

Diabetes mellitus

CONTEXTO

La diabetes mellitus (DM) es la patología endocrinológica más frecuente después de la obesidad, enfermedad con la que existe un alto índice de comorbilidad, ya que el 80% de los pacientes con diabetes tipo 2 son a su vez obesos. La DM de tipo 2, que representa el 90-95% de los casos, es un proceso que evoluciona hacia el agotamiento de la función de la célula β pancreática.

La hiperglucemia es un hallazgo casual frecuente en una bioquímica rutinaria (10-15%) que aumenta con la edad. Se asocia de forma habitual a obesidad y a otros trastornos metabólicos, como dislipemia, hipertensión arterial (HTA) o hiperuricemia, la asociación de estos hallazgos determina la presencia del síndrome metabólico, que implica un elevado riesgo cardiovascular.

Mediante la clasificación adecuada de las personas susceptibles según los criterios diagnósticos actuales y su tratamiento precoz se reduce la glucotoxicidad y se consigue un control metabólico a largo plazo, al preservar la función de la célula β pancreática productora de insulina. Con el abordaje apropiado de estos pacientes y el control adecuado de los otros factores de riesgo cardiovascular, se reduce la incidencia de complicaciones micro y macroangiopáticas y neuropáticas, se mejora la calidad de vida de los pacientes y se disminuye la mortalidad.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA INICIAL

El control de la glucemia plasmática basal está indicado anualmente en pacientes de riesgo y cada 3 años en personas mayores de 45 años sin otros factores de riesgo. También está indicada su determinación mediante glucemia por test rápido en consultorio (tira reactiva), en pacientes que presenten poliuria, polidipsia y pérdida ponderal manifiestas.

La *American Diabetes Association* (ADA) propone la determinación de la hemoglobina glicosilada (Hb A1c) como método diagnóstico de diabetes; cifras de Hb A1c $\geq 6,5\%$ pueden ser consideradas como diagnósticas de diabetes. Es fundamental realizar un relevamiento de todos los factores de riesgo cardiovascular que puedan asociarse a la hiperglucemia, ya que condicionarán el pronóstico funcional y vital del paciente, los mismos son: tabaquismo, HTA, dislipemia, sedentarismo y obesidad.

Debe investigarse la presencia de complicaciones o daño de órganos blanco al momento del diagnóstico de diabetes tipo 2, ya que éstos suelen estar presentes hasta en un 50% de los casos en dicho momento.

MANEJO CLÍNICO TERAPÉUTICO

El tratamiento de la diabetes se basa en el abordaje conjunto de todos los factores de riesgo cardiovascular: tabaquismo, HTA, obesidad, dislipemia y sedentarismo. La hiperglucemia, tanto basal como postprandial, debe manejarse de forma apropiada desde el primer momento, y hay que llevar los valores de glucemia y de Hb A1c al rango más próximo a la normalidad.

El tratamiento de la diabetes se sustenta sobre 4 pilares básicos: la dieta, el ejercicio físico, la educación diabetológica y el tratamiento con antidiabéticos orales (ADO); inicialmente deberá comenzarse siempre con metformina en monoterapia si no existe contraindicación, y posteriormente en combinación con otros ADO, según el mecanismo fisiopatológico predominante, o bien con insulina en asociación con ADO o en monoterapia.

Algunos fármacos de más reciente introducción, como las tiazolidindionas (pioglitazona) y los agonistas de la incretinas (inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4 [DPP-4]), los incretin-miméticos (exenatida) y los análogos de las incretinas (liraglutida), ofrecen nuevas formas de

abordaje terapéutico a los diferentes mecanismos fisiopatológicos de la diabetes y pueden considerarse en la actualidad como una segunda o tercera línea de tratamiento.

En los diabéticos de tipo 2 se recomienda la utilización de metformina desde el momento del diagnóstico, y si con este tratamiento no se consigue el objetivo terapéutico o existe contraindicación, se pueden utilizar otros ADO, como las sulfonilureas o los secretagogos de acción rápida, estos últimos en caso de hiperglucemia postprandial predominante. Las tiazolidindionas y los agonistas de la incretinas o incretin-miméticos son fármacos más nuevos que también se pueden considerar.

La terapia combinada con insulina de acción intermedia (NPH) o análogos de acción lenta (glargina, detemir) en dosis nocturna, no se debe demorar, sobre todo en caso de Hb A1c >8,5%. La terapia combinada ofrece iguales o mejores resultados que la monoterapia con 2 o 3 dosis de insulina y con menor ganancia ponderal (sobre todo cuando se combina con metformina). Si a pesar de todo persiste un mal control metabólico, se debe utilizar insulina en terapia combinada administrada en 2 o más dosis diarias o en forma de insulino terapia intensiva.

En los casos en los que existan síntomas cardinales (polidipsia, polifagia, poliuria, pérdida de peso) y/o hiperglucemia con cetonuria, se debe iniciar insulino terapia para corregir la insulino penia y la glucotoxicidad subyacente.

MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA

En pacientes con glucemia basal alterada o intolerancia a los hidratos de carbono, debe indicarse modificación de los estilos de vida. En la DM, el control metabólico estricto, así como la corrección de los factores de riesgo asociados, disminuyen la aparición de complicaciones micro y macroangiopáticas, y neuropáticas. Las cifras de presión arterial deben mantenerse por debajo de 130/80, y el colesterol LDL por debajo de 100 mg/dl. Hay que indicar tratamiento con ácido acetilsalicílico para prevención secundaria en los diabéticos con enfermedad macrovascular y valorar su utilización para prevención primaria en diabéticos con riesgo cardiovascular aumentado, un grupo que, por lo general, incluye hombres mayores de 50 años o mujeres mayores de 60, con 1 o más factores de riesgo cardiovascular asociados. Debe determinarse el índice albúmina/creatinina y realizarse un examen del fondo de ojo, un electrocardiograma y una exploración de la sensibilidad vibratoria y táctil al menos 1 vez al año.

Enfoque del paciente con diabetes mellitus tipo 2

Definición

La hiperglucemia se define como un valor de glucosa plasmática basal (8 horas de ayuno y descanso nocturno) igual o mayor a 100 mg/dl. A partir de esta cifra se establece una clasificación de los trastornos del metabolismo que cursan con hiperglucemia:

- Glucemia basal alterada (GBA): glucemia basal entre 100 y 125 mg/dl.
- Intolerancia a la glucosa (ITG): glucemia a las 2 horas de la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) con valores entre 140 y 199 mg/dl.
- Diabetes Mellitus: glucemia basal repetida en 2 ocasiones igual o mayor a 126 mg/dl, síntomas cardinales de diabetes (polidipsia, poliuria, polifagia, pérdida ponderal) y glucemia al azar mayor o igual a 200 mg/dl o glucemia a las 2 horas tras una PTOG igual o mayor a 200 mg/dl.

Actualmente, la ADA acepta la determinación de la Hb A1c estandarizada como un método diagnóstico más: cifras de Hb A1c $\geq 6,5\%$ se consideran diagnósticas de diabetes, mientras que aquellas comprendidas entre 5,7 y 6,4% se corresponderían, junto con la GBA y la tolerancia anormal a los hidratos de carbono, a las categorías de riesgo aumentado para el desarrollo de diabetes (prediabetes) y enfermedad cardiovascular.

Salvo en caso de hiperglucemia inequívoca, en el resto de los diagnósticos debe repetirse el resultado anormal para confirmar la existencia de diabetes. Basta con disponer de un resultado alterado concurrente en 2 métodos diagnósticos diferentes para realizar el diagnóstico. Si existe discordancia entre 2 métodos diagnósticos debe confirmarse mediante la repetición del que se encuentre en rango patológico.

La DM se define como un conjunto de trastornos metabólicos caracterizados por la presencia de hiperglucemia crónica, debida a un defecto en la secreción o en la acción de la insulina, con o sin insulinorresistencia asociada, que conduce a una disfunción multiorgánica que puede motivar la aparición de complicaciones macro y microangiopáticas, y neuropáticas.

La DM se clasifica en 4 grandes grupos:

- DM de tipo 1: destrucción de la célula β , déficit absoluto de insulina.
- DM de tipo 2: deterioro progresivo de la célula β con un fenómeno de insulinorresistencia como origen del trastorno.
- DM gestacional: se produce durante el embarazo y desaparece tras el parto; debe realizarse la detección de la diabetes o las categorías de riesgo entre 6 y 12 semanas después del parto, con reclasificación y seguimiento posterior, en caso de persistencia.
- Otros tipos específicos de DM: defectos genéticos en la célula β , inacción de la insulina, iatrogenia, etc.

Se debe realizar la búsqueda sistemática de DM en personas mayores de 45 años cada 3 años; en gestantes, entre las semanas 24 y 28, y en grupos de riesgo (personas con un índice de masa corporal [IMC] ≥ 25 kg/m²; familiares de primer grado de diabéticos; miembros de etnias con alto riesgo; personas con antecedentes de glucemia basal alterada, intolerancia a la glucosa, diabetes gestacional previa o hijos macrosómicos; pacientes con HTA, colesterol HDL ≤ 35 mg/dl o triglicéridos ≥ 250 mg/dl, y personas con otras condiciones asociadas a insulinorresistencia) anualmente a cualquier edad. El cribado poblacional de la DM no está indicado.

La controversia en torno a la realización de la PTOG está disminuyendo debido a los datos de mortalidad cardiovascular asociados a hiperglucemia postprandial. La PTOG identifica una mayor proporción de sujetos con diabetes o con alto riesgo de desarrollar DM (tolerancia anormal a la glucosa), lo que se puede prevenir mediante cambios en el estilo de vida o con el uso de fármacos como metformina o acarbosa asociados a las anteriores medidas.

Preguntas clave

- ¿Presenta polidipsia, poliuria, pérdida ponderal o prurito fundamentalmente genital?
- ¿Hay antecedentes de DM en familiares de primer grado?
- ¿Tiene antecedentes de diagnóstico previo de GBA o ITG, macrosomía fetal y/o diabetes gestacional, obesidad u otros factores de riesgo cardiovascular?
- ¿Existen antecedentes o clínica compatible con cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, disminución de la agudeza visual, parestesias y/o edemas en las extremidades inferiores?
- ¿Presenta antecedentes o clínica de otras enfermedades de origen autoinmune (insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo, etc.)?

Exploración dirigida

La exploración física debe centrarse en valorar la coexistencia de sobrepeso u obesidad como principal factor de riesgo. Para ello, hay que determinar el peso y la talla del paciente con el fin de conocer su IMC. Además, se debe medir el perímetro abdominal para valorar la presencia de obesidad central, frecuentemente asociada con la resistencia a la insulina, con una mayor prevalencia de otros factores de riesgo (posible existencia del síndrome metabólico) y con una mayor morbimortalidad cardiovascular. Asimismo, hay que investigar la presencia de complicaciones crónicas y de otros factores de riesgo:

- Determinación de la presión arterial del paciente para descartar HTA.
- Exploración del cuello, auscultación cardíaca y del abdomen para detectar la presencia de bocio, arritmias o soplos cardiovasculares.
- Examen del aspecto de la piel, de la temperatura y de los pulsos para valorar una posible vasculopatía periférica, así como la existencia de edemas, lo que obligaría a descartar la presencia de nefropatía diabética, entre otras patologías de origen cardiovascular.
- Exploración de la sensibilidad vibratoria (usando un diapasón de 128 Hz) o mejor aún de la sensibilidad protectora (usando una sonda monofilamento de 10 gr), alteradas ante la presencia de neuropatía diabética.

Aproximación diagnóstica inicial

La DM de tipo 2 comienza de forma insidiosa, al contrario que la DM de tipo 1, cuyo inicio suele ser agudo. Habitualmente se detecta de forma casual como una hiperglucemia asintomática en un análisis de sangre solicitado por otro motivo. Es fundamental no quitar importancia a la categoría de GBA, porque supone un riesgo cardiovascular elevado con respecto a la glucemia basal normal y un mayor riesgo de desarrollar DM de tipo 2 a corto o mediano plazo. Ante la presencia de GBA es recomendable la realización de una PTOG para descartar la existencia de DM. Si existe GBA o ITG, puede realizarse, además de una glucemia

basal, una HbA1c, que además de ser diagnóstica con cifras $\geq 6,5\%$ (conforme a lo indicado por la ADA), predice la evolución a DM a corto plazo en caso de encontrarse resultados superiores al 6%. Se debe determinar la presencia de microalbuminuria y, mejor aún, del índice albumina/creatinina desde el primer momento, por ser un indicador de riesgo cardiovascular que sirve para realizar un cribado de nefropatía diabética. Es fundamental determinar la posible existencia de complicaciones macrovasculares y microvasculares, ya que un 50% de los pacientes diabéticos presenta alguna complicación en el momento de su diagnóstico.

Manejo clínico-terapéutico

El tratamiento de la diabetes se basa fundamentalmente en 4 pilares:

- Dieta
- Ejercicio físico
- Educación diabetológica para el autocuidado
- Terapia farmacológica

A éstos habría que añadir el abordaje y la prevención de otros factores de riesgo cardiovascular, ya que la tasa de mortalidad es 2 a 3 veces superior en pacientes diabéticos.

Dieta

La dieta en el diabético debe ser variada, equilibrada (50-65% de hidratos de carbono, 15-30% de grasas, máximo de 7% de grasas saturadas y 15-20% de proteínas) y de tipo mediterráneo, distribuirse en 5 a 6 ingestas diarias y formar parte integrante de la alimentación del resto de la familia. Se deben calcular las necesidades energéticas del paciente según el peso máximo aceptable ($IMC < 25 \times$ talla en metros al cuadrado), la actividad física, el sexo, la edad y la presencia de sobrepeso (disminuir un 10-20% el aporte calórico) u obesidad (reducir un 30-40%). Las dietas pueden fracasar por desinformación, por interpretarse como una disminución de la calidad de vida, por suponer un cambio de costumbres, por ser rutinarias o por la prescripción simultánea de fármacos y dieta centrando la atención únicamente en los primeros. El planteamiento dietético debe ser realista: las pérdidas ponderales moderadas (5-10%) mejoran el control metabólico y los factores de riesgo cardiovascular. Si no se consigue una pérdida de peso tras reiterados intentos, se debe evitar la ganancia ponderal e intentar que el paciente respete unas normas dietéticas elementales. Hay que hacer un refuerzo periódico y sistemático de la dieta, y considerar su asociación, si es preciso, con fármacos como el orlistat, siempre que no exista contraindicación.

Ejercicio físico

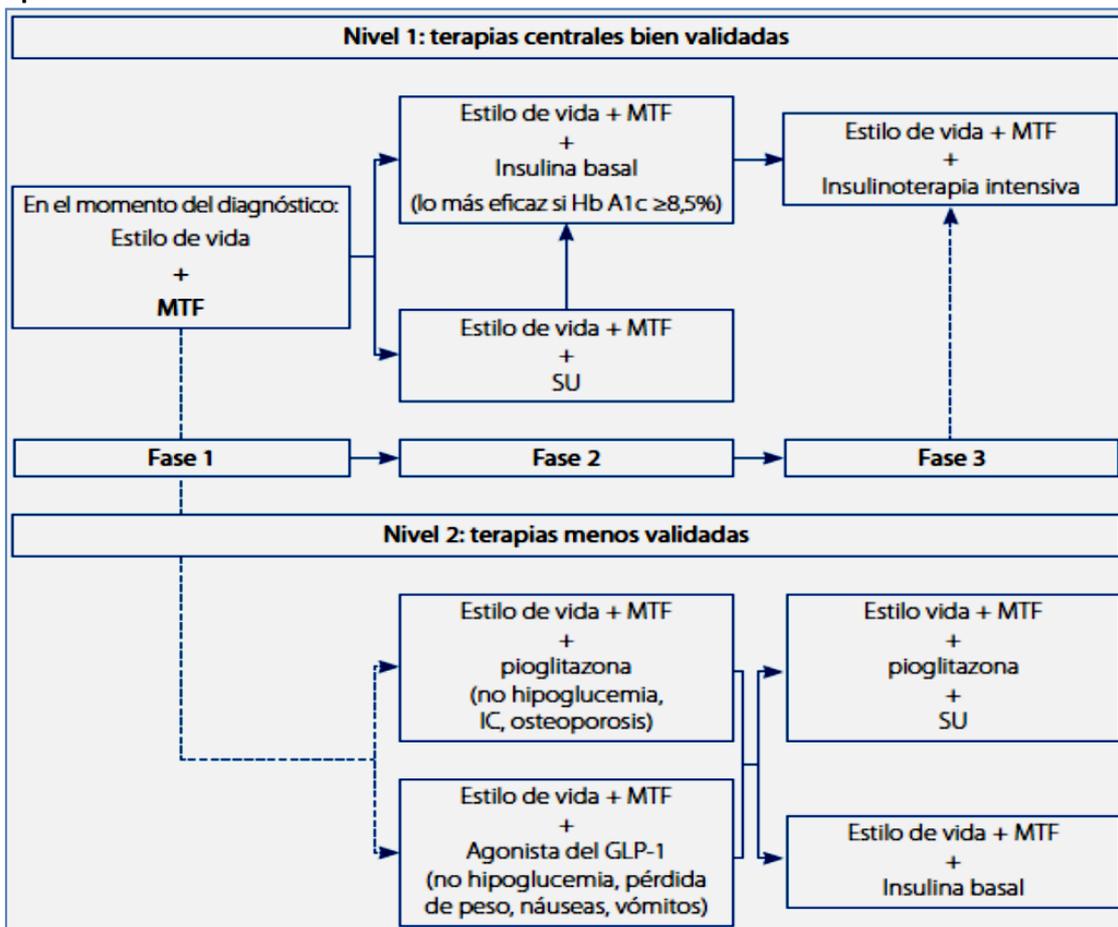
Se recomienda la práctica de un programa de actividad física regular adaptado a cada paciente de al menos 150 minutos semanales.

Educación diabetológica

La educación en el autocuidado es esencial para conseguir los objetivos terapéuticos y debe proporcionarse a todos los diabéticos de tipo 2. En caso de no conseguir los objetivos de control con medidas higiénico dietéticas y metformina asociadas, en un periodo de 3 meses según las recomendaciones del Consenso ADA-EASD (*American Diabetes Association-European*

Association for the Study of Diabetes), en función de las características individuales y del grado de hiperglucemia se añadirá un nuevo fármaco oral o insulina con el fin de alcanzar el objetivo terapéutico ($Hb A1c \leq 7\%$) en un corto plazo de tiempo (figura 1). El estudio UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) muestra que la DM de tipo 2 presenta un curso progresivo dirigido al agotamiento completo de la célula β , independientemente del tratamiento utilizado. Cambios precoces en el tratamiento mantienen más tiempo el buen control y previenen las complicaciones microangiopáticas, neuropáticas y, posiblemente, también las macroangiopáticas. El tratamiento de la hiperglucemia debe encaminarse al control tanto de las glucemias preprandiales como postprandiales, ya que existe una asociación epidemiológica entre la hiperglucemia postprandial y el riesgo de mortalidad cardiovascular. Por estos motivos, el autoanálisis constituye un pilar fundamental del tratamiento en el paciente que utiliza insulinoterapia. El resultado de los perfiles glucémicos con determinaciones antes y 1 o 2 horas después del inicio de las principales comidas debe utilizarse para realizar los ajustes terapéuticos de insulina pertinentes. La Hb A1c debe servir para indicar cuándo efectuar la modificación terapéutica, mientras que los perfiles glucémicos determinarán dónde y con qué tipo de insulina se debe realizar tal cambio.

Figura 1: Algoritmo de consenso terapéutico de la ADA y la EASD para la diabetes mellitus tipo 2.



ADA: American Diabetes Association; EASD: European Association for the Study of Diabetes; GLP-1: glucagon de tipo 1; Hb A1c: hemoglobina glicosilada; IC: insuficiencia cardíaca; MTF: metformina; SU: sulfonilureas. Algoritmo tomado y traducido del Consenso de la ADA y de la EASD. *Diabetes Care* 2008; 31: 1-11.

Fármacos

Antidiabéticos Orales (ADO)

Los ADO actúan sobre los diferentes mecanismos fisiopatológicos de la DM tipo 2.

Sobre la insulinodeficiencia

Secretagogos

Estimulan la secreción de insulina por la célula β pancreática.

- Sulfonilureas de primera y segunda generación, de amplia utilización clínica: glibenclamida, glimepirida, gliclazida, glipizida, etc. Es importante destacar que las dosis máximas efectivas de los ADO son, generalmente, inferiores a las que suelen indicarse. Superar esas dosis no mejora el control glucémicos por saturación de los receptores de las sulfonilureas (dosis superiores a 10-12 mg/día de glibenclamida y glipizida producen mejorías mínimas en el control glucémicos).
- Reguladores prandiales o secretagogos de acción rápida: repaglinida y nateglinida.

Sobre la gluconeogénesis hepática y la insulinorresistencia

Biguanidas

Disminuyen la gluconeogénesis y la glucogenolisis hepática y, en menor grado, la resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos.

- Metformina: es la más utilizada del grupo por ser la que menos se relaciona con acidosis láctica y la que más efectos beneficiosos ha demostrado. La dosis máxima efectiva sería de 2.000 mg/día.

Tiazolidindionas

Disminuyen la resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos y, en menor grado, la neoglucogénesis hepática. También reducen la lipólisis.

- Pioglitazona.

Actualmente, las tiazolidindionas presentan algunos datos controvertidos. Por un lado, se ha detectado una mayor prevalencia de osteoporosis en las mujeres que las utilizan, así como una mayor frecuencia de edemas y de insuficiencia cardiaca.

Sobre el aporte de glucosa procedente del intestino

Inhibidores de las alfa-glucosidasas intestinales

Disminuyen la disociación de disacáridos en el intestino y, por tanto, la absorción de glucosa y su paso a la sangre.

- Acarbosa.
- Miglitol.

Combinando varios mecanismos de acción

Fármacos que actúan por la vía de las incretinas

Existen 3 tipos:

- **Fármacos inhibidores de la enzima DPP-4:** actúan bloqueando la inactivación del péptido similar al glucagon de tipo 1 (GLP-1) y, por lo tanto, prolongando su vida media. Son la sitagliptina y la vildagliptina. Se administran por vía oral.
- **Incretin-miméticos:** exenatida.
- **Análogos de las incretinas:** actúan uniéndose a los receptores del GLP-1 en los tejidos actuando como agonistas sobre el mismo. La droga de referencia es la liraglutida que se administran por vía subcutánea. Un trabajo reciente publicado en NEJM demuestra un efecto reductor del riesgo de muerte, IAM no fatal y ACV no fatal en pacientes de alto riesgo con DM tipo 2 tratados con liraglutida respecto del placebo.

Estos nuevos fármacos, al favorecer el efecto que produce el GLP-1, mejoran el control glucémico mediante las siguientes acciones:

- Estimulan la secreción de insulina de forma dependiente de la glucosa.
- Inhiben la secreción de glucagon.
- Enlentecen el vaciado gástrico.
- Disminuyen el apetito.

Todo ello, sin producir hipoglucemias ni ganancia ponderal; la exenatida y la liraglutida, inducen además reducción de peso.

Elección del fármaco

Las principales características de todos estos fármacos se resumen en las tablas 1 y 2. La elección de un fármaco determinado debe establecerse en función de los factores clínicos y las características individuales del paciente, que incluyen el mecanismo patogénico predominante, la edad, el peligro de hipoglucemias, la existencia de complicaciones, las contraindicaciones, los efectos adversos, el grado de hiperglucemia pre o postprandial, el efecto sobre el peso y los costos. A continuación se presenta cuál puede ser la aproximación terapéutica más adecuada a los 15 tipos de casos que asumimos como los más frecuentes en la consulta de atención primaria.

1. Paciente con sobrepeso u obeso (predominio de la insulinorresistencia): metformina

Si no se consigue un buen control, se debe considerar su asociación con secretagogos. También puede asociarse a tiazolidindionas, inhibidores de la DPP-4 o incretin-miméticos.

2. Paciente delgado: metformina

La metformina sigue siendo el fármaco de elección en el tratamiento inicial. Se le pueden añadir secretagogos o insulina (dependiendo de la presencia de hiperglucemia importante, manifestaciones clínicas cardinales o Hb A1c $\geq 8,5\%$). Cuanto mayor es el tiempo de evolución, más probabilidades existen de fracaso secundario a los fármacos orales. Dentro de este tipo de paciente hay que distinguir entre:

- Predominio de la hiperglucemia basal: utilizar sulfonilureas.
- Predominio de la hiperglucemia postprandial: utilizar reguladores prandiales (repaglinida) o inhibidores de la alfa-glucosidasa (acarbosea) estos últimos menos efectivos.

En todo caso, es recomendable empezar el tratamiento con una sulfonilurea y, si persiste la hiperglucemia postprandial, considerar su cambio por un regulador prandial.

3. Paciente anciano

Se aplican las mismas pautas generales, teniendo en cuenta las siguientes precauciones:

- Se pueden utilizar metformina (actualmente, la edad ya no es una contraindicación) y sulfonilureas siempre que no existan contraindicaciones (en ancianos son poco fiables las concentraciones de creatinina sérica, por lo que hay que comprobar que el aclaramiento de creatinina no sea inferior a 60 ml/minuto).
- Cuando se utilicen sulfonilureas, hay que evitar el empleo de glibenclamida (mayor frecuencia y gravedad de hipoglucemias). Es más recomendable la utilización de glipizida o gliclazida, pudiéndose emplear ambas en monodosis, lo que facilita el cumplimiento terapéutico, aunque tienen como inconveniente su mayor costo.

4. Paciente con insuficiencia renal

Cuando la creatinina sérica es mayor de 1,4 mg en mujeres y de 1,5 mg en hombres, o el aclaramiento de creatinina es inferior a 60 ml/minuto, las biguanidas (metformina) podrían ser utilizadas con aclaramientos superiores a 30 ml/min, las sulfonilureas están formalmente contraindicadas. La única sulfonilurea que podría emplearse en nuestro medio en casos de insuficiencia renal moderada, siempre con precaución por si precisan ajuste de dosis, es la glipizida. Los reguladores prandiales podrían ser un recurso también en estas circunstancias.

5. Paciente con insuficiencia hepática leve a moderada

Pueden utilizarse la glipizida en el grupo de las sulfonilureas y los inhibidores de la alfa-glucosidasa. Las biguanidas están contraindicadas.

6. Paciente con alergia a las sulfamidas

Está contraindicado en este caso el uso de sulfonilureas, pero no el de fármacos reguladores prandiales, que no pertenecen a dicho grupo.

7. Paciente con horarios irregulares en las comidas

Deben considerarse de elección los reguladores prandiales en aquellos pacientes que precisen secretagogos para su tratamiento y los análogos de insulina de acción rápida en los que precisen insulino terapia.

8. Paciente al que se le va a practicar cirugía mayor

Si el paciente está en tratamiento con biguanidas, éstas deberán suspenderse 48 horas antes de la cirugía, ya que aumentan el riesgo de acidosis láctica. Si el paciente está en tratamiento con otros fármacos orales, también hay que considerar la transferencia transitoria a insulino terapia durante la cirugía y en el posoperatorio.

9. Paciente con hipoglucemia frecuente o en el que la hipoglucemia supone un alto riesgo (por ej. cardiopatía isquémica)

Los reguladores prandiales son los secretagogos de elección. En pacientes que precisen insulino terapia, los análogos de insulina parecen presentar un menor riesgo de hipoglucemias. Las biguanidas, los inhibidores de la alfa-glucosidasa, las tiazolidindionas, los inhibidores de la

DPP-4 y los incretín-miméticos no producen, teóricamente, hipoglucemias cuando se utilizan en monoterapia.

Tabla 1. Características de los fármacos antidiabéticos orales clásicos

	Secretagogos de tipo sulfonilureas	Secretagogos de acción rápida o reguladores prandiales	Biguanidas	Inhibidores de las alfa-glucosidasas
Mecanismo de acción	Estimulación de la secreción de insulina pancreática	Estimulación de la secreción de insulina pancreática	Disminución de la producción hepática de glucosa	Disminución de la absorción de glucosa
Ventajas	Amplia experiencia Disminución del riesgo microvascular	Corrección de la hiperglucemia posprandial Posiblemente, menor ganancia ponderal y menor frecuencia de hipoglucemias	Amplia experiencia Ausencia de ganancia o ligera pérdida ponderal Ausencia de hipoglucemias Disminución del riesgo micro y macrovascular Mejoría del perfil lipídico Aumento de la fibrinólisis Disminución de la hiperinsulinemia	Corrección de la hiperglucemia posprandial Ausencia de hipoglucemias Ausencia de efectos sistémicos
Desventajas	Hipoglucemia Ganancia ponderal Hiperinsulinemia	Pauta posológica más compleja Hipoglucemia Ganancia ponderal Ausencia de información a largo plazo Hiperinsulinemia	Efectos adversos gastrointestinales Contraindicaciones Acidosis láctica (muy infrecuente)	Pauta posológica más compleja Efectos adversos gastrointestinales Ausencia de información a largo plazo
Contraindicaciones	Insuficiencia renal (no se deben utilizar con creatininas superiores a 1,4 mg/dl, salvo gliquidona de eliminación biliar predominante, glipizida y gliclazida; no utilizar con creatinina superior a 1,8-2 mg/dl) Insuficiencia hepática (salvo glipizida, de eliminación renal)	Insuficiencia hepática (no-utilizar) Insuficiencia renal grave (no-recomendable)	Insuficiencia renal moderada-grave Enfermedad hepática grave Insuficiencia cardíaca Insuficiencia respiratoria Alcoholismo Contrastes intravenosos Cirugía mayor Infección grave	Hepatopatía grave
Aprobación por parte de la FDA	Monoterapia Combinación con insulina, metformina, tiazolidindionas, inhibidores de las alfa-glucosidasas	Monoterapia Combinación con metformina	Monoterapia Combinación con insulina, secretagogos, tiazolidindionas, incretín-agonistas	Monoterapia Combinación con secretagogos

FDA: Food and Drug Administration.

Tabla 2. Características de los fármacos antidiabéticos orales de más reciente introducción.

	Tiazolidindionas	Incretín-agonistas (inhibidores de la DPP-4)	Incretín-miméticos/ análogos de GLP-1
Mecanismo de acción	Incremento en la utilización periférica de glucosa	Inhibición de la enzima DPP-4, que degrada el GLP-1 y, por tanto, aumenta la actividad de éste El GLP-1 estimula la secreción de insulina mediada por glucosa, disminuye la secreción posprandial de glucagón e inhibe la glucogenólisis hepática	Estimulación de la secreción de insulina mediada por glucosa Disminución de la secreción posprandial de glucagón Inhibición de la glucogenólisis hepática
Ventajas	Ausencia de hipoglucemias Actuación sobre el defecto primario de la diabetes de tipo 2 Discreta mejoría en el perfil lipídico con pioglitazona Aumento de la fibrinólisis Disminución de la hiperinsulinemia	Ausencia de hipoglucemias Mecanismo de acción multifactorial: aumento de la secreción de insulina y disminución del excesivo aporte de glucosa a la sangre Ausencia de incremento ponderal Disminución fundamentalmente de la hiperglucemia posprandial	Ausencia de hipoglucemias Mecanismo de acción multifactorial: aumento de la secreción de insulina y disminución del excesivo aporte de glucosa a la sangre Reducción de la velocidad de vaciamiento gástrico Estimulación de la saciedad y reducción del apetito en el hipotálamo Discreta pérdida ponderal
Desventajas	Necesidad de monitorización periódica de la función hepática Ganancia ponderal Edema Anemia Insuficiencia cardíaca Osteoporosis Aumento del IAM (rosiglitazona) Período de latencia prolongado (4-12 semanas) Ausencia de información a largo plazo	Riesgo aumentado de nasofaringitis (RR: 1,2), más en sitagliptina Riesgo aumentado de infección urinaria (RR: 1,5) y de cefalea (1,4), más en vildagliptina Ausencia de información a medio-largo plazo	Náuseas y vómitos Ausencia de información a medio-largo plazo Administración por vía parenteral subcutánea
Contra-indicaciones	Insuficiencia cardíaca de grado III o IV (NYHA) Hepatopatía	Insuficiencia renal moderada-grave Insuficiencia hepática grave Gestación y lactancia (evitar)	Insuficiencia renal moderada-grave Insuficiencia hepática grave Gestación y lactancia (evitar)
Aprobación por parte de la FDA	Monoterapia Combinación con insulina (sólo pioglitazona, no aprobada en España), sulfonilureas, metformina	Combinación con metformina, sulfonilureas o tiazolidindionas	Combinación con metformina, sulfonilureas o tiazolidindionas
Observaciones	Monoterapia: sólo si existe intolerancia o contraindicación de metformina Combinación con metformina		

DPP-4: dipeptidil-peptidasa-4; FDA: *Food and Drug Administration*; GLP-1: glucagón de tipo 1; IAM: infarto agudo de miocardio; NYHA: *New York Heart Association*; RR: riesgo relativo.

10. Paciente que no se controla con una monoterapia adecuada en dosis máximas, añadida al tratamiento con dieta y ejercicio físico

Se debe utilizar una terapia combinada de 2 o 3 ADO (la utilización de 3 fármacos orales esta hoy en día cuestionada, ya que es menos costo efectiva que la terapia combinada de insulina con 1 o 2 fármacos orales). Si no se consiguen los objetivos terapéuticos, hay que asociar insulina al tratamiento con ADO, o insulina en monoterapia si existe evidencia de que los fármacos orales no aportan ningún beneficio adicional a la insulino terapia (agotamiento de la célula β en el caso de los secretagogos y efectos secundarios importantes o contraindicaciones en los fármacos orales). Si el motivo es un problema intercurrente, se puede volver a la terapia previa cuando la situación que ocasiono el cambio a insulino terapia haya desaparecido.

11. Paciente de reciente comienzo que no consigue un buen control metabólico o con un deterioro precoz, a pesar de la modificación de su estilo de vida y de los fármacos orales en dosis adecuadas en terapia combinada

Se trata de una posible diabetes de tipo 1 o diabetes de tipo LADA (diabetes autoinmune latente del adulto). Se debe instaurar insulino terapia y derivar el paciente al especialista en nutrición y diabetes o en endocrinología.

12. Paciente que debuta con hiperglucemia y cetonuria intensas

En este tipo de paciente hay que realizar siempre un tratamiento insulínico en el momento del diagnóstico con un planteamiento secuencial:

1. Insulino terapia enérgica para superar la glucotoxicidad/lipotoxicidad.
2. Control posterior con ADO combinados con insulina o en monoterapia (intentar esto solo en caso de lograr buenos controles y necesidades decrecientes de insulina).

También se debe indicar insulina durante el embarazo si se precisa tratamiento farmacológico o en diabéticos que en el momento del diagnóstico presentan simultáneamente dos de las siguientes circunstancias: edad menor de 40 años, antecedentes de enfermedad endocrina autoinmune, diabetes de tipo 1 en familiares de primer grado o clínica de diabetes de corta evolución (menor de 1 mes).

13. Paciente con diabetes de tipo 2 con descompensación importante por estrés o enfermedad intercurrente

La hiperglucemia mantenida deteriora la secreción de insulina y su acción periférica (glucotoxicidad). Cuando se corrige la hiperglucemia se produce una reversión prácticamente completa de la glucotoxicidad y se preserva la función de la célula β . La insulino terapia transitoria puede inducir una mejoría metabólica de larga duración²²: añadir 0,1-0,3 UI/kg/día de insulina intermedia o mezcla al tratamiento oral previo.

14. Paciente con diabetes de tipo 2 con control metabólico deficiente a pesar del tratamiento oral en dosis máxima e insulinización transitoria previa o contraindicación para terapia farmacológica oral (insuficiencia hepática/renal graves)

En este caso debe realizarse un tratamiento insulínico definitivo.

15. Paciente mayor de 75 años con mal control con ADO o contraindicación para ellos

Los criterios de control pueden ser menos estrictos si existe enfermedad cardiovascular importante, deterioro grave o corta expectativa de vida: Hb A1c en torno al 8%. La insulización en ancianos debe realizarse mediante dispositivos precargados de fácil manejo y pautas sencillas: monodosis nocturna en combinación con ADO o mezcla fraccionada en 2 dosis.

Terapia combinada

Debido a que son varias las alteraciones fisiopatológicas en la diabetes de tipo 2, la terapia combinada de fármacos es una aproximación lógica a su manejo. Puesto que existen fármacos con diferentes mecanismos de acción, se pueden combinar 2 o incluso 3 para conseguir efectos sinérgicos que minimicen los efectos secundarios al reducir las dosis de los fármacos en monoterapia, e incluso que eviten problemas tan importantes como la ganancia ponderal, que se produce con la insulina, los secretagogos y las tiazolidindionas, pero no con los inhibidores de las alfa-glucosidasas, la metformina ni los inhibidores de la DPP-4, que son neutrales, ni con los fármacos incretina-miméticos, que producen reducción ponderal y compensan los efectos de los primeros. Anadir un nuevo agente oral al tratamiento previamente instaurado muestra un efecto aditivo en la reducción de Hb A1c similar al efecto obtenido cuando éste se añade en monoterapia frente a placebo. Las combinaciones más habituales se indican en la tabla 3. La DM de tipo 2 es una enfermedad progresiva. Después de 9 años, solo un 25% de los pacientes se controla con antidiabéticos orales y se precisa insulino-terapia. Si aun así no se consigue un control glucémico adecuado, no debe dudarse de la utilización de insulina, preferiblemente en combinación con fármacos orales, dado que esta última opción conduce a una mejoría del control glucémico utilizando una menor dosis de insulina y reduciendo la ganancia ponderal.

Normas generales de insulino-terapia en la diabetes de tipo 2

Dosis total diaria inicial de insulina

En la terapia combinada, la dosis es de 0,1-0,3 UI/kg/día; en monoterapia, 0,3-0,5 UI/kg/día. En casos de obesidad e hiperglucemia importante (≥ 250 mg/dl), sobre todo cuando se asocia a cetosis, la dosis requerida puede ser superior por la insulino-resistencia asociada. En todo caso, la dosis debe siempre individualizarse.

Pautas de administración

Inicialmente puede asociarse al tratamiento previo con ADO. La forma más frecuente y aceptada de hacerlo es la administración de 1 sola dosis de insulina a la hora de acostarse. Generalmente se debe mantener el tratamiento con metformina, y se recomienda la retirada progresiva del tratamiento con secretagogos, ya que no presentan acción sinérgica. La insulina utilizada en este caso debe ser, habitualmente, de acción intermedia (NPH) o bien un análogo de insulina de acción prolongada (detemir, glargina). Cuando se utiliza en monoterapia, la forma más aceptada de distribuir la insulina es de un 60% antes del desayuno y un 40% antes de la cena o merienda, aunque esta distribución debe ajustarse según los resultados de los perfiles glucémicos. El tipo de insulina más recomendable en estos casos es la bifásica (25/75,

30/70, 50/50, dependiendo del porcentaje de insulina y del análogo de acción rápida-intermedia que interese en cada caso en función de las glucemias pre y postprandiales). La insulina que mejor suele adaptarse a las necesidades del paciente es la 30/70, aunque hay que particularizarla y, en algunos casos, pueden ser necesarios 2 tipos de mezclas (por ej., 50/50 para el predesayuno y 30/70 para antes de la cena). A veces hay que añadir una tercera dosis de insulina rápida para antes de la comida con el fin de evitar la hiperglucemia postprandial.

Tabla 3. Características de la terapia combinada entre antidiabéticos orales

	SU+MTF	R+MTF	SU+IAG	MTF+IAG	SU+TD	MTF+TD
Actuación fundamentalmente sobre la glucemia	Basal	Posprandial	Posprandial	Posprandial	Basal	Basal
Ventajas	Disminución de los triglicéridos, el colesterol total y el colesterol LDL Aumento del colesterol HDL al añadir MTF	Baja frecuencia de hipoglucemias Escaso incremento ponderal Disminución de los triglicéridos, el colesterol total y el colesterol LDL Aumento del colesterol HDL	Baja frecuencia de hipoglucemias Disminución de los triglicéridos	Mínima incidencia de hipoglucemias Disminución de los triglicéridos, el colesterol total y el colesterol LDL Aumento del colesterol HDL	Baja frecuencia de hipoglucemias Disminución de los triglicéridos Aumento del colesterol HDL	Mínima incidencia de hipoglucemias Disminución de los triglicéridos Aumento del colesterol HDL Mantenimiento del peso
Desventajas	Hipoglucemias Incremento ponderal al añadir SU Diarrea Acidosis láctica	Diarrea (30%) Acidosis láctica (mínima incidencia)	Flatulencia (30%)	Flatulencia Diarrea Acidosis láctica	Ganancia ponderal Aumento del colesterol total y el colesterol LDL Edemas Hepatotoxicidad Anemia	Edemas Diarrea Hepatotoxicidad Anemia Acidosis láctica
Contraindicaciones	Las de la MTF y las SU	Las de la MTF y la repaglinida	Las de los IAG y las SU	Las de la MTF y los IAG	Las de las SU y las glitazonas	Las de la MTF y las glitazonas
Descenso de la Hb A1c frente a monoterapia	1,5-2	1,4	0,5-1	0,5-1	0,7-1,5	1,2

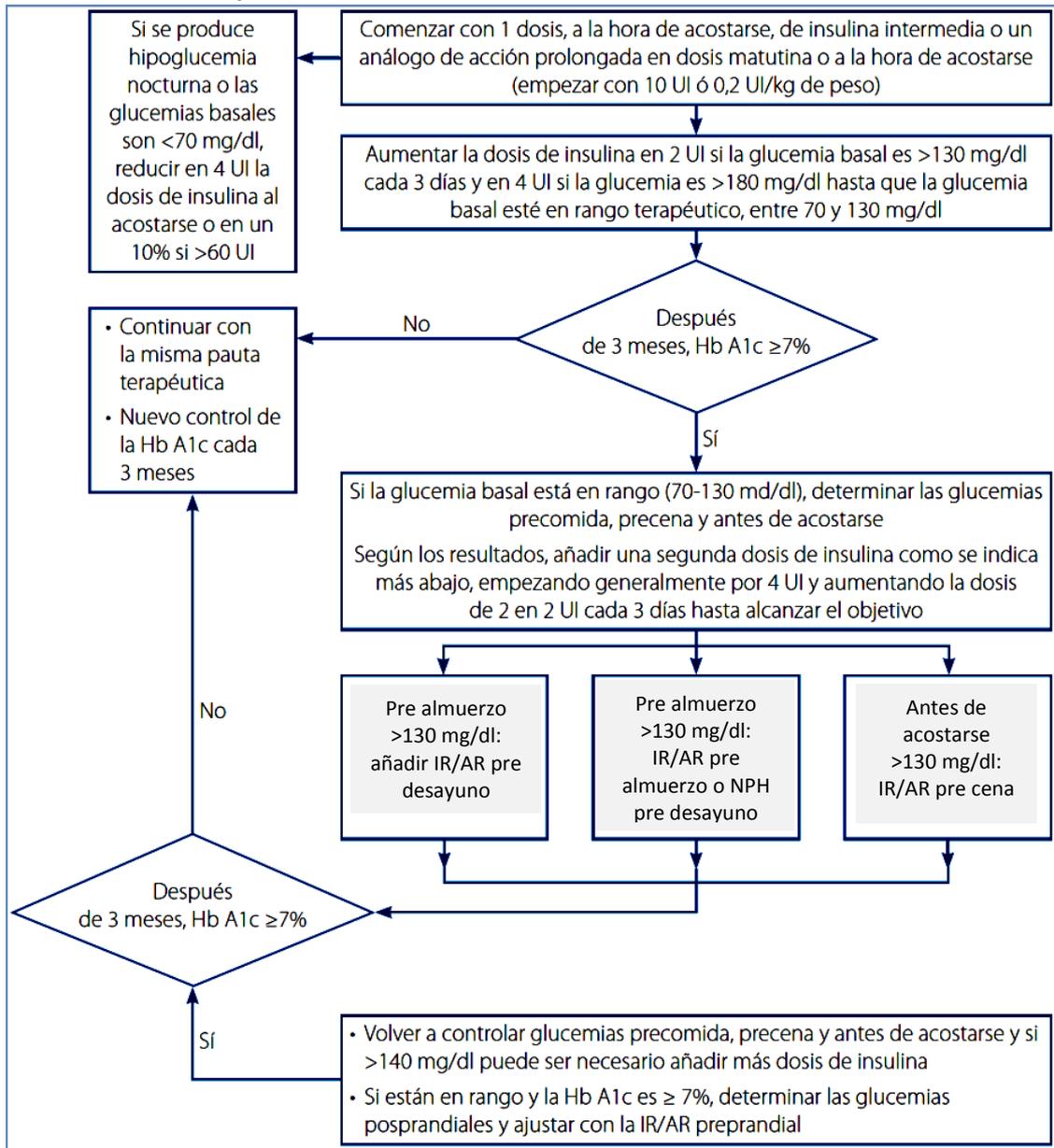
Hb A1c: hemoglobina glicocilada; IAG: inhibidores de las alfa-glucosidasas; MTF: metformina; R: repaglinida; SU: sulfonilureas; TD: tiazolidindionas.

Ajuste terapéutico (figura 2)

En función de los perfiles glucémicos, las glucemias previas al desayuno y la cena, deben ajustarse con insulinas de acción intermedia o el análogo de acción prolongada administrados en la inyección anterior a la comida que registra hiperglucemia previa, por ejemplo: debe ajustarse la dosis de insulina de la noche cuando la hiperglucemia sea previa al desayuno. Las

hiperglucemias postprandiales, deben corregirse con insulinas de acción rápida o el análogo de insulina de acción rápida, en la inyección que precede a la comida en cuestión. La glucemia previa al almuerzo se puede ajustar con insulina o el análogo de acción rápida administrados antes del desayuno.

Figura 2. Algoritmo de inicio y ajuste de la insulino terapia en la diabetes de tipo 2 según el Consenso de la ADA y la EASD.



ADA: American Diabetes Association; EASD: European Association for the Study of Diabetes; Hb A1c: hemoglobina glicosilada; IR/AR: insulina de acción rápida/análogo de insulina de acción rápida; NPH: insulina de acción intermedia. Algoritmo tomado y traducido del Consenso de la ADA y de la EASD. *Diabetes Care* 2008; 31: 1-11.

Terapia combinada de insulina y ADO (tabla 4)

Existe acuerdo entre las principales sociedades científicas en las siguientes actitudes:

- Puede realizarse la asociación de un fármaco oral y la insulina/análogo de acción intermedia-prolongada (preferentemente, nocturna, a la hora de acostarse).

- Es posible añadir un fármaco oral a un paciente previamente insulinizado.

Actualmente existe un acuerdo mayoritario en cuanto a las siguientes recomendaciones de terapia combinada:

- Metformina: añadir insulinoterapia al tratamiento previo.
- Sulfonilurea previa: reducir sulfonilurea, añadir insulina al acostarse e ir retirando progresivamente la sulfonilurea.
- Tratamiento iniciado directamente con insulina: añadir metformina, ya que se consigue un mejor control glucémico, una menor ganancia ponderal y un menor requerimiento de insulina.

Tabla 4. Terapia combinada de insulina + ADO

	I+ SU	I+MTF	I+IAG	I+TD	I+R
Efecto sobre la Hb A1c	Descenso importante con respecto a las SU en monoterapia	Reducción en 1-2 puntos con respecto a la monoterapia	Reducción en 0,5-0,7 puntos	Reducción en 1,4 puntos	Reducción en 1,2 puntos
Indicaciones de elección	Paciente delgado o normopeso con glucemia basal elevada	Paciente obeso o normopeso con mal control metabólico	Paciente con descontrol metabólico ligero a expensas de hiperglucemia posprandial	Paciente normopeso u obeso con predominio de la insulinorresistencia	Paciente con predominio de hiperglucemias posprandiales
Pauta	Monodosis de I nocturna + SU: mejor control que 2-3 dosis de insulina	Monodosis de insulina nocturna + MTF	Sin establecer	Escasa experiencia de uso Combinación autorizada por la FDA sólo con pioglitazona	Posibilidad de combinar con insulina NPH a la hora de acostarse o con 2 dosis de NPH
Observaciones	Reducción de la dosis de insulina Opción no-recomendable, ya que su efecto no es sinérgico Alto riesgo de hipoglucemia	Reducción de la dosis de insulina Evitación de la ganancia ponderal Mejor control lipídico	Ponderación de los efectos secundarios Escasa efectividad con elevados costes	Reducción en la dosis de insulina necesaria en torno al 29% Ganancia ponderal	Mínima o nula ganancia ponderal Baja frecuencia de hipoglucemias

FDA: *Food and Drug Administration*; Hb A1c: hemoglobina glicosilada; I: insulina; IAG: inhibidores de las alfa-glucosidasas; MTF: metformina; NPH: insulina de acción intermedia; R: repaglinida; SU: sulfonilureas; TD: tiazolidindionas.

Qué son los análogos de insulina

Las insulinas humanas no mimetizan con precisión la secreción fisiológica del páncreas, ya que no evitan los picos postprandiales ni las hipoglucemias interprandiales. Por este motivo, han surgido los análogos de insulina, moléculas que se obtienen modificando la posición normal o el tipo de aminoácido de la insulina humana. Los análogos de insulina pueden ser de acción rápida (insulinas lispro, aspart y glulisina) o de acción prolongada (insulinas glargina y detemir). Los análogos de insulina de acción rápida evitan o disminuyen los picos postprandiales. Los análogos de insulina de acción prolongada mantienen una insulinemia basal constante, evitando hipoglucemias interprandiales. Los análogos combinados con protamina tienen un

perfil de acción intermedio y las mezclas entre análogos de acción rápida y de análogo más protamina presentan una acción bifásica con un pico de efecto rápido y otro más prolongado en el tiempo.

Seguimiento y precauciones

Objetivo

El objetivo es prevenir las complicaciones macro y microangiopáticas y neuropáticas mediante el mantenimiento de la glucemia en un rango próximo a la normalidad y mediante la actuación sobre otros factores de riesgo (tabla 5). No se ha demostrado que el control metabólico estricto con Hb A1c <6,5% reduzca la enfermedad cardiovascular en la diabetes de tipo 2.

¿Qué se precisa para alcanzar dicho objetivo?

Es necesaria la educación del paciente orientada al autocontrol de su enfermedad, un programa intensivo de tratamiento en la mayoría de los pacientes y un seguimiento protocolizado encaminado a detectar y resolver problemas.

¿Con qué frecuencia debe realizarse el autoanálisis?

No existen recomendaciones basadas en evidencias científicas. La ADA establece que la frecuencia debe ser la necesaria para alcanzar los objetivos de control metabólico en pacientes diabéticos de tipo 2 en régimen de insulino terapia, así como en aquellos con inestabilidad metabólica. En el caso de pacientes tratados con fármacos orales y en situación de estabilidad, no parece evidenciarse un mejor control metabólico entre los que realizan autoanálisis.

¿Cómo debe enfocarse el seguimiento del diabético?

Como una alianza terapéutica entre el paciente, su familia y el equipo sanitario. Es fundamental el autocontrol y la participación del paciente en la resolución de problemas.

¿Con qué frecuencia deben hacerse las visitas y qué actividades hay que realizar?

- Frecuencia diaria: insulización o modificación de pauta.
- Frecuencia semanal: inicio del tratamiento hipoglucemiante oral o modificación terapéutica.
- Frecuencia trimestral: diabéticos de tipo 2 en régimen de insulino terapia o en tratamiento con hipoglucemiantes orales que no alcanzan los objetivos de control.
- Frecuencia semestral: resto de pacientes.

Evaluación del plan terapéutico

Anamnesis

Debe hacerse sobre hipo e hiperglucemias, perfiles glucémicos, adherencia al tratamiento, ajustes terapéuticos, cambios en el estilo de vida, tabaco, alcohol, síntomas de complicaciones, enfermedades intercurrentes y medicamentos.

Exploraciones

- Exploración física: anualmente.

- Revisión del fondo de ojo con midriasis farmacológica: en el diagnóstico, y después anualmente o mayor frecuencia si existe retinopatía diabética de grado moderado o superior (evidencia de nivel B).
- Control del peso, la presión arterial y los datos exploratorios previos anormales: en cada visita.
- Examen de los pies: anual o mayor frecuencia si existe riesgo.

Pruebas complementarias

- Hb A1c: cada 3 meses en caso de insulinoterapia o si no se alcanzan los objetivos de control; cada 6 meses en pacientes en tratamiento con ADO si se consiguen los objetivos y la estabilidad metabólica.
- Glucemia basal plasmática: opcional; aporta información poco útil.
- Perfil lipídico: anualmente.
- Microalbuminuria o, mejor, índice albumina/creatinina: anualmente; si es positiva, se debe confirmar en 2 de 3 determinaciones realizadas en un periodo de tiempo no superior a 6 meses.
- Electrocardiograma: anualmente o con mayor frecuencia si existe clínica.

¿Cuándo debe derivarse un diabético a la atención especializada?

La derivación debe realizarse ante dudas diagnósticas o terapéuticas, en caso de diabetes tipo 1, complicaciones agudas y crónicas de manejo complejo, diabetes de tipo 2 inestable que no mejore tras realizar los ajustes terapéuticos del algoritmo de consenso, episodios recurrentes de hipoglucemia grave, diabetes asociada a otras enfermedades endocrinas, episodios recurrentes de cetosis y diabetes gestacional.

Tabla 5. Objetivos de control glucémico, lipídico y de otros factores de riesgo cardiovascular en la diabetes mellitus (Consenso Europeo-199918, ADA-20091)

	ADA-2009	Riesgo bajo	Riesgo arterial	Riesgo microvascular
Glucemia basal	70-130 mg/dl	<110 mg/dl	≥110 mg/dl	>125 mg/dl
Glucemia preprandial	70-130 mg/dl	<100 mg/dl	≥100 mg/dl	≥110 mg/dl
Glucemia posprandial	<180 mg/dl	<135 mg/dl	≥135 mg/dl	≥160 mg/dl
Hb A1c	<7%	≤6,5%	>6,5%	>7,5%
	ADA-2009	Objetivo de control		
Colesterol total	<200 mg/dl	<200 mg/dl		
Colesterol LDL	<100 mg/dl Si además presenta enfermedad cardiovascular: <70 mg/dl	<100 mg/dl		
Colesterol HDL	>50 mg/dl en mujeres	>55 (mujeres)		
	>40 mg/dl en hombres	>45 (hombres)		
Triglicéridos	<150 mg/dl	<150 mg/dl		
Abstención de tabaco	Sí	Sí		
Presión arterial	<130/80 mmHg	<130/80 mmHg		

ADA: American Diabetes Association; Hb A1c: hemoglobina glicosilada.

Medicina basada en la evidencia

Evidencias de nivel A

Cribado de diabetes

En pacientes con GBA o intolerancia a los hidratos de carbono debe indicarse la modificación de los estilos de vida.

Manejo y control de la DM

Tanto el control glucémico como el de la presión arterial mejoran el pronóstico del paciente diabético, ya que suponen una reducción de las complicaciones neuropáticas y microvasculares del 25% por cada punto de descenso de la Hb A1c y una reducción clínica, aunque no estadísticamente significativa, del infarto agudo de miocardio (IAM) (16%).

Prevención y manejo de los factores de riesgo cardiovascular en la diabetes

HTA

- En pacientes hipertensos con microalbuminuria o nefropatía establecida deben utilizarse inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II).
- En pacientes de más de 55 años con o sin HTA pero con otro factor de riesgo cardiovascular hay que considerar el tratamiento con IECA.
- En pacientes con antecedentes de IAM se deben utilizar betabloqueantes para reducir la mortalidad.
- Un descenso en la presión arterial de 10 mmHg reduce el riesgo microvascular en un 13%, y el de IAM, en un 17%.

Dislipemia

- Las estatinas deben utilizarse como fármacos de primera elección en la reducción del colesterol LDL.

Tratamiento con ácido acetilsalicílico en la diabetes

- Utilizar 75-325 mg/día en todos los diabéticos adultos (salvo contraindicación) con enfermedad macrovascular.

Complicaciones

Nefropatía

- Para reducir el riesgo o la progresión de la nefropatía hay que optimizar el control de la glucemia y de la presión arterial.
- En pacientes diabéticos de tipo 2 con HTA, microalbuminuria e insuficiencia renal, los ARA-II han demostrado retrasar el avance de la nefropatía.

Cuidado de los pies

Se debe realizar un abordaje multidisciplinario de los pacientes con úlceras y alto riesgo en los pies, especialmente si tienen historia de úlceras previas o amputaciones.

Retinopatía diabética

El control de la glucemia y de la presión arterial puede reducir sustancialmente el riesgo y la progresión de la retinopatía diabética. La terapia con láser disminuye el riesgo de pérdida visual en pacientes que tienen retinopatía con características de alto riesgo.

Evidencias de nivel B

- Reducir el colesterol LDL por debajo de los 100 mg/dl.
- En caso de nefropatía establecida, se debe iniciar la restricción proteica a $\leq 0,8$ g/kg/día.

Otras recomendaciones más controvertidas

- Hay que valorar el empleo de ácido acetilsalicílico en la prevención primaria en hombres mayores de 50 años y en mujeres de más de 60 y con 1 o más factores de riesgo cardiovascular asociados.

Anexo 1. Consejos para pacientes diabéticos. Generalidades.

- La diabetes es una enfermedad crónica en cuyo tratamiento usted juega un papel fundamental.
- El buen control de su diabetes disminuye o evita el riesgo de aparición de complicaciones en los ojos, los riñones, los nervios, los pies y, probablemente, también en el corazón y el cerebro.
- ¡No fume!: el tabaco es el factor de riesgo de enfermedad y mortalidad cardiovascular más importante que puede evitarse.
- Es fundamental que realice correctamente la dieta que le han indicado y que practique ejercicio físico a diario (según sus posibilidades), al menos 150 minutos a la semana para estar bien controlado.
- Si le han recetado pastillas o insulina en su tratamiento, debe administrárselas en el horario y de la forma que le han prescrito.
- No abandone nunca el tratamiento, especialmente cuando tenga otra enfermedad (gripe, gastroenteritis, etc.), ya que la diabetes se descontrola durante estas enfermedades y puede desarrollar una cetoacidosis, complicación aguda grave que requiere tratamiento hospitalario.
- Ante cualquier duda, consulte previamente con su médico.
- Lleve siempre azúcar o pastillas de glucosa con usted y tómelas en caso de presentar mareo, temblor, sudoración fría, sensación de debilidad repentina, etc., ya que puede estar sufriendo una hipoglucemia (bajada de glucosa en sangre).
- Controle sus niveles de glucosa en sangre mediante la realización de autoanálisis en sangre capilar en los dedos con la frecuencia que su médico le haya indicado. Anote los resultados en una libreta, indicando el momento del día en que ha realizado el análisis.
- Acuda a las actividades educativas sobre diabetes que pongan a su disposición las administraciones sanitarias y las asociaciones de diabéticos. Lea sobre diabetes; hoy en día existe suficiente información adaptada a todas las necesidades.
- Controle también la existencia de otros factores de riesgo que a menudo se asocian a la diabetes, como hipertensión arterial, colesterol elevado, exceso de peso, etc.
- Acuda a la revisión de su diabetes por parte de su médico y enfermera con la frecuencia que se le indique. No tome decisiones de las que no tenga claras sus consecuencias sin antes haberlas consultado con los profesionales sanitarios que le atienden.
- Entre las pruebas complementarias que se le deben realizar están las destinadas a detectar complicaciones de la diabetes: fondo de ojo, microalbuminuria y electrocardiograma. Se le realizarán como mínimo con una periodicidad anual.

Anexo 2. Información para el paciente: Diabetes tipo 2

¿Qué es la diabetes tipo 2?

La diabetes tipo 2 (que a veces se denomina "diabetes mellitus" tipo 2) es un trastorno que altera la manera en que el organismo usa el azúcar.

Todas las células del cuerpo necesitan azúcar para funcionar normalmente. El azúcar entra en las células con la ayuda de una hormona llamada insulina. Si no hay insulina suficiente o si el cuerpo deja de responder a la insulina, el azúcar se acumula en la sangre. Esto es lo que les sucede a las personas con diabetes.

Existen dos tipos de diabetes:

- La diabetes tipo 1:
 - Donde el problema consiste en que el organismo no produce insulina o produce muy poca.
- La diabetes tipo 2:
 - Donde el problema es que las células del organismo no responden a la insulina.
 - El organismo no produce suficiente insulina.
 - O existen ambas condiciones.

¿Cuáles son los síntomas de la diabetes tipo 2?

En general, la diabetes tipo 2 no provoca síntomas. Cuando aparecen síntomas, pueden ser los siguientes, entre otros:

- Necesidad de orinar con frecuencia.
- Sed intensa.
- Visión borrosa.

Si la diabetes tipo 2 no suele provocar síntomas, ¿por qué debe importarme?

Si bien es posible que la diabetes tipo 2 no le produzca ningún malestar, con el tiempo puede causar problemas graves si no se trata. El trastorno puede generar:

- Infartos.
- Accidentes cerebrovasculares (ACV).
- Enfermedad renal.
- Problemas de visión (o incluso ceguera).
- Dolor o pérdida de sensibilidad en las manos y los pies.
- La necesidad de cortar (amputar) los dedos de las manos, los dedos de los pies u otras partes del cuerpo.

¿Cómo puedo saber si tengo diabetes tipo 2?

Para averiguar si tiene diabetes tipo 2, el médico o enfermero puede realizar una prueba de sangre para medir la cantidad de azúcar en sangre (medición de la glucemia).

¿Cómo se trata la diabetes tipo 2?

Existen algunos medicamentos que ayudan a controlar el azúcar en sangre. Algunas personas deben tomar píldoras que permiten que el organismo genere más insulina o que posibilitan que la insulina cumpla con su función; otras deben aplicarse inyecciones de insulina.

A veces, las personas con diabetes tipo 2 también deben tomar medicamentos para aliviar los problemas que causa la enfermedad. Por ejemplo, los medicamentos que se usan para bajar la presión arterial pueden disminuir las posibilidades de sufrir un infarto o un accidente cerebrovascular (ACV).

Los medicamentos no son la única herramienta para manejar la diabetes. Hacer ejercicio, bajar de peso, alimentarse correctamente y no fumar pueden ayudar a las personas con diabetes a vivir con buena salud.

¿La diabetes tipo 2 se puede prevenir?

Sí. Para disminuir las posibilidades de tener diabetes tipo 2, lo más importante que puede hacer es controlar su peso. Si ya tiene el trastorno, bajar de peso puede mejorar su salud y el control del azúcar en sangre. La actividad física también puede ayudar a prevenir o controlar el trastorno.

Anexo 3. Información para el paciente: Factores APC de la diabetes

¿Qué puedo hacer para mantenerme lo más sano posible si tengo diabetes?

Si tiene diabetes (a veces llamada diabetes mellitus), lo más importante que puede hacer es controlar sus factores “APC”:

- **“A” por “Hb A1C”**
La Hb A1C conocida también como hemoglobina glicosilada, es una prueba de sangre que muestra cuál fue su nivel promedio de azúcar en sangre en los últimos meses.
- **“P” por “presión arterial”**
Si tiene diabetes, controlar su presión arterial es tan importante como controlar su nivel de azúcar en sangre. La presión arterial alta lo pone en riesgo de sufrir un infarto, un accidente cerebrovascular (ACV) y enfermedad renal.
- **“C” por “colesterol”**
El colesterol es una sustancia grasa que se encuentra en la sangre. El colesterol alto es otro factor que aumenta el riesgo de sufrir infartos, accidentes cerebrovasculares (AVC) y otros problemas graves.

¿Por qué son tan importantes los factores APC?

Las personas que tienen diabetes, en comparación con las que no la tienen, son 2 a 3 veces más susceptibles a sufrir un infarto o un accidente cerebrovascular (ACV). Las personas con diabetes también sufren infartos a una edad más temprana, que suelen ser más graves y con mayor riesgo de muerte. Además, es mucho más probable que alguien con diabetes se enferme de los riñones. Al mantener sus factores APC bajo control puede reducir bastante el riesgo de estos problemas.

¿No es mi azúcar en sangre lo más importante?

Mantener los niveles de azúcar en sangre bajos es importante para prevenir algunos problemas que causa la diabetes, incluidos:

- Enfermedades de los ojos que conducen a pérdida de la vista o ceguera.
- Enfermedad renal.
- Daño nervioso (llamado “neuropatía”) que puede causar adormecimiento o dolor en las manos y los pies.
- La necesidad de cortar de forma quirúrgica (amputar) los dedos de los pies, los dedos de las manos u otras partes del cuerpo.

De todas formas, el azúcar en sangre es tan solo una de las cosas a las que debe prestar atención, porque los problemas causados por la presión arterial alta y el colesterol alto a menudo son más graves que los causados por niveles altos de azúcar en sangre.

¿Cuáles deben ser mis niveles de los factores APC?

Los niveles que debe tratar de alcanzar dependerán de la gravedad de su diabetes, de su edad y de otros problemas de salud que padezca. Pregúntele a su médico qué niveles debe alcanzar.

Muchas personas con diabetes tratan de alcanzar:

- Niveles de A1C por debajo del 7 por ciento.
- Presión arterial por debajo de 140/90, o más baja en algunos casos.
- Nivel de colesterol LDL por debajo de 100 (LDL es un tipo de colesterol que con frecuencia se conoce como “colesterol malo”).

¿Cómo puedo controlar mis factores APC?

Usted y su médico trabajarán de forma conjunta para crear un plan para mantener sus factores APC bajo control. Su plan podría incluir:

- **Medicamentos** – La mayoría de los diabéticos toman medicamentos todos los días para controlar su nivel de azúcar en sangre. Es posible que también necesite revisar su nivel de azúcar en sangre todos los días. Además, muchas personas con diabetes necesitan tomar medicamentos todos los días como para controlar la presión arterial alta o el colesterol alto, o para evitar problemas de salud futuros. Si tiene algún problema con sus medicamentos, o no puede comprar, hable con su médico acerca de estos problemas.
- **Cambios en el estilo de vida** – Las elecciones que hace todos los días acerca de los alimentos que come y la forma en la que vive tienen un gran impacto en sus factores APC y en su salud general. Estas son algunas de las cosas que puede hacer para ayudar a mantener sus factores APC bajo control o reducir sus riesgos de salud:
 - Elija alimentos sanos – Coma muchas frutas, verduras, granos integrales y productos lácteos bajos en grasa. Limite la cantidad de carne y de alimentos fritos o grasosos que come.
 - Sea activo – Camine, trabaje en el jardín o realice alguna actividad física durante 30 minutos o más la mayoría de los días de la semana.
 - Deje de fumar – Fumar aumenta la posibilidad de sufrir un infarto o accidente cerebrovascular (ACV), o de que desarrolle cáncer.
 - Baje de peso – El sobrepeso aumenta el riesgo de muchos problemas de salud.
 - Evite el alcohol – El alcohol puede aumentar el azúcar en sangre y la presión arterial.

Afortunadamente, muchos de los cambios de estilo de vida mencionados pueden mejorar los tres factores APC. Por ejemplo, al ser activo y bajar de peso puede ayudar a controlar el azúcar en sangre, la presión arterial y los niveles de colesterol ([tabla 1](#)).

Tabla 1: Formas de mantener bajo control sus valores de Hb A1C, presión arterial y colesterol

Lo que puede hacer	Beneficioso para la Hb A1C	Beneficioso para la presión arterial	Beneficioso para el colesterol
Tomar sus medicamentos todos los días.	X	X	X
Llevar una dieta baja en grasa saturada y colesterol, pero rica en frutas y verduras y productos lácteos bajos en grasas.	X	X	X
Limitar la cantidad de sal que consume.		X	
Mantenerse activo.	X	X	X
Bajar de peso si tiene sobrepeso.	X	X	X
Evitar el alcohol.	X	X	