestos en duda por el metaanálisis de Casas y cols, recientemente publicado, en el que se defiende que lo verdaderamente importante es disminuir las cifras de presión arterial y no el fármaco utilizado.

La ADA aconseja como fármacos adecuados en el tratamiento de los pacientes con ND los IECAS y los ARA II. Mientras no existan estudios adecuados que comparen ambos, la ADA, basándose en diversos estudios, recomienda el uso de IECAS en pacientes con diabetes tipo 1 con HTA y microalbuminuria o albuminuria clínica, el uso de IECAS o ARA II en pacientes con DM2 con HTA y microalbuminuria, ya que han demostrado retrasar la progresión a microalbuminuria, y el uso de ARA II en pacientes con DM2 con hipertensión, macroalbuminuria e insuficiencia renal, ya que algunos fármacos pertenecientes a esta clase de antihipertensivos han demostrado retrasar la progresión de la nefropatía.

En caso de no conseguir el grado de control de la presión arterial establecido con el tratamiento en monoterapia, se añadirán otros antihipertensivos (diuréticos, calcioantagonistas, betabloqueantes) a dosis crecientes.

### CONTROL DE LA GLUCEMIA

Un adecuado control de la glucemia ha demostrado en diversos estudios multicéntricos como el DCCT y el UKPDS, reducir de forma significativa el riesgo de aparición de microalbuminuria y nefropatía asociada en pacientes con

diabetes. La ADA recomienda un valor inferior al 7% de HbA1c, marcando esta cifra como la barrera superada la cual se incrementa el riesgo de ND.

## CONTROL LIPÍDICO

La dislipemia es un hallazgo frecuente en los pacientes con diabetes, aumentando su frecuencia con el desarrollo de la insuficiencia renal y con la aparición de proteinuria en rango nefrótico.

## OTROS TRATAMIENTOS

Aparte de las medidas anteriores es útil efectuar un tratamiento precoz de las infecciones urinarias, evitar fármacos nefrotóxicos y exploraciones con contrastes yodados. Suele ser aconsejable la restricción proteica (0,6 a 0,8 g/kg/día).

Si el paciente con nefropatía progresa a insuficiencia renal, se hace aún más imprescindible el abordaje multidisciplinario de la nefropatía diabética para poder solucionar de forma rápida y eficaz los problemas clínicos que aparezcan. En el paciente con DM e insuficiencia renal terminal debe iniciarse el tratamiento sustitutivo de forma más precoz que en el paciente sin DM, ya que los pacientes con DM toleran peor la anemia propia de la insuficiencia renal, así como la sintomatología urémica.

## NEUROPATÍA DIABÉTICA

La neuropatía de origen diabético es un cuadro heterogéneo que incluye muy diversas disfunciones y cuya aparición puede atribuirse a la propia diabetes mellitus o a factores vinculados con ella.

La neuropatía diabética (NEUD) se define como “la presencia de síntomas y signos de disfunción de los nervios periféricos en personas con diabetes después de excluidas otras causas”. Es la gran desconocida, la gran olvidada de las complicaciones crónicas de la diabetes y ello a pesar de su alta prevalencia y de sus importantes implicaciones en la morbilidad del paciente diabético. El paciente con NEUD se queja de dolores o parestesias en extremidades o en él se demuestra la existencia de déficits neurológicos capaces de llevarle a problemas de los pies. El paciente con NEUD puede presentar manifestaciones tanto somáticas como autonómicas del sistema nervioso periférico.

La neuropatía está presente en 7,5% de los pacientes con DM recién diagnosticados, elevándose hasta el 40-50% en los pacientes con más de 10 años de evolución de la enfermedad.

La NEUD se establece, tanto en la diabetes mellitus tipo 1 como en la tipo 2 de forma insidiosa, hasta que finalmente ocasiona lesiones que deterioran enormemente la calidad de vida de los enfermos (úlceras en pies, gangrena, amputaciones, impotencia, arritmias cardíacas, etc.). Su prevalencia aumenta con el tiempo de evolución de la enfermedad y con la edad del paciente, relacionándose su extensión y gravedad con el grado y duración de la hiperglucemia.

La patogenia de la NEUD no es bien conocida, debiéndose probablemente a la interacción de los efectos metabólicos de la hiperglucemia con factores genéticos y ambientales mal definidos. El estudio DCCT demostró que la hiperglucemia es el factor principal que influye en la patogénesis

de la NEUD y que el control de la glucemia puede prevenir y enlentecer el desarrollo de la misma.

## Clasificación

Aunque no existe una clasificación unánimemente aceptada, desde la perspectiva clínica, es útil calificar las neuropatías diabéticas en dos categorías amplias, las focales y las difusas, cada una con sus subdivisiones (tabla 10). En la práctica, es difícil observar las categorías por separado, y los perfiles observados suelen mostrar grandes coincidencias y, por consiguiente, coexistir el daño de nervios sensoriales, motores y de tipo autonómico.

## Diagnóstico

La diabetes mellitus, como causa de neuropatía, se identifica después de descartar otras causas del trastorno del sistema nervioso (tabla 11).

**Tabla 10. Clasificación de la neuropatía diabética**

1. Neuropatía difusa.

- Polineuropatía sensitivo-motora simétrica distal.
- Neuropatía autonómica.
  - Neuropatía sudomotora.
  - Neuropatía cardiovascular.
  - Neuropatía gastrointestinal.
  - Neuropatía genitourinaria.
- Neuropatía motora proximal simétrica de extremidades inferiores.

2. Neuropatía focal.

- Neuropatía de pares craneales.
- Radiculopatía.
- Neuropatía por atrapamiento.
- Neuropatía motora proximal asimétrica de extremidades inferiores.

<b>Etiología</b>	<b>Patologías</b>
Congénitas o familiares.	Síndrome de Charcot-Marie-Tooth.
Traumáticas.	Síndrome de atrapamiento.
Inflamatorias.	Sarcoidosis. Lepra. Enfermedad de Lyme. Infección por VIH.
Neoplásicas.	Síndromes de carcinoma-paraneoplásicos. Mieloma, amiloide. Reticulosis, leucemias, linfomas.
Metabólicas o endocrinas.	Diabetes mellitus. Uremia. Anemia perniciosa. Hipotiroidismo. Porfiria (intermitente, aguda).
Vasculares.	Diabetes mellitus. Vasculitis.
Tóxicas.	Alcohol. Metales pesados (plomo, mercurio, arsénico). Hidrocarburos y agentes quimioterapéuticos.
Autoinmunitarias.	Diabetes mellitus. Síndrome de anticuerpos contra fosfolípidos. Neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica. Neuropatía motora multifocal. Síndrome de Guillain-Barré.

No existe una única prueba o método diagnóstico de la neuropatía diabética. Para la confirmación del diagnóstico debemos valorar diversas actuaciones: evaluación clínica, estudios electrofisiológicos, pruebas neurológicas cuantitativas y estudios histológicos.

## EVALUACIÓN CLÍNICA

En el estudio de personas en quienes se sospecha una polineuropatía diabética, resulta esencial que se haga un

interrogatorio sistemático que incluya los antecedentes familiares de neuropatías periféricas no diabéticas y se busque la presencia de causas distintas a la diabetes como son: tóxicas, infecciosas, inflamatorias, metabólicas, mecánicas y vasculares.

Deberemos realizar a todo diabético, al menos anualmente, una exploración clínica minuciosa, que preste especial atención a los pies, donde se buscarán: sequedad, piel lustrosa y grietas, úlceras, pérdida del vello y niveles de pérdida de modalidades sensoriales, con énfasis particular en las sensaciones vibratorias y térmicas, reflejos y potencia motora. Además valoraremos la presencia de pulsos vasculares y realizaremos un examen neurológico de extremidades inferiores que incluya fuerza, reflejos (la ausencia de reflejo aquileo es sugestivo de la existencia de neuropatía, aunque la presencia del mismo no la descarta) y sensibilidad.

En la exploración de la sensibilidad usaremos la prueba del dolor al pinchazo mediante aguja, la prueba de sensibilidad a la presión superficial (algodón), la prueba de sensibilidad vibratoria mediante el diapasón de 128 Hz, la prueba de presión con el monofilamento de Semmes-Weinstein de 10 g, y la prueba de sensibilidad térmica (frío, calor).

## ESTUDIOS ELECTROFISIOLÓGICOS

Se usan para valorar la función nerviosa aunque no son más específicos que la evaluación clínica para el diagnóstico de neuropatía diabética.

Las técnicas más usadas son la electromiografía y la electroneurografía, que son útiles en la detección, definición y medición del avance de formas distintas de la neuropatía.

## PRUEBAS NEUROLÓGICAS CUANTITATIVAS

Son métodos de valoración con una alta sensibilidad y reproducibilidad que no son invasivos. Su aplicación en el diagnóstico de la neuropatía diabética no es más específica que la evaluación clínica.

## ESTUDIOS HISTOLÓGICOS

Es un método de estudio con indicaciones muy limitadas a situaciones concretas como son las neuropatías con una presentación clínica no habitual o cuando se sospecha la existencia de otra causa tratable de neuropatía.

Es recomendable la utilización en Atención Primaria de criterios diagnósticos como los del estudio DCCT para realizar el diagnóstico de polineuropatía diabética, por tratarse de unos criterios aplicables, sencillos y con fiabilidad razonable (tabla 12).

El diagnóstico de la neuropatía focal diabética igualmente es esencialmente clínico, si bien antes habrá que descartar otras causas, siendo por ejemplo necesaria la reali-

**Tabla 12. Criterios diagnósticos de polineuropatía diabética según el DCCT**

- Descartar otras etiologías.
- Polineuropatía diabética posible: algún signo o algún síntoma.
- Polineuropatía diabética clínicamente definida: algún signo + algún síntoma.
- Polineuropatía diabética confirmada: síntomas + signos + alteraciones electrofisiológicas.

Síntomas: parestesias, calambres o alodinia.

Signos: alteración sensibilidad (monofilamento o vibratoria) o abolición de aquileos.

zación de tomografía axial computarizada o resonancia magnética nuclear en casos de mononeuropatía de pares craneales y en la neuropatía proximal asimétrica para descartar compresiones extrínsecas u otros orígenes.

Para el despistaje de la neuropatía autonómica existen diversas pruebas, entre las que destacamos:

- Medida de la reacción de la presión arterial (PA) a la posición erecta. Es anormal en caso de disminución de la PA sistólica  $> 30$  mmHg o de  $> 10$  mmHg en la diastólica tras dos minutos de bipedestación.
- Prueba de termorregulación del sudor.
- Medida de la tumescencia nocturna del pene, medida de la rigidez con manómetro, medida de la respuesta del pene a la inyección intracavernosa de vasodiladores.
- Cistometría, eletromiografía de esfínter, uroflujometría, estudios electrofisiológicos de inervación de la vejiga.
- Estudios de presión y motilidad de la función intestinal, estudios isotópicos de vaciamiento gástrico.

El screening de la neuropatía autonómica cardiovascular incluye la realización de test cardiovasculares como:

- Variación del intervalo R-R' en la respiración profunda (la prueba más sensible). Se evalúa mediante la realización de un electrocardiograma (ECG) mientras el paciente realiza seis respiraciones profundas en un minuto. Se valora el cociente promedio de las seis medidas entre el intervalo R-R' más largo de cada espiración y el más corto de cada inspiración (la prueba es anormal cuando

dicho intervalo es  $\leq 1,16$  en pacientes entre 10-49 años y  $\leq 1,03$  en pacientes mayores de 50 años).

- Variación del intervalo R-R' en la prueba de Valsalva (la prueba más específica). Deberemos realizar un ECG con el paciente sentado mientras sopla a través de un tubo acoplado a un esfigmomanómetro de columna manteniendo una presión de 40 mmHg durante 15 segundos. La maniobra se realiza tres veces con un minuto de intervalo. Se valora el cociente promedio de las tres medidas entre intervalo R-R' más largo postmaniobra y el R-R' mínimo durante la maniobra (prueba anormal con valores  $\leq 1,25$  en hombres y  $\leq 1,11$  en mujeres).

## Tratamiento

Las opciones terapéuticas en la NEUD son las que aparecen en la tabla 13 que incluye un estricto control de la glucemia y del resto de factores de riesgo, y el uso de diversos fármacos para el tratamiento de los síntomas.

**Tabla 13. Opciones terapéuticas para el tratamiento de la ND dolorosa**

- Control de la glucemia.
- Analgésicos convencionales: ácido acetilsalicílico, paracetamol, ibuprofeno.
- Fármacos antidepresivos tricíclicos: amitriptilina, imipramina, clomipramina, desipramina.
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: paroxetina, fluoxetina, citalopram, nefazodona, venlafaxina.
- Fármacos anticomiciales: fenitoína, carbamacepina, gabapentina, lamotrigina, pregabalina.
- Fármacos antiarrítmicos: lidocina, mexiletina.

*Continúa en página siguiente*

**Tabla 13. (continuación)**

- Inhibidores de la aldosa reductasa (no comercializados en España).
- Capsaicina tópica.
- Sustancias vasoactivas: análogos de prostaciclina, clonidina transdérmica.
- Medidas físicas: estimulación eléctrica transcutánea de nervio. Película Opsite, estimulación eléctrica de la médula espinal.

## BIBLIOGRAFÍA

American Diabetes Association. Nephropathy in Diabetes. Diabetes Care 2004; 27(Suppl 1):s79-s83.

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in diabetes-2008. Diabetes Care 2008; 31(Suppl 1):s12-s54.

Asociación Española de Nefrología Pediátrica (AEN-PED). Sociedad Española de Diabetes (SEDIAB). Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN). Sociedad Española de Hipertensión Arterial y Liga Española para la Lucha contra la HTA (SEH-LELHA). Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC). Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista (SEMERGEN). Sociedad Española de Nefrología (SEN). Documento de consenso 2002 sobre pautas de detección, prevención y tratamiento de la nefropatía diabética en España. Semergen 2002; 28:631-8.

Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2005; 28:956-62

Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, MacAllister RJ. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. Lancet 2005; 10; 366(9.502):2.026-33.

DCCT Research Group: The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial. N Engl J Med 1993; 329:977-86.

Fong D, Aiello LI, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Caballerano JD, et al. Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(suppl 1):84S-87S.

Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2004; 350:48-58.

Sjølie AK, Klein R, Porta M, Orchard T, Fuller J, Parving HH, Bilous R, Chaturvedi N; DIRECT Programme Study Group. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 18; 372(9.647):1.385-93.



# Situaciones especiales

---

Dr. Fernando Gómez Ruiz

---

## **DIABETES TIPO 2 Y EMBARAZO**

En la práctica clínica pueden suceder dos circunstancias, una que corresponde a aquellas mujeres con diagnóstico de diabetes (DM) previamente al embarazo, diabetes pregestacional (DPG), y aquellas otras en las que el diagnóstico de diabetes se realiza durante el embarazo, diabetes gestacional (DG).

En ambos casos los cambios hormonales fisiológicos del embarazo son los responsables de las modificaciones en las necesidades insulínicas, lo que condiciona un deterioro del control metabólico.

## **DIABETES PREGESTACIONAL (DPG)**

En la DPG, la asociación entre hiperglucemia materna durante la embriogénesis y malformaciones congénitas están bien establecidas. Con el progreso del embarazo la hiperglucemia materna produce hiperglucemia fetal que supone un estímulo para la secreción de insulina fetal, lo que ocasiona hipertrofia de los tejidos sensibles a la insulina, crecimiento acelerado y macrosomía, describiéndose también muerte fetal intrauterina, distress respiratorio, hiperbilirrubinemia e hipoglucemia neonatal. En la madre, puede dar lugar a un empeoramiento de la retinopatía preproliferativa y proliferativa, así como aumento del riesgo de

preeclampsia y retraso del crecimiento uterino en mujeres con neuropatía e hipertensión. También aumenta la frecuencia de polihidramnios, hipertensión arterial e infección urinaria de repetición que deben ser tratadas de forma adecuada, ya que constituyen un factor de mal pronóstico en la evolución del embarazo.

La variación de los requerimientos de insulina en función del desarrollo del embarazo hacen precisa una intensificación del autoanálisis de glucemia capilar, instaurando un tratamiento nutricional y ejercicio físico adecuados al tipo de DPG y situación ponderal, ajustando el tratamiento farmacológico de acuerdo con los objetivos establecidos de control metabólico. En pacientes con retinopatía preproliferativa y proliferativa deben evitarse cambios bruscos de glucemia y, especialmente, las hipoglucemias para evitar eventos como hemorragias vítreas y progresión de la retinopatía.

A nivel de Atención Primaria, con respecto a la DPG, pueden darse dos circunstancias, mujer con diabetes o intolerancia a la glucosa que desea quedarse embarazada y aquella otra mujer diabética que acude a consulta por estar embarazada. El primer caso precisa de un control preconcepcional estricto al menos seis meses antes de la fecundación, para conseguir y mantener valores de glucemia próximos a la normalidad, estimulando el seguimiento de una dieta equilibrada, ejercicio físico moderado, evitando el consumo de tabaco y alcohol. Es aconsejable la utilización de ácido fólico dos meses antes de la concepción. La gestación estaría contraindicada en las circunstancias siguientes expresadas en la tabla 1.

**Tabla 1. Contraindicaciones de gestación en pacientes con DM**

- Mal control glucémico.
- Retinopatía proliferativa.
- Cardiopatía isquémica.
- Nefropatía con deterioro de función renal.
- HTA severa.
- Neuropatía autonómica severa.

Situaciones que harían desaconsejable la gestación:

- Niveles de HbA1c > media + 7 DE.
- Nefropatía grave (creatinina plasmática > 2 mg/dl o proteinuria > 3 g/24 horas y/o HTA de difícil control).
- Cardiopatía isquémica.
- Retinopatía proliferativa grave, con mal pronóstico visual.
- Neuropatía autonómica grave.

Si la mujer acude embarazada, debe ser controlada de forma intensiva con carácter preferente en la Unidad de Diabetes y Embarazo del Hospital de referencia.

### DIABETES GESTACIONAL (DG)

Se define como una intolerancia hidrocarbonada de intensidad variable que comienza y se diagnostica durante la gestación. La diabetes gestacional traduce una insuficiente adaptación de la insulinoresistencia que se produce en la mujer embarazada. En nuestro medio la prevalencia está en torno al 6% del total de embarazos.

Una vez efectuado el diagnóstico de DG la paciente debe iniciar tratamiento lo antes posible, por lo que debe ser remitida a la Unidad de Diabetes y Embarazo correspondiente.

Es un importante factor de riesgo ginecobstétrico afectando tanto al feto como a la madre según se expresa en la tabla 2.

Se recomienda realizar cribado mediante el test de O'Sullivan en el primer trimestre de gestación a toda mujer embarazada de riesgo elevado (mayores de 25 años con sobrepeso u obesidad, antecedentes familiares, antecedentes de diabetes gestacional en embarazos anteriores, o síndrome metabólico). En el segundo trimestre (24-28 semana de gestación) está indicado a toda mujer embarazada excepto si el riesgo es bajo (menores de 25 años, normopeso, no antecedentes familiares, ni pertenencia a grupo étnico de elevada prevalencia). Ante un test de O'Sullivan positivo se realizará el diagnóstico mediante un test de sobrecarga oral con 100 g de glucosa (SOG). La prueba se considera diagnóstica de diabetes gestacional si dos o más valores son iguales o superiores a los expresados en la tabla 3. En mujeres de alto riesgo se puede realizar directamente sin test de cribado previo (figura 1).

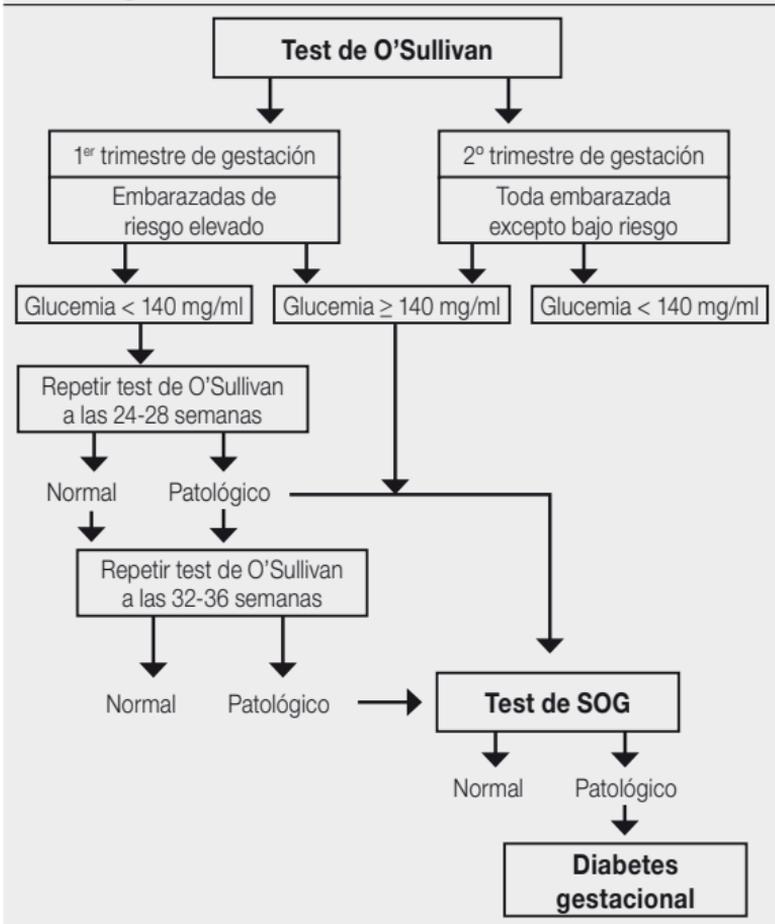
**Tabla 2. Efectos de la diabetes gestacional sobre el feto y la madre**

<b>Sobre el feto</b>	<b>Sobre la madre</b>
Incremento de la mortalidad perinatal.	Aumento del número de cesáreas.
Macrosomía asociada a partos distócicos o muerte intrauterina.	Desarrollo de intolerancia a la glucosa. Diabetes tipo 2 a los 10 años.
Incremento del riesgo de malformaciones.	Mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico.
Mayor riesgo de obesidad y/o intolerancia a la glucosa en la pubertad.	

**Tabla 3. Determinaciones de glucemia tras la ingesta de 100 mg de glucosa**

Determinaciones (minutos)	Valores (mg/ml) NDDG	Valores (mg/ml) ADA
Basal (cero)	105	95
60	190	180
120	165	155
180	145	140

NDDG: Nacional Diabetes Date Group. ADA: American Diabetes Association.

**Figura 1. Algoritmo de cribado y diagnóstico de diabetes gestacional**

## Tratamiento

Dieta: debe ser normocalórica, excepto si la paciente es obesa, que se recomienda reducir calorías, manteniendo un 35-45% de carbohidratos.

Ejercicio aeróbico moderado y diario, adaptándose a las condiciones individuales.

Autocontroles de glucemia basal y posprandial.

Tratamiento con insulina. Se recomienda la utilización preferente de dosis múltiples de insulina o sistemas de infusión subcutánea de insulina. Por lo que respecta al tipo de insulina a utilizar, no disponemos de datos suficientes sobre la utilización de análogos de insulina basal (glargina y detemir) en la gestación. Sí pueden utilizarse análogos de insulina rápida lispro y aspart.

Control obstétrico. Ecografía en el primer trimestre si las glucemias basales son mayores de 120 mg/dl, para detección de malformaciones fetales. La ecografía del tercer trimestre es útil para valorar macrosomías. Se realizará control de cardiotocografía fetal. La finalización y asistencia al parto no difiere de una gestante no diabética, considerando la finalización electiva a partir de la semana 38 si progresa la macrosomía.

Control postparto. Se realizarán los controles puerperales habituales, recomendaciones de hábitos de vida saludables y reclasificación metabólica de la diabetes gestacional, mediante sobrecarga de 75 g de glucosa, realizando una determinación basal y otra a los 120 minutos, siempre una vez pasadas 12 semanas del parto y como mínimo cuatro semanas tras terminada la lactancia. Los resulta-

dos se valorarán según los criterios del Comité de Expertos de ADA expresados en la tabla 4.

Se recomiendan controles anuales en situaciones de glucemia basal alterada y tolerancia alterada a la glucosa, así como cada tres años en caso de tolerancia normal, valorando otros componentes del síndrome metabólico.

## DIABETES TIPO 2 Y RAMADÁN

Con el aumento de la inmigración, cada vez aumenta más la diversidad étnica que demanda los servicios sanitarios, sobre todo de Atención Primaria en temas de patología crónica como la diabetes tipo 2. La individualización de los tratamientos en diabetes, incluye los condicionantes culturales y religiosos, como es el Ramadán, mes sagrado del Islam que tiene lugar en el noveno mes del calendario lunar y dura 29 ó 30 días según la estación del año. Durante este periodo se realiza la abstención absoluta de ingesta de alimentos sólidos y líquidos, incluidos agua y medicamentos desde la salida del sol hasta el ocaso, transcurrido este tiempo se harán

**Tabla 4. Clasificación metabólica según los criterios del Comité de Expertos de la ADA**

Glucemia Basal Alterada (GBA).	$\geq 100$ mg/dl y $< 126$ mg/dl.
Tolerancia alterada a la glucosa (TAG).	Tras 120 minutos de ingestión de 75 g de glucosa: $\geq 140$ mg/dl y $< 200$ mg/dl.
Diabetes Mellitus (DM).	$\geq 126$ mg/dl o tras 120 minutos de ingestión de 75 g de glucosa: $\geq 200$ mg/dl o sintomatología clínica y glucemia basal al azar $\geq 200$ mg/d.
Normoglucesmia.	Glucemia basal $< 100$ mg/dl.

dos ingestas al día, una tras ponerse el sol denominada Iftar y otra antes de que amanezca llamada Suhur. Los últimos tres días del Ramadán, conocido como Id-Iftar, se realiza una importante ingesta de alimentos ricos en carbohidratos.

Según el Corán están exentos del cumplimiento del Ramadán los menores de 12 años, personas de edad avanzada, mujeres embarazadas e individuos con alguna enfermedad, por tanto, los diabéticos pueden no llevar acabo el Ramadán, no obstante, un número importante de estos pacientes desean cumplir con ese precepto.

Existen estudios que demuestran el impacto sobre la morbilidad y mortalidad del ayuno durante el Ramadán en pacientes diabéticos, aumentando complicaciones como la hipoglucemia, hiperglucemia y cetoacidosis, así como la constatación de un mayor riesgo de deshidratación y trombosis durante el ayuno prolongado. Sin embargo, no se ha demostrado un aumento de hospitalizaciones por episodios coronarios o accidentes cerebrovasculares en pacientes diabéticos durante el Ramadán.

El manejo de la diabetes tipo 2 durante el Ramadán varía en función del tratamiento previo, así paciente tratados con dieta, tienen bajo riesgo de complicaciones, es importante adaptar la ingesta calórica diaria a dos comidas y mantener una correcta hidratación.

Los pacientes tratados con antidiabéticos orales deben, en caso de tratamiento con metformina, modificar las dosis, administrando dos tercios de la dosis total por la noche y el tercio restante por la mañana. Las sulfonilureas presentan un mayor riesgo de hipoglucemias prolongadas, sien-

do aconsejable ajustar reduciendo la dosis de la mañana a la mitad. El tratamiento con replaglinida administrada dos veces al día es considerado como primera opción terapéutica durante el Ramadán debido a su mecanismo de acción y farmacocinética.

Con respecto a los pacientes tratados con insulina, se acepta la utilidad de una sola dosis de insulina glargina o NPH o detemir. En el caso de utilizar mezcla de rápida y NPH en dos dosis se aconseja invertir dosis mañana-noche, reduciendo en un 50% la dosis que se administra por la mañana. Es frecuente que los pacientes precisen administrar insulina rápida para cubrir el aporte calórico de las dos ingestas permitidas durante el Ramadán, existen estudios que demuestran mejores resultados de control glucémico utilizando insulina lispro comparada con insulina de absorción rápida.

## **DIABETES TIPO 2 Y VIAJES**

La realización de viajes a otros países puede alterar el control de la diabetes tipo 2, por lo que es recomendable observar una serie de medidas que se especifican a continuación:

- Identificación de la enfermedad con breve informe donde se recoge el tratamiento habitual (preferiblemente traducido al inglés).
- Consultar con su médico habitual sobre cambio en las pautas terapéuticas según el tipo de viaje.
- Si no viaja solo, los acompañantes deben conocer su diagnóstico de DM y cómo actuar ante una hipoglucemia.

- Tener medicación suficiente para todo el viaje, así como medidor de glucemias, tiras reactivas para medir cuerpos cetónicos en orina, alimentos ricos en carbohidratos de absorción rápida y lenta, y glucagón si la insulina es el tratamiento básico.
- Informarse de la cobertura sanitaria en el país de destino, así como disponibilidad de medicinas y nombres comerciales correspondientes.
- Si se precisa vacunación o quimioprofilaxis realizarla con la antelación suficiente para poder controlar los posibles efectos adversos antes de realizar el viaje.
- Controles glucémicos frecuentes y conocer normas básicas de mantenimiento de insulina.
- Tener previsto calzado cómodo y flexible si se prevé caminar más de lo habitual.
- Si el viaje es largo, caminar unos minutos cada 2-3 horas, independientemente del tipo de transporte utilizado.
- Planificar, informarse y anticiparse a los posibles contratiempos son garantías de éxito en cualquier viaje.

Tras la realización del viaje se debe proceder al reajuste de la pauta terapéutica habitual.

## **DIABETES TIPO 2 Y VACUNAS**

Existen pocos estudios que evalúen el beneficio de la vacunación frente a la gripe y neumonía en niños y adultos. La mayoría de ellos muestran incrementos de las tasas de mortalidad en pacientes con DM durante las epidemias por estas enfermedades.

Estudios retrospectivos de casos control demostraron que la utilización de estas vacunas en pacientes con DM redujo la hospitalización por gripe y neumonía durante dos epidemias en Inglaterra. Incluso existen estudios que demuestran la presencia de anticuerpos específicos en pacientes con DM vacunados que justificarían su eficacia y seguridad.

Basados en estos estudios, las Guías de Práctica Clínica recomiendan la vacunación anual frente a la gripe de todo paciente diabético  $\geq 6$  meses de edad, así como la vacunación al menos una vez en la vida de todo diabético, procediendo a la revacunación en los mayores de 65 años que hubieran recibido una dosis más de cinco años antes. Así mismo se recomienda revacunación en síndrome nefrótico, enfermedad renal crónica y otros estados de inmunodeficiencia, como el trasplante.

## BIBLIOGRAFÍA

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, 2008; 31(suppl 1):S12-S54.

Bazquez Bol L. Diabetes gestacional: una entidad en controversia. Estado actual del tema. *e-Archivos de Ginecología y Obstetricia* 2007, nº 10.

Bridges CB, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Singleton JA: Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2002; 51:1-31.

Colquhoun AJ, Nicholson KG, Botha JL, Raymond NT: Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes. *Epidemiol Infect.* 1997; 119:335-41.

Documento SEGO. Diabetes y embarazo. Guía Asistencial 2006. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. 2007; 50(4):249-64.

Durán García S. Diabetes y embarazo. En: Guía de Buena Práctica Clínica en Diabetes tipo 2. OMC. Madrid 2003.

Fernández Miró M, Godoy Arnó A. Diabetes y Ramadán. Guías Prácticas. Siete Días Médicos. Madrid. 2008.

Guía asistencial de diabetes mellitus y embarazo (3ª edición). Documento de Consenso. Av Diabetol 2006; 22:73-87.

Herranz L. Diabetes mellitus y embarazo. Endocrinología y Nutrición. 2005; 52(5):225-37.

Smith SA, Poland GA: Use of influenza and pneumococcal vaccines in people with diabetes. Diabetes Care. 2000; 23:95-108.

# Manejo práctico y criterios de derivación

Dr. Fernando Gómez Ruiz

El incremento progresivo de la diabetes (DM) y su infra-diagnóstico justifican razonablemente la realización del cribado oportunista en paciente mayores de 45 años realizando glucemia basal cada tres años, así como el control anual en población con factores de riesgo (tabla 1), que permita detectar los estados de prediabetes e identificar la población diana sobre la que se deben dirigir los esfuerzos para modificar estilos de vida y prevenir la aparición de la diabetes.

Toda persona con DM tipo 2 (DM2) debe tener acceso a cuidados inmediatos y continuados que comprenden revisiones de control y complicaciones. Es preciso un plan acordado y en constante actualización con participación de un grupo multidisciplinar de profesionales, para cubrir las necesidades del paciente con DM.

**Tabla 1. Población de riesgo susceptible de cribado para detección de diabetes**

Población de riesgo.

- Antecedentes personales de diabetes.
- IMC > 27%.
- Hipertensión arterial ( $\geq 140/90$  o en tratamiento con antihipertensivos).
- Antecedentes de diabetes gestacional. Macrosomía.
- Glucemia basal alterada o tolerancia alterada a la glucosa.
- HDL colesterol < 35 mg/dl y/o triglicéridos > 250 mg/dl.

El control del paciente con DM está dirigido a evitar la aparición de complicaciones agudas y retrasar en la medida de lo posible las complicaciones crónicas para así conseguir una mejor calidad de vida, contribuyendo a su vez a disminuir la mortalidad por esta enfermedad y sus complicaciones. Se debe ofrecer atención teniendo en cuenta los aspectos y deseos culturales, fomentando una relación de colaboración que implique activamente al paciente para que pueda expresar sus preocupaciones y plantear dudas sobre cuestiones concernientes a su evolución y tratamiento encuadrados en un plan de atención, siguiendo un protocolo que sea capaz de garantizar los cuidados propios a través de visitas sistemáticas y revisiones programadas, implicando a todos los profesionales que forman un equipo de atención pluridisciplinario con formación continuada para conseguir una mayor efectividad.

Es preciso asegurar un registro de personas con diabetes, para facilitar la supervisión de las complicaciones, y dar apoyo al desarrollo de actividades que mejoren la calidad de atención, proporcionando contacto telefónico entre las visitas clínicas programadas.

Inicialmente se realizará una intervención en estilo de vida fijando unos objetivos de control que deben incluir todos los factores de riesgo cardiovascular implicados en el desarrollo de las complicaciones de la diabetes (tabla 2). La intervención que ha demostrado mayores beneficios ha sido la actuación conjunta sobre todos los factores de riesgo.

La pérdida de peso y el incremento de la actividad física se deben fomentar como primer nivel de intervención, sobre

**Tabla 2. Criterios de control para la diabetes tipo 2 incluidos los factores de riesgo cardiovascular**

Criterios de control DM2	ADA 2008	IDF 2005	
Control glucémico.	HbA1c.	< 7%	< 6,5%
	Glucemia basal.		< 110 mg/dl
	Glucemia preprandial.	70-130 mg/dl	
	Glucemia posprandial.	< 180 mg/dl	< 145 mg/dl
Control lipídico.	Colesterol total.	< 200 mg /dl	
	cLDL.	< 100 mg/dl	< 95 mg/dl
	cHDL.	> 40 ( ♀ )	> 39 mg/dl
		> 50 ( ♂ )	
		< 150 mg/dl	
Triglicéridos.		< 200 mg/dl	
Tensión arterial.	< 130/80		
IMC.	< 27% ( ♀ )	< 25% ( ♂ )	
Cintura abdominal.	< 95 cm ( ♀ )	< 80 cm ( ♂ )	

ADA: American Diabetes Association. IDF: Internacional Diabetes Federation.

todo en pacientes con sobrepeso y obesidad, obteniendo beneficios de tipo global sobre factores de riesgo como hipertensión arterial y perfil lipídico, así como una disminución en los valores de hemoglobina glicosilada de entre 1-2 puntos. En adultos es recomendable ejercicio diario durante al menos 30 minutos si la actividad es intensa-moderada, y previa evaluación cardiovascular del paciente para evitar riesgos. El ejercicio regular recomendado sería la realización de actividad moderada durante al menos 150 minutos por semana, o bien 50 minutos durante 3-4 días a la semana. Esta actividad física regular ha demostrado mejorar los niveles de glucosa en sangre, contribuyendo a la vez a reducir peso. Los fumadores deben recibir consejo y ayuda para dejar de fumar.

La hipertensión arterial se muestra como comorbilidad frecuentemente en la diabetes, variando su prevalencia en función del tipo de diabetes, la edad, obesidad y grupo étnico. Si el paciente diabético presenta hipertensión arterial, es decir, cifras repetidas de tensión arterial  $> 130/80$  mmHg, debe recibir tratamiento farmacológico, además de las medidas higiénico dietéticas, siendo recomendable la utilización de IECAs o ARA II, en monoterapia o asociados a hidroclorotiazida si no se consiguen objetivos, debiendo controlar los niveles de potasemia y función hepática y renal.

Cuando los cambios de estilo de vida y el ejercicio regular no son suficientes para reducir los niveles de lípidos en sangre, estaría indicado el tratamiento farmacológico con estatinas. En pacientes con DM y enfermedad cardiovascular se deben utilizar independientemente de los niveles de lípidos en sangre, así como en aquellos mayores de 40 años con algún factor de riesgo cardiovascular, teniendo como objetivo conseguir unas cifras de LDL colesterol  $< 70$  mg/dl en el primer caso y  $< 100$ mg/dl en individuos sin enfermedad cardiovascular. Las estatinas están contraindicadas en el embarazo.

El uso de AAS (75-162 mg/día) está recomendado como prevención secundaria en pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular y como prevención primaria en pacientes con diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 con aumento de riesgo cardiovascular, incluidos pacientes mayores de 40 años con factores de riesgo. No se recomienda en menores de 30 años, ya que no existe evidencia sobre su beneficio y está contraindicada en

menores de 21 años por el riesgo de aparición del síndrome de Reye.

En función del control metabólico y la terapia instaurada, para ajustar el tratamiento se realizarán controles cada 2-3 días en las primeras semanas en caso de inicio de insulino-terapia, cada 1-2 semanas si el paciente es tratado con antidiabéticos orales y cada 2-4 semanas si sólo se ha intervenido en estilos de vida. Estos controles se realizarán con más frecuencia en caso de mal control y enfermedades intercurrentes. Cuando el paciente se encuentre en situación estable deberá ser citado por el personal de enfermería cada 3-4 meses para realizar evaluación del cumplimiento (dieta, ejercicio, adherencia al tratamiento y dificultades de cumplimiento, hábitos de higiene corporal), exploración (peso e IMC, presión arterial, glucemia capilar, examen de los pies, examen de zonas de inyección en tratados con insulina), evaluación de la libreta de autocontrol (frecuencia y técnica del análisis, registro de episodios de hipoglucemia, etc.) y programa de educación diabetológica (dieta, ejercicio, medicación, autocontrol, emergencias, cuidados de los pies). Por su parte, el personal médico deberá realizar una anamnesis, exploración física y pruebas complementarias para valorar el grado de control y despistaje de complicaciones con la frecuencia que se recoge en la tabla 3.

Todas las directrices de las guías de práctica clínica defienden las intervenciones de carácter organizativo como las bases de datos o la utilización de la Telemedicina, que incluye tanto el teléfono como la tecnología informática, ya que han demostrado mejorar el proceso y las evoluciones,

**Tabla 3. Frecuencia y contenido de las visitas de seguimiento de la diabetes tipo 2 en Atención Primaria**

<b>Frecuencia y contenido de las visitas periódicas</b>			
	Cada 3 meses	Cada 6 meses	Anualmente
Síntomas de hipoglucemia.	X		
Síntomas de complicaciones*.			X
Cumplimiento dieta y ejercicio.	X		
Cumplimiento farmacológico.	X		
Consumo alcohol/tabaco.	X		
Autoanálisis de sangre.	X		
Glucemia capilar.	X		
Peso/IMC.	X		
TA/FC.	X		
Exploración pies.			X
Fondo de ojo.			X
HbA1c.		X	
Perfil lipídico.		X	
Creatinina.		X	
Cociente Albúmina/Creatinina.			X
ECG.			X
Intervenciones educativas.			X
Proponer plan terapéutico y de educación.			X
Vacunación antigripal.			X

\* Cambios en la agudeza visual, dolor torácico en reposo o esfuerzo, claudicación intermitente, alteraciones en el ritmo intestinal, impotencia, parestesias, dolores o calambres en brazos y piernas.

representando un potencial muy avanzado para la actuación en zonas rurales o territorios muy aislados.

Las mejoras en los sistemas de registro, recordatorio y anotaciones, utilización de sistemas informáticos, junto con cambios organizativos en los equipos, así como la formación de los profesionales sanitarios para poder propor-

cionar el asesoramiento apropiado, garantizan que todos los diabéticos reciben una atención de calidad. El uso de las herramientas informáticas posibilita la valoración inmediata del riesgo de los pacientes como una actividad integrada en la propia consulta y la implicación de todos los profesionales de los equipos tanto de Atención Primaria como de Atención Especializada participando en modelos denominados de cuidados compartidos proporcionará una mayor efectividad, con eficacia y eficiencia.

### **CRITERIOS DE DERIVACIÓN**

La derivación de los pacientes con DM a nivel especializado dependerá del tipo de alteración y grado que presenten, así se procederá a la derivación urgente a un centro hospitalario situaciones de descompensación aguda severa, como hipoglucemias graves que no responden al tratamiento habitual, y las secundarias a intoxicación etílica o tratamiento con sulfonilureas, sospecha de acidosis láctica, cetoacidosis diabética, deshidratación, alteraciones del nivel conciencia y respiración alterada tipo Kussmaul. También será motivo de traslado urgente situaciones de cardiopatía isquémica aguda o accidente cerebrovascular agudo.

Será necesaria valoración por endocrinólogo cuando el paciente con DM presente un mal control metabólico o de los factores de riesgo asociados, tras agotar las medidas terapéuticas disponibles en el primer nivel de asistencia, así como en la diabetes gestacional. También será motivo de remisión a Endocrinología la presencia de complicaciones que por su resistencia a medidas habi-

tuales o por su escasa frecuencia no sean tratables en Atención Primaria.

El estudio del fondo de ojo será realizado anualmente por el oftalmólogo, que en algunos casos, aprovechando la existencia de retinógrafos no midriáticos y a través del envío de imágenes vía electrónica, facilitarían el control de los pacientes de una forma más cómoda.

La presencia de proteinuria clínica persistente  $> 200$  mcg/min o  $300$  mg/l, así como un valor de creatinina en suero  $> 2$  mg/dl, aconsejan la consulta con el servicio de Nefrología de referencia.

Por último, se debe tener en cuenta que la búsqueda sistemática de signos y síntomas de macroangiopatía diabética es necesaria para prevenir complicaciones crónicas, es decir, que ante la aparición de alteraciones electrocardiográficas sospechosas de daño isquémico, aparición de soplos o asimetrías en la auscultación carotídea, pulsos periféricos alterados o signos clínicos de claudicación intermitente se precisa la realización de pruebas complementarias con ergometría y/o Holter, eco doppler carotídeo, doppler de extremidades inferiores, etc., que serán objeto de estudio por el servicio de Cirugía Vasculare correspondiente. Merece especial atención la presencia de complicaciones que agraven o dificulten el tratamiento del pie diabético como descompensaciones, arteriopatías periféricas avanzadas, o la aparición de infecciones crónicas que no responden al tratamiento o la sospecha clínica de artropatía de Charcot, ya que son situaciones que precisan de atención hospitalaria por un equipo multidisciplinar que deben compartir cirujanos vasculares, traumatólogos, psicólogos, etc.

## BIBLIOGRAFÍA

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care, 2008; 31(suppl 1):S12-S54.

Canadian Diabetes Association. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and management of diabetes in Canada 2003. Canadian Journal of Diabetes 2003; 27(suppl 2). <http://www.diabetes.ca>

Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline Diabetes tipo 2. International Diabetes Federation. 2005.

Gómez Ruiz F. Manejo Práctico del Paciente Diabético. Guía de Buena Práctica Clínica en Diabetes tipo 2. OMC. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. 2003.

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2008. <http://publicaciones.administraciones.es>

Klonoff DC. Diabetes and telemedicine. Is the technology sound, effective, cost-effective and practical? Diabetes Care 2003; 26:1.626-28.

Michael J. Fowler, MD. Diabetes Treatment, part 1: Diet and Exercise. Clinical Diabetes. 2007; 25(3): 105-09.

Pautas de manejo de la diabetes tipo 2 . Documento de Consenso. Avances Diabetología. Octubre 2005. Vol. 21 Supl 1.



# Presente y futuro en la prevención de la diabetes mellitus tipo 2

---

Dr. Fernando Gómez Peralta

---

## INTRODUCCIÓN

La incidencia de la diabetes mellitus (DM) aumenta de forma extraordinaria y los datos actuales indican que la población afectada en el mundo en 2025 será de 300 millones de personas. Es especialmente preocupante el aumento de su tipo más frecuente (80-90% del total), la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Varios ensayos han demostrado claramente que el riesgo de desarrollar las complicaciones asociadas a la DM2 se reduce con intervenciones terapéuticas (United Kingdom Prospective Diabetes Study –UKPDS–, Kumamoto). También es bien conocido que las complicaciones se encuentran presentes en un porcentaje muy significativo de pacientes en el momento del diagnóstico: retinopatía en el 21% de los casos, neuropatía en un 12%, disfunción eréctil en el 20%, y arteriopatía periférica en el 13%. Además, las complicaciones de la DM2 comienzan a producirse con concentraciones de glucosa mantenidas por debajo de los umbrales señalados para el diagnóstico y años antes de que éste se produzca. La relación entre hiperglucemia y las complicaciones más frecuentes y devastadoras (enfermedad cardiovascular) es lineal. Por todo ello, es razonable pensar que las interven-

ciones dirigidas a la prevención o retraso en la progresión hacia la DM2 deben reducir el número de eventos cardiovasculares (CV) y complicaciones microangiopáticas.

## **PREDIABETES: DEFINICIÓN DE UNA POBLACIÓN DE ALTO RIESGO**

Al igual que para cualquier otra intervención de prevención, es interesante definir una población diana que se beneficie de forma coste-efectiva de la medida propuesta. La elección de este grupo depende de:

- La incidencia de la enfermedad a prevenir.
- Su fisiopatología (factores de riesgo conocidos y mecanismo de acción).
- La eficacia, seguridad y coste de las medidas propuestas.

El Síndrome Metabólico (SM) es una combinación de los factores de riesgo cardiovascular mayores (obesidad, hipercolesterolemia, HTA y alteración del metabolismo hidrocarbonado) cuya prevalencia en España supera el 20% de población adulta. El SM ha demostrado ser un excelente predictor de nueva DM2 (incluso mejor predictor de DM que de riesgo cardiovascular –RCV–). Éste es, por tanto, un buen instrumento para definir una población diana.

Sin embargo, la mayoría de los estudios de intervención que revisaremos posteriormente han seleccionado una población diana por medio de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado que no alcanzan el umbral diagnóstico de DM (“disglucemia”): glucemia basal alterada (GBA), es decir, un valor de glucosa plasmática basal entre 100 y

126 mg/dl, o tolerancia alterada a la glucosa (TAG), glucosa plasmática a las dos horas tras sobrecarga oral con 75 g de glucosa entre 140 y 200 mg/dl. Actualmente es recomendable utilizar el término “prediabetes” para clasificar a los pacientes con GBA y/o TAG. Este término incluye de forma sintética el carácter progresivo del riesgo de desarrollo de DM, y es mucho más informativo para profesionales y pacientes. Resulta claramente conveniente, sobre todo, en nuestra relación personal con los pacientes.

Más del 8% de la población mundial cumple criterios de prediabetes (GBA y/O TAG) y, cada año, el 5-10% de ellos desarrollarán DM. La población con prediabetes es la más utilizada en los ensayos de intervención preventivos y, por tanto, es la que más probablemente deba ser considerada diana de la mayoría de estrategias de intervención farmacológica y/o con medidas de estilo de vida individualizadas.

## **MEDIDAS DE ESTILO DE VIDA EN LA PREVENCIÓN DE DM TIPO 2**

### **REVISIÓN DE LOS ENSAYOS**

La tabla 1 incluye las características principales y resultados de estudios para la prevención de DM tipo 2 mediante medidas de estilo de vida. Entre ellos están los dos ensayos clínicos más citados en prevención de DM tipo 2, que son el Diabetes Prevention Study (DPS) y el Diabetes Prevention Program (DPP). Ambos incluyeron como intervención cambios higiénico-dietéticos que obtuvieron reducciones de la incidencia de DM tipo 2 de aproxima-

**Tabla 1. Ensayos clínicos randomizados controlados para prevención de DM2 con medidas de estilo de vida.**

Estudio (año)	n
Swedish Malmö (1991)	181
Da Qing (1997)	577
Wein, Australia (1999)	200
Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) (2001)	522
US. Diabetes Prevention Program (DPP) (2002)	3.234
Estudio Japón (2005)	458
Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP) (2006)	531

DG: DM gestacional; GBA: glucemia basal alterada; IMC: índice de masa corporal;

damente el 60% en sujetos con prediabetes. Este efecto (en mayor o menor medida) se ha reproducido en todos ellos, en poblaciones diferentes, y ha sido superior al conseguido con las distintas intervenciones farmacológicas empleadas. Adicionalmente, los efectos adversos atribuibles a estas medidas higiénico-dietéticas son mínimos e incluso se acompañan de beneficios en otros parámetros de salud, como la percepción subjetiva de salud.

## MANTENIMIENTO A LARGO PLAZO DE LOS BENEFICIOS OBTENIDOS

Algunos de los estudios anteriores han confirmado el mantenimiento de los beneficios obtenidos durante años. En el estudio DPS, los sujetos libres de DM que al final del ensayo habían sido incluidos en el grupo de intervención, mantuvieron una reducción de riesgo relativo de nueva DM del 43% tres años después del cierre del ensayo. Tras el estudio China Da Qing Diabetes Prevention Study se ha

Criterios de inclusión	Seguimiento (media) (años)	Reducción de incidencia de DM2 (%)
TAG	6	50
TAG	4,5	21
DG previa + TAG (mujeres)	4,25	17
TAG + IMC $\geq$ 25	3,2	58
GBA + TAG + IMC $\geq$ 24	2,8	58
TAG (varones)	3,64	67
TAG	2,5	28,5

TAG: tolerancia alterada a la glucosa.

confirmado una reducción del riesgo relativo del 43% en un periodo de seguimiento de 20 años tras la finalización del mismo.

## COMENTARIO

Los medios utilizados en los ensayos mencionados no son en absoluto los habituales en nuestro sistema sanitario. Por ejemplo, en el estudio DPP los objetivos para la intervención con medidas de estilo de vida fueron: obtener y mantener una reducción del 7% del peso corporal (lo que en la población de ese estudio significa una disminución de unos 6,5 kg), y practicar ejercicio físico moderado 150 minutos por semana. Para intentar conseguir estos objetivos se dispuso de medios extraordinarios para una instrucción individualizada y modificación conductual. A pesar de este esfuerzo, sólo el 38% de los sujetos consiguieron la reducción esperada del 7% de peso, y el 58% cumplían el objetivo de actividad física en la última visita recogida.

La puesta en práctica de estas medidas no está en absoluto libre de coste económico. De hecho, resultó más caro que el tratamiento con metformina. A pesar de ello, el estudio de coste-efectividad realizado confirmó que las medidas de estilo de vida fueron coste-efectivas en todos los grupos de edad estudiados (> 25 años).

## FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS EN LA PREVENCIÓN DE DM2

### REVISIÓN DE LOS ENSAYOS

Las características principales de ensayos prospectivos randomizados con intervención farmacológica para prevención de DM2 se resumen en la tabla 2.

Todos ellos obtuvieron reducciones de riesgo relativo superiores al 25%. Especialmente llamativa fue la conseguida con rosiglitazona: 62%. Sin embargo, la lista de efec-

**Tabla 2. Ensayos clínicos randomizados controlados para prevención de DM2 con fármacos antidiabéticos**

Estudio	n
U.S. Diabetes Prevention Program (DPP) (2002)	3.234
STOP-NIDDM (2002)	1.429
Acarbosa, China (2003)	261
Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP) (2006)	531
Diabetes Reduction assessment with ramipril and rosiglitazone medication (DREAM)	2.365

DG: DM gestacional; GBA: glucemia basal alterada; IMC: índice de masa corporal;

tos secundarios también es notable en este último caso, siendo la insuficiencia cardiaca (0,5% vs 0,1% en el grupo control,  $p = 0,01$ ), el edema periférico (6,8% vs 4,9%,  $p = 0,003$ ) y el aumento de peso (+ 2,2 kg en el grupo de rosiglitazona,  $p < 0,001$ ) los más importantes. La interpretación de los resultados de este estudio (DREAM) obliga a cuestionar la idoneidad de un fármaco para prevenir DM que causa aumento de peso, tiene efectos secundarios potencialmente graves y no ha demostrado reducir eventos cardiovasculares.

Respecto a acarbosa, el estudio más importante es el STOP-NIDDM. La reducción de riesgo relativo de DM es interesante (25%), y el fármaco tiene un perfil muy seguro ya que no se absorbe y ejerce sus efectos de forma exclusiva disminuyendo la absorción de hidratos de carbono. Sin embargo, la tasa de abandonos (en la gran mayoría de los casos por efectos adversos gastro-

<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Seguimiento (media) (años)</b>	<b>Intervención</b>	<b>Reducción de incidencia de DM2 (%)</b>
GBA + TAG + IMC $\geq$ 24	2,8	Metformina 1.700 mg/día	31
TAG + IMC 25 - 40	3,3	Acarbosa 100 mg x 3/día	25
TAG + IMC 19 - 34	3,2	Acarbosa 50 mg x 3/día	58 (nse)
TAG	2,5	Metformina 1.000 mg/día	26,4
GBA +/- TAG sin ECV	3	Rosiglitazona 8 mg/día	62

nse: no alcanzó significación estadística; TAG: tolerancia alterada a la glucosa.

intestinales) es de un tercio de los casos y los beneficios reales que se desprenden del STOP-NIDDM son muy controvertidos.

Los estudios de seguimiento tras lavado (“wash-out”) realizados con metformina y acarbosa muestran que los beneficios obtenidos durante su uso desaparecen en un corto periodo de tiempo.

### COMENTARIO

Las medidas de estilo de vida pueden prevenir la DM2. Sin embargo, estas medidas no son suficientes para eliminar completamente el riesgo de DM2 y en la forma utilizada en los ensayos no son aplicables a todos los sujetos (dificultades mecánicas, mentales, culturales, etc.). Incluso en sujetos capacitados, el porcentaje de adhesión a las mismas es inferior al 50% y se reduce con el transcurso del tiempo. Por todo ello, el tratamiento farmacológico (al menos con metformina por su bajo precio, perfil de seguridad y beneficios añadidos), deberá ser contemplado como alternativa y/o complemento de las medidas de estilo de vida en sujetos de alto riesgo de desarrollar DM2, como son aquellos con TAG y/o antecedentes de DG y/o obesidad.

**Tabla 3. Ensayos clínicos randomizados controlados para prevención de DM2 con orlistat**

Estudio	n	Criterios de inclusión
Heymsfield, USA and Europe (2000)	675	TAG (120) + IMC 30-43
XENDOS (2004)	3.277	TAG (694) + IMC $\geq$ 30

TAG: tolerancia alterada a la glucosa; IMC: índice de masa corporal.

## COMBINACIÓN DE MEDIDAS DE ESTILO DE VIDA Y FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS

Los estudios (como el IDPP) que han incluido la comparación de medidas de estilo de vida junto con fármacos vs cada uno de ellos por separado no han confirmado que exista un beneficio adicional en la combinación.

## PAPEL DE ORLISTAT EN LA PREVENCIÓN DE DM TIPO 2

Orlistat es un inhibidor de las lipasas intestinales que reduce la absorción de grasas de la dieta en aproximadamente un 30%. Está indicado para el tratamiento de la obesidad junto con medidas de estilo de vida. La absorción del fármaco es prácticamente nula, por lo que carece de efectos directos en la regulación del metabolismo hidrogenocarbonado. Sin embargo, diversos estudios indican que los sujetos tratados con orlistat mejoran la sensibilidad insulínica y el control glucémico en pacientes con DM tipo 2.

## REVISIÓN DE LOS ENSAYOS

La tabla 3 incluye las características y resultados de los ensayos randomizados con orlistat que evaluaron la reducción de riesgo de nueva DM tipo 2.

Seguimiento (media) (años)	Intervención	Reducción de incidencia de DM2 (%)
1,6	Orlistat 120 mg x 3/día	39,5
2,8	Orlistat 120 mg x 3/día	37,3

## COMENTARIO

No existen datos acerca del mantenimiento de los efectos obtenidos tras la suspensión de la intervención. Parece que la reducción de riesgo de DM tipo 2 es atribuible a la pérdida de peso conseguida. Sin embargo este fármaco tiene un porcentaje de éxito reducido (en el propio XENDOS completaron el ensayo el 52% de los sujetos randomizados a orlistat). Y el efecto podría verse reducido con el paso del tiempo, como indican los resultados de éste y otros ensayos con orlistat a partir del primer año de tratamiento.

## **PAPEL DE LOS FÁRMACOS INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA (SRAA) EN LA PREVENCIÓN DE DM TIPO 2**

Los inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IE-CAs) y los bloqueadores del receptor tipo 1 de angiotensina II (ARA II) disminuyen la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Son utilizados para reducir la HTA, reducir el riesgo CV y, especialmente en población con DM, ofrecen interesantes efectos renoprotectores. Varios de los ensayos realizados con estos fármacos y metaanálisis posteriores han apuntado la posibilidad de que reduzcan el riesgo de nueva DM2 en poblaciones de alto riesgo, como son las afectas por HTA e insuficiencia cardiaca (IC).

## **MECANISMOS IMPLICADOS EN LA PREVENCIÓN DE LA DIABETES MEDIANTE LA INHIBICIÓN DEL SRAA**

A diferencia de otros fármacos empleados para el tratamiento de la HTA e insuficiencia cardiaca, como diuréticos

y beta-bloqueantes, que presentan conocidos efectos perjudiciales en el metabolismo hidrocarbonado, los fármacos que inhiben el SRAA han mostrado un efecto neutro o ligeramente beneficioso en el mismo. Los posibles mecanismos implicados incluyen:

- Incrementar la sensibilidad insulínica (SI) por aumento en el flujo microvascular en tejidos especialmente insulino-sensibles y otras acciones que mejoran la señalización de insulina y los transportadores de glucosa.
- La mejoría en la microcirculación causada por estos fármacos también facilitaría la “percepción” de la hiperglucemia por la célula beta pancreática y su eficacia en la secreción insulínica.
- Reducción de la actividad simpatoadrenal.

## REVISIÓN DE LOS ENSAYOS

Análisis *post-hoc* y resultados como objetivo secundario de los ensayos con estos fármacos activaron la hipótesis de que podrían mejorar el metabolismo hidrocarbonado hasta el punto de reducir el riesgo de desarrollar nueva DM. La tabla 4 resume las características de los ensayos más importantes en los que el objetivo primario no fue la prevención de DM y, de forma separada, el estudio DREAM, específicamente diseñado para confirmar un efecto preventivo del IECA ramipril.

La variabilidad en la selección de pacientes, metodología de intervención y la forma de diagnóstico en estos ensayos es muy grande. Además, si los tratamientos con los que se comparaban incluían fármacos con conocidos efectos

perjudiciales para el metabolismo hidrocarbonado, como beta-bloqueantes o diuréticos, no es fácil saber si el efecto observado se debía a un beneficio de los inhibidores del SRAA o al perjuicio de los comparadores. A pesar de todo ello, los efectos protectores de ramipril y el resto de fármacos inhibidores del SRAA se repitieron en la mayoría de

**Tabla 4. Ensayos clínicos randomizados controlados con IECAs/ARA II**

Estudio (ref.)	n*
<b>IECAs</b>	
Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 (STOP-Hypertension-2) (1999)	1.969/6.614
Captopril Prevention Project (CAPPP) (1999)	5.184/10.985
Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)	2.837/9.297
Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) (2002)	5.840/33.357
Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)	153/291
Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (PEACE) (2004)	3.409/8.290
<b>ARA II</b>	
Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) (2002)	4.006/9.193
Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) (2003)	2.160/4.964
Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE) (2003)	196/392
Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) (2003)	2.715/7.599
Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) (2004)	5.267/15.245
<b>DREAM (prevención de DM2 con ramipril como objetivo primario)</b>	
Diabetes Reduction assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication (DREAM)	2.623

ARA II: antagonistas del receptor de angiotensina II; ECV: enfermedad cardiovascular; GBA: glucemia basal alterada; IECAs: inhibidores de enzima convertidor de angiotensina;

los ensayos en los que la DM2 no era un objetivo primario, como puede verse en la tabla 4.

A pesar de los prometedores resultados de estos ensayos y metaanálisis, de los mismos, el único estudio planteado específicamente para comprobar el efecto de estos fár-

Edad	Seguimiento (años)	Intervención	Reducción de incidencia de DM2 (%)
76,1	6	Enalapril 10 mg/día/ lisinopril 10 mg/día	-4 nse
52,4	6,1	Captopril 50-200 mg/día	-14
66	4,5	Ramipril 10 mg/día	-34
66,9	4,9	Lisinopril 10-40 mg/día	-30
59,1	3,2	Enalapril 5-20 mg/día	-78
64		Trandolapril 4 mg/día	-27
54	4,8	Losartán 50-100 mg/dl	-25
76,4	3,7	Candesartán 8-16 mg/día	-25 nse
54,5	1	Candesartán 16 mg/día	-75
65,9	3,2	Candesartán 32 mg/día	-36
67,2	4,2	Valdesartán 80-160 mg/día	-23
GBA +/- TAG sin ECV	3	Ramipril 5-15 mg/día	10 nse

n\*: número de sujetos sin DM en brazo de intervención con IECAs-ARA II/total;  
nse: no alcanzó significación estadística; TAG: tolerancia alterada a la glucosa.

macos en la prevención de DM, el estudio DREAM con ramipril, no pudo confirmarlo al obtener una reducción relativa de riesgo inferior al 10% (hazard ratio: 0,91, IC: 0,80-1,03).

## COMENTARIO

Los metaanálisis señalan que el número necesario a tratar con estas intervenciones sería de 45 pacientes durante 4-5 años para evitar un caso de nueva DM tipo 2, y todo ello con las serias dudas de la metodología empleada y la ausencia de confirmación en el único ensayo diseñado con este objetivo.

A día de hoy la evidencia científica disponible, únicamente avala continuar usando estos fármacos como primera opción, y de forma lo más precoz posible en personas con HTA y/o microalbuminuria en pacientes de alto riesgo para DM tipo 2 (obesos, insulinoresistencia, SM).

## **PRESENTE Y FUTURO: PAPEL DE OTROS FÁRMACOS EN LA PREVENCIÓN DE DM TIPO 2**

### INHIBIDORES DE DPP-IV/ANÁLOGOS DE GLP-1

Las hormonas incretinas son sintetizadas y segregadas en el tracto gastrointestinal en respuesta a la ingesta, y entre sus funciones principales están varias relacionadas con la regulación del metabolismo hidrocarbonado. Las más importantes son glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) y glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Aumentan la secreción de insulina dependiente de glucosa, reducen la secreción de glucagón, enlentecen el vaciamiento gá-

trico, e inducen saciedad actuando en el sistema nervioso central. Pero, además, estudios *in vitro* indican que podrían ayudar en el mantenimiento y regeneración de la masa celular beta.

GLP-1 tiene una vida media en plasma de pocos minutos (menos de dos minutos tras su administración exógena) ya que es inactivado por la dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV). Se han desarrollado fármacos con el objetivo de aumentar el efecto incretina con dos abordajes diferentes. El primero consiste en la utilización de análogos de GLP-1 resistentes a la acción de DPP-IV, como exenatide y liraglutide. Se administran por vía parenteral. La segunda opción ha sido la generación de inhibidores selectivos de la DPP-IV. Existen muchas moléculas en este segundo grupo, pero los actualmente autorizados para su uso son sitagliptina y vildagliptina que se administran por vía oral. sitagliptina y vildagliptina ha mostrado en experimentación animal que pueden incrementar la masa celular  $\beta$ .

GLP-1 y sus miméticos, exenatide y liraglutide, también han demostrado en experimentación animal que pueden aumentar la masa celular  $\beta$  mediante la inducción de proliferación, regeneración y/o neogénesis y la disminución de la apoptosis.

Recientemente se han publicado dos ensayos clínicos en los que vildagliptina mejoró la sensibilidad insulínica y la función celular beta en sujetos con prediabetes, lo que se tradujo en reducciones de la hiperglucemia posprandial.

Por todo lo anterior, esta nueva familia de fármacos puede tener un potencial en la prevención o retraso de la DM tipo 2.

No disponemos de datos de ensayos prospectivos para confirmarlo, por lo que no pueden ser recomendados en el momento actual. El precio, efectos adversos y el hecho de su administración por vía parenteral no hace tan atractivos con este objetivo a los GLP-1 miméticos, pero los inhibidores de DPP-IV son en general bien tolerados y se administran en una o dos dosis diarias.

## RECOMENDACIONES

Basándonos en los ensayos ya realizados y criterios de coste-eficacia, algunas medidas deben reservarse a una población de alto riesgo. Los métodos para detectar pre-diabetes son baratos (glucemia basal es suficiente en muchos casos) y con una alta rentabilidad diagnóstica, por lo que debe facilitarse este diagnóstico a la población y conseguir aumentar la precocidad del mismo.

Recientemente, un documento oficial (“consensus statement”) de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), recomienda medidas de estilo de vida para individuos con GBA o TAG e introduce la opción de añadir metformina, especialmente en menores de 60 años, en aquellos que además tengan otro factor de riesgo para progresión:

- IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>.
- Historia familiar de diabetes en familiares de primer grado.
- Triglicéridos elevados.
- HDL-colesterol bajo.
- HTA.

## BIBLIOGRAFÍA

Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, et al. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med*. 2006 Oct 12; 355(15):1.551-62.

Drucker DJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes: preclinical biology and mechanisms of action. *Diabetes Care*. 2007; 30(6):1.335-43.

Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 368:1.096-105.

Gillespie EL, White CM, Kardas M, Lindberg M, Coleman CI. The impact of ACE inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers on the development of new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28(9):2.261-6.

Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007; 334(7.588):299-307.

Herman WH, Hoerger TJ, Brandle M, Hicks K, Sorensen S, Zhang P, et al. The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. *Ann Intern Med*. 2005; 142(5):323-32.

Kaiser T, Sawicki PT. Acarbose for prevention of diabetes, hypertension and cardiovascular events? A critical analysis of the STOP-NIDDM data. *Diabetología*. 2004; 47(3):575-80.

Keating GMJ, Jarvis B. Orlistat in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2001; 61:2.107-19.

Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346(6):393-403.

Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China

Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*. 2008; 371:1.783-9.

Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care*. 2007; 30(3):753-9.

Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V; Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetología*. 2006; 49(2):289-97.

Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001; 344(18):1.343-50.

UKPDS Group. UK Prospective Diabetes Study 6. Complications in Newly Diagnosis Type 2 Diabetic and their Association with different clinical and Biochemical Risk Factors. *Diabetes Res*. 1990; 13(1):1-11.

Wajchenberg BL. Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev*. 2007; 28(2):187-218.

Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2005; 165(22):2.644-50.

Yamaoka K, Tango T. Efficacy of lifestyle education to prevent type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2005; 28(11):2.780-6.

Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001; 414(6.865):782-7.

811842 E.GLA.09.04.02 Abril 2009

Patrocinado por



**sanofi aventis**

La Salud es lo esencial