

ACTUALIZACIONES
EL MEDICO

Diabetes tipo 2

José Javier Mediavilla Bravo

Médico de Familia. Centro de Salud Pampliega. Burgos



3,8 CRÉDITOS

Actividad acreditada por la Comisión Nacional de
Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud con
3,8 créditos

Test de evaluación disponible en:
www.elmedicointeractivo.com/Documentos/Evaluacion

Grupo
saned

© SANED 2009

Reservado todos los derechos. Ninguna parte de esta
publicación podrá ser reproducida, almacenada o transmitida en
cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico,
mecánico, de fotocopia, de registro o de otro tipo, sin el permiso
de los editores.

Sanidad y Ediciones, S.L.
Capitán Haya, 60. 28020 Madrid. Tel: 91 749 95 00
Fax: 91 749 95 01. saned@medynet.com
Anton Fortuny, 14-16. Edificio B, 2º 2ª.
08950 Esplugues de Llogregat (Barcelona). Tel: 93 320 93 30
Fax: 93 473 75 41. sanedb@medynet.com
Composición y Fotomecánica: Artecomp

Diabetes tipo 2

INTRODUCCIÓN	5
● Puntos Clave	6
DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS	7
● Métodos diagnósticos.....	7
● Clasificación de la diabetes.....	8
● Puntos Clave	12
OBJETIVOS DE CONTROL EN EL PACIENTE CON DM TIPO 2	13
● Puntos Clave	15
TRATAMIENTO DE LA HIPERGLUCEMIA EN LA DM TIPO 2	16
● Plan de alimentación del paciente diabético.....	16
● Ejercicio.....	16
● Tratamiento farmacológico.....	17
● Inicio y seguimiento del tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2.....	22
● Puntos Clave	25
PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD	26
● Puntos Clave	26
BIBLIOGRAFÍA	27
WEBS DE INTERÉS	28

Introducción

La diabetes mellitus (DM) se define como un grupo de alteraciones metabólicas de etiología múltiple, caracterizadas por hiperglucemia crónica resultantes de un defecto en la secreción de insulina, en la acción de la insulina o en ambas (1).

Por su elevada prevalencia, sus complicaciones crónicas y la alta mortalidad que conlleva es una de las enfermedades con un mayor impacto social y sanitario.

El aumento continuo de la prevalencia de esta enfermedad en el mundo hace que se haya convertido en una verdadera epidemia. Este aumento de población diabética, debido en gran medida a un incremento de la prevalencia de la obesidad y el sedentarismo, hace que según fuentes de la Organización Mundial de la Salud, existan actualmente en el mundo más de 180 millones de personas con diabetes, esperándose que para el año 2025 llegaremos a más de 380 millones (2). Se estima que una de cada 20 muertes en el mundo es atribuible a esta enfermedad, de tal manera que en el año 2005 más de 1,1 millones de personas fallecieron a causa de la diabetes. Aproximadamente la mitad de las muertes afectaron a menores de 70 años y un 55% de los fallecidos fueron mujeres (Figura 1).

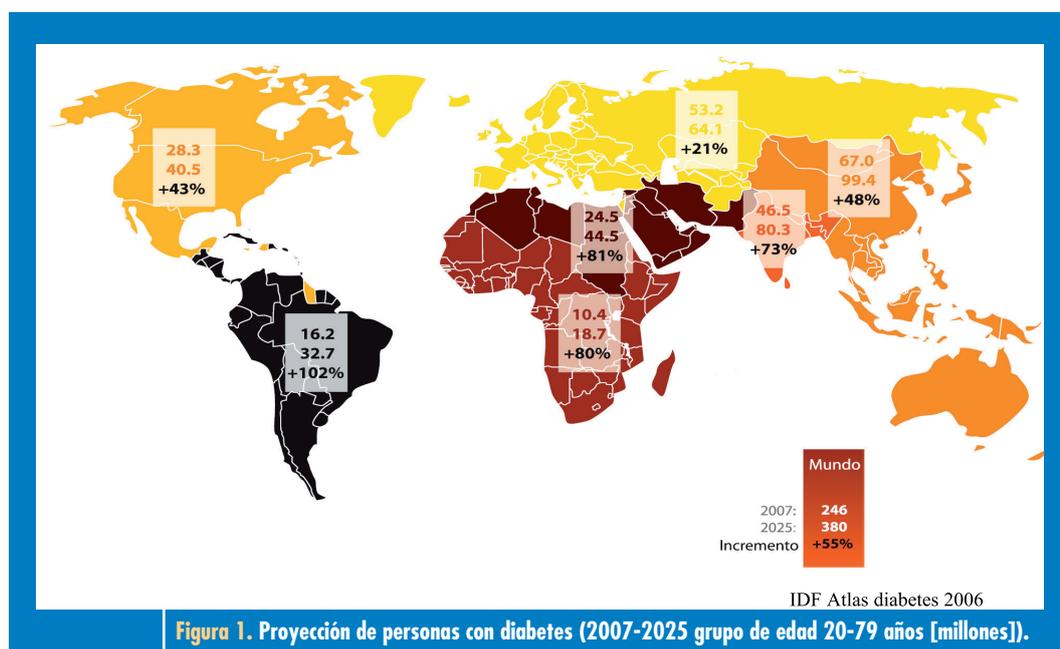


Figura 1. Proyección de personas con diabetes (2007-2025 grupo de edad 20-79 años [millones]).

En nuestro país la prevalencia estimada se sitúa según diversos estudios entre el 6 y el 12% en la población entre los 30 y 65 años, alcanzando en el rango de edad entre 65 y 74 años el 16,7% y en los mayores de 75 años el 19,3% (3). En España la diabetes causó 26.045 muertes en el año 2006, a las que habría que añadir un porcentaje desconocido de muertes por enfermedad cardiovascular que pueden atribuirse directamente a esta enfermedad (4).

Las complicaciones de la enfermedad, tanto microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) como macrovasculares (enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y arteriopatía periférica), incrementan la morbimortalidad y disminuyen de manera importante la calidad de vida de las personas con diabetes.

La DM debe ser considerada, además de una enfermedad endocrina como 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 arteriosclerótica, y muy en particular la enfermedad coronaria la causa más importante de morbimortalidad entre los pacientes con diabetes.

Puntos Clave

- La diabetes mellitus se caracteriza por la presencia de hiperglucemia crónica resultante de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la insulina o en ambas.
- La diabetes causa un importante número de complicaciones tanto microvasculares como macrovasculares, que incrementa la morbimortalidad y disminuyen de manera importante la calidad de vida de las personas con diabetes.

Diagnóstico y clasificación de la diabetes mellitus

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) (1) en el año 1997 y la Organización Mundial de la Salud (OMS) (5) en 1999, propusieron una serie de criterios diagnósticos para la DM. De igual manera se definieron unos criterios de estados intermedios entre la normalidad y la diabetes [glucemia basal alterada (GBA) e intolerancia a la glucosa (ITG)], que son considerados como factores de riesgo para el desarrollo de DM y de enfermedades cardiovasculares. Los criterios de estos estados intermedios hoy conocidos como "prediabetes", fueron posteriormente modificados por la ADA en el año 2003 (6) (Tabla 1).

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Para diagnosticar a una persona de DM podemos utilizar los siguientes métodos:

* **Glucemia basal en plasma venoso.** Es el método recomendado para el diagnóstico de diabetes y la realización de estudios poblacionales dada la facilidad de su realización, reproductibilidad y bajo coste. Se debe determinar después de un periodo de 8 horas de ayuno.

Tabla 1

Criterios diagnósticos de diabetes mellitus (6)

Estados de Hiperglucemia	Criterios ADA
Diabetes mellitus	1. Síntomas clásicos y glucemia al azar en plasma venoso ≥ 200 mg/dl. 2. Glucemia basal en plasma venoso ≥ 126 mg/dl'. 3. Glucemia en plasma venoso ≥ 200 mg/dl a las 2 horas de sobrecarga oral con 75 g de glucosa ¹ .
Glucemia basal alterada	Glucemia basal entre 100-125 mg/dl.
Intolerancia a la glucosa	Glucemia entre 140-199 mg/dl a las 2 horas del test de tolerancia oral con 75 g de glucosa.

*ADA: American Diabetes Association. ¹Deberá ser confirmado en un día distinto.

* **Test de tolerancia oral a la glucosa.** Consiste en la determinación de la glucemia en plasma venoso a las dos horas de una ingesta de 75 gramos de glucosa en adultos. El estadio de intolerancia a la glucosa, sólo puede ser diagnosticado con la realización de este test.

Se recomienda la utilización del test de tolerancia con el fin de descartar la presencia de diabetes o de intolerancia a la glucosa en personas con glucemias basales alteradas (100 a 125 mg/dl) en repetidas ocasiones, o bien si existe una fuerte sospecha de diabetes por la presencia de síntomas o complicaciones asociadas y glucemias basales normales (7).

Es necesario repetir el método diagnóstico en una ocasión diferente siempre que no existan glucemias superiores a 200 mg/dl junto a síntomas claros de la enfermedad (**Figura 2**).

CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES

La clasificación de la DM incluye cuatro clases de diabetes según la causa de la hiperglucemia y las situaciones fisiopatológicas que favorezcan estos defectos (**Tabla 2**):

* **Diabetes Mellitus tipo 1.** Se trata de un proceso en la mayor parte de los casos de origen autoinmune. Cursa con destrucción de la célula beta pancreática, que conduce habitualmente a un déficit absoluto de insulina. Representa entre el 5-10% del número total de diabetes. Es la forma de presentación más frecuente de la DM durante la infancia y la juventud.

La sospecha de DM tipo 1 se basa en la presentación aguda de síntomas como son la pérdida de peso, afectación general importante, cetosis e hiperglucemia.

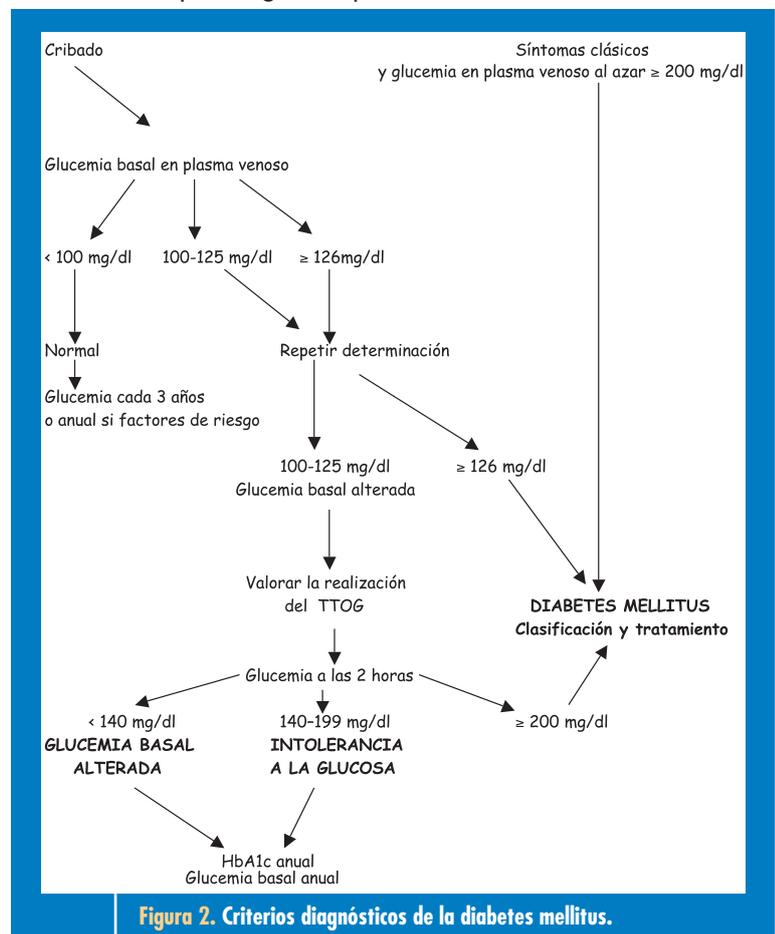


Figura 2. Criterios diagnósticos de la diabetes mellitus.

Tabla 2

Clasificación etiológica de la diabetes mellitus

1. Diabetes tipo 1.

- Inmunomediada.
- Idiopática.

2. Diabetes tipo 2.

3. Otros tipos específicos de diabetes

- Defectos genéticos de la función de las células beta.
 - Cromosoma 12, HNF-1 alfa (MODY 3)
 - Cromosoma 7, glucoquinasa (MODY 2)
 - Cromosoma 20, HNF-4 alfa (MODY 1)
 - Cromosoma 13, insulina promoter factor 1 (IPF-1. MODY 4)
 - Cromosoma 17, HNF-1 β (MODY 5)
 - Cromosoma 2, NeuroD1 (MODY 6)
 - DNA mitocondrial
 - Otros
- Defectos genéticos en la acción de la insulina.
 - Insulinorresistencia tipo A
 - Leprechaunismo
 - Síndrome de Rabson-Mendenhall
 - Diabetes lipoatrófica
 - Otros
- Enfermedades del páncreas exocrino.
 - Pancreatitis
 - Traumatismos/pancreatectomía
 - Neoplasia
 - Fibrosis quística
 - Hemocromatosis
 - Pancreopatía fibrocalculosa
 - Otros
- Endocrinopatías.
 - Acromegalia
 - Síndrome de Cushing
 - Glucagonoma
 - Feocromocitoma
 - Hipertiroidismo
 - Somatostatina
 - Hiperaldosteronismo (síndrome de Conn)
 - Otros
- Inducida por drogas o fármacos.
 - Vacor
 - Pentamidina
 - Ácido nicotínico
 - Glucocorticoides

Tabla 2

Clasificación etiológica de la diabetes mellitus (continuación)

- Hormona tiroidea
- Diazóxido
- Agonistas beta-adrenérgicos
- Tiazidas
- Dilantin
- Alfa-interferón
- Otros
- f) Infecciones.
 - Rubeola congénita
 - Citomegalovirus
 - Otras
- g) Formas raras de diabetes mediadas por procesos inmunes.
 - Síndrome de Stiff-man
 - Anticuerpos antirreceptores de insulina
 - Otras
- h) Otros síndromes genéticos ocasionalmente asociados con diabetes.
 - Síndrome de Down
 - Síndrome de Klinefelter
 - Síndrome de Turner
 - Síndrome de Wolfram
 - Ataxia de Friedreich
 - Corea de Huntington
 - Distrofia miotónica
 - Síndrome de Lawrence-Moon-Bield
 - Porfiria
 - Síndrome de Prader-Willi
 - Otros

4. Diabetes mellitus gestacional.

* **Diabetes Mellitus tipo 2.** Aparece como resultado de un defecto de la secreción de insulina en un ambiente de insulinoresistencia. Suele asociarse frecuentemente a obesidad (80-90%), que por otra parte también es causa de resistencia a la insulina de forma independiente. Representa aproximadamente el 90% de los casos de DM.

La DM tipo 2 se da en la mayoría de los casos en mayores de 30 años, curso de forma asintomática, siendo el único dato existente la hiperglucemia. En algunas ocasiones podemos encontrar síntomas como poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso o descubrirla por la presencia de alguna de sus complicaciones crónicas. En los ancianos la primera manifestación puede ser la situación hiperosmolar (**Tabla 3**).

Tabla 3

Características diferenciales de la diabetes mellitus tipo 1 y 2

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

* **Otros tipos específicos de diabetes.** Son debidos a otras causas como aquellas de origen genético que provocan defectos en células beta, o en la acción de la insulina. Otras son producidas por enfermedades del páncreas, endocrinopatías, infecciones congénitas, o son inducidas por drogas u otras sustancias químicas.

***Diabetes gestacional.** Se denomina de este modo a toda diabetes diagnosticada por primera vez durante el embarazo.

Puntos Clave

- La realización de una glucemia basal en plasma venoso es el método recomendado para realizar el diagnóstico de diabetes.
- La realización de un test de tolerancia oral a la glucosa estaría indicado en aquellas ocasiones en las que exista una fuerte sospecha de presencia de la enfermedad y glucemias basales no diagnósticas de DM, o en aquellos casos de personas con glucemias basales alteradas (100-125 mg/dl), para comprobar el diagnóstico de diabetes o la presencia de intolerancia a los hidratos de carbono.
- La DM tipo 2 aparece como consecuencia de la existencia de un aumento de la resistencia a la insulina y un déficit de la secreción pancreática de insulina. En la mayoría de las ocasiones se presenta de forma asintomática.

Objetivos de control en el paciente con DM tipo 2

En las personas con DM tipo 2 las complicaciones tanto 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.

Por lo tanto, si queremos establecer un buen control del paciente diabético debemos actuar no sólo sobre la hiperglucemia sino también sobre el resto de factores de riesgo cardiovascular (obesidad, hipertensión, dislipemia, tabaquismo), ya que estos suelen presentarse concomitantemente e interactúan entre ellos multiplicando el riesgo. Así lo reconocen las más importantes guías de práctica clínica, marcando objetivos de control para todos ellos (8) **(Tabla 4)**.

A pesar de las controversias surgidas por la reciente publicación de tres estudios publicados durante el año 2008 y principios del 2009, en los que no se demostró una reducción del riesgo cardiovascular (9,10), o incluso se encontró un incremento de la mortalidad con el control estricto de la glucemia en personas con diabetes tipo 2 (11), la ADA sigue recomendando unas cifras objetivo de hemoglobina glucosilada inferiores al 7%, ya que esta cifra ha demostrado reducir las complicaciones microvasculares y neuropáticas de las personas con diabetes. Metas inferiores al objetivo general <7%, pudieran ser sugeridas en pacientes que puedan lograrlas sin grandes hipoglucemias y otros efectos secundarios del tratamiento. Por el contrario metas menos estrictas pueden ser apro-

Tabla 4

Objetivos de buen control en el diabético (ADA 2009) (8)

Objetivos de control glucémico	
Hb A1c	< 7 %
Glucemia basal/preprandial	70 -130 mg/dl
Glucemia postprandial	< 180 mg/dl
Objetivos control lipídico	
cLDL	< 100 mg/dl
cHDL	> 50 mg/dl
Triglicéridos	< 150 mg/dl
Objetivos control presión arterial	
Presión arterial	< 130/80 mmHg
Cese del hábito tabáquico	

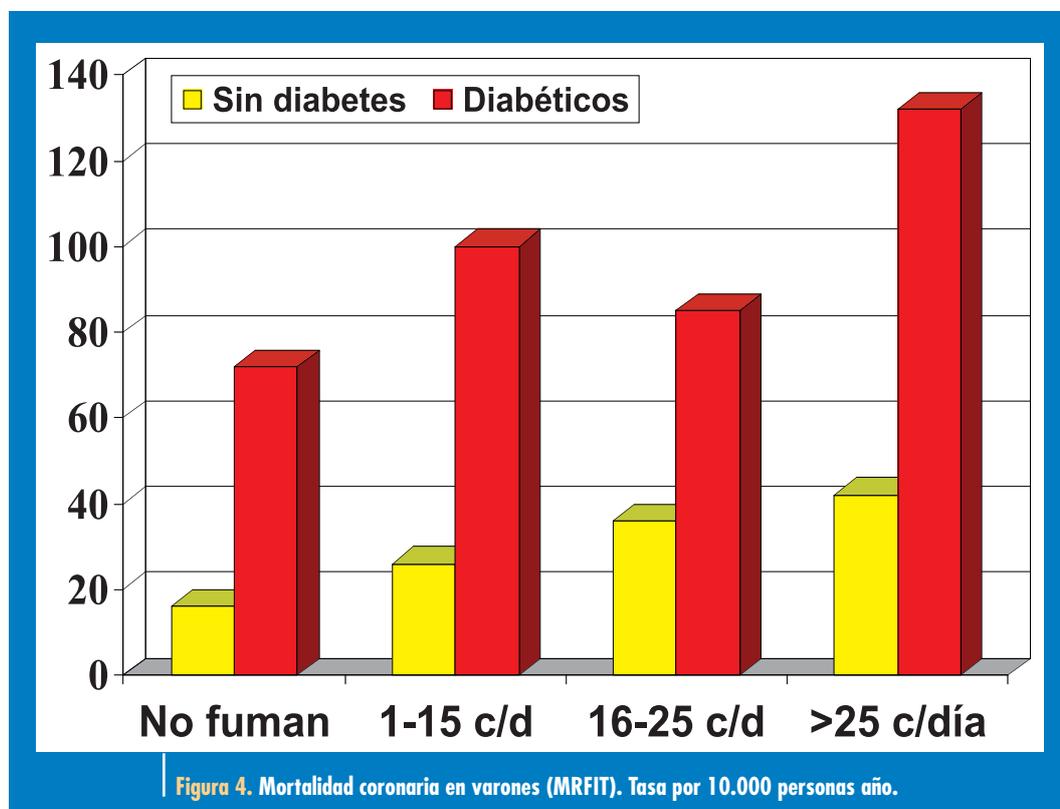
	Perfil de pacientes con DM2	Años	HbA1c entrada	HbA1c final		Muertes (%) Intensivo Estándar	Resultado control intensivo
			Estand	Intens			
ACCORD N=10251 	Ancianos ↑ RCV Evol DM>10a	3,5	8,1	7,5	6,4	5,0 4,0	↓ micro ↑ muertes (detenido) ≈ eventos CV
ADVANCE N=11140 	Ancianos ↑ RCV Evol DM>8 a	5	7,2	7,0	6,3	8,9 9,6	↓ micro ≈ eventos CV
VADT N=1791 	Ancianos ↑ RCV Promedio de DM=11,5 a 97% hombres	5,6	9,4	8,5	6,9	10 10	? micro ligero ↑ muerte CV ligera ↓ eventos CV

Figura 3. Eficacia del control glucémico intensivo sobre las complicaciones de la diabetes mellitus tipo 2 según alguno de los últimos estudios publicados.

piadas para pacientes con hipoglucemias severas, esperanza de vida limitada, complicaciones micro o macrovasculares avanzadas, o presencia de comorbilidades (12) **(Figura 3)**.

La hipertensión arterial y la dislipemia asociadas a la diabetes aumentan el riesgo cardiovascular (13,14). Así no es de extrañar que en las personas con diabetes las cifras consideradas objetivo (PA <130/80 mmHg) sean inferiores a las de la población no diabética. Igualmente deberemos tratar de alcanzar cifras objetivo respecto al colesterol total, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), y triglicéridos que figuran en la **Tabla 4** (8).

El tabaco aumenta el riesgo de padecer DM tipo 2, favorece la aparición o acelera la evolución de las complicaciones de esta enfermedad y aumenta la mortalidad de las personas con diabetes. El dejar de fumar se asocia con un descenso en todas las causas de mortalidad (15) y con el riesgo de presentar nuevos eventos cardiacos en individuos con y sin historia previa de enfermedad cardiovascular (16) **(Figura 4)**.



Puntos Clave

- Las personas con diabetes suelen presentar junto con la hiperglucemia, obesidad, hipertensión y dislipemia, que interactúan entre sí multiplicando el riesgo cardiovascular de estos pacientes.
- Las más importantes guías de práctica clínica marcan objetivos de control referidos a todos los factores de riesgo que habitualmente están presentes en las personas con diabetes. Esta conjunción de factores aumenta el riesgo de presentar complicaciones tanto macrovasculares como microvasculares.

Tratamiento de la hiperglucemia en la DM tipo 2

El tratamiento ideal de las personas con diabetes debe ir dirigido a lograr:

- Ausencia de síntomas relacionados con la diabetes.
- Prevención de las complicaciones agudas y crónicas tanto microvasculares como macrovasculares.
- Esperanza de vida igual a las personas sin diabetes.

El tratamiento debe ir encaminado a actuar sobre los mecanismos fisiopatológicos que producen este desorden metabólico y ha de ser un tratamiento precoz e intensivo, que no se centre únicamente en la hiperglucemia sino en el abordaje integral de todos los factores de riesgo presentes.

A continuación pasamos a exponer los principales elementos terapéuticos que podemos utilizar en el tratamiento de la hiperglucemia en las personas con diabetes:

PLAN DE ALIMENTACIÓN DEL PACIENTE DIABÉTICO

Los objetivos del tratamiento dietético en la diabetes, son lograr un peso adecuado, y conseguir el control glucémico y el control del resto de factores de riesgo cardiovascular, teniendo en cuenta las preferencias personales y culturales de cada una de las personas implicadas.

Si el diabético presenta sobrepeso u obesidad, las guías de práctica clínica recomiendan una reducción de peso gradual con el fin de lograr y mantener un peso deseable (IMC entre 19 y 25 Kg/m²). Pérdidas de peso entre el 5-10% del peso corporal son muy beneficiosas para disminuir las complicaciones de la diabetes (17).

Realizar cinco o seis comidas al día, comer frutas y verduras, evitar grasas saturadas y colesterol, incluir alimentos ricos en fibra, y en caso de tomar alcohol, hacerlo en pequeñas cantidades, serían las recomendaciones generales a realizar a la persona con diabetes (18).

EJERCICIO

Los programas de ejercicio físico han demostrado mejorar el control glucémico, reducir los factores de riesgo cardiovascular, contribuir a la pérdida de

peso y mejorar el bienestar general. Igualmente la realización de ejercicio físico ha demostrado prevenir la diabetes en personas de alto riesgo (8).

La realización de ejercicio físico aeróbico de forma continuada más de 120 minutos por semana, reduce el riesgo de enfermedad coronaria y cerebrovascular tanto en mujeres como en hombres (19,20).

En personas con diabetes tipo 2 se recomienda la realización de ejercicio físico regular y continuado, de intensidad moderada, aeróbico o anaeróbico, o preferiblemente una combinación de ambos, al menos 150 minutos por semana en tres o más sesiones realizadas en días alternos (7).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El objetivo principal del tratamiento con fármacos en la DM tipo 2 es la prevención de complicaciones.

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 (21,22), precisando iniciar el tratamiento con fármacos antidiabéticos orales (ADOs).

De manera general podemos afirmar que los ADOs están contraindicados en el embarazo y la lactancia donde la insulina es el fármaco de elección.

Los ADOs según su mecanismo de acción actúan sobre los diversos factores causantes de la hiperglucemia en la DM tipo 2. Unos intervienen sobre el déficit de secreción de insulina por agotamiento de la célula pancreática, otros actúan sobre la resistencia a la insulina, otros sobre la sobreproducción hepática de glucosa y unos más ejercen sus efectos reduciendo la velocidad de absorción de glucosa a nivel intestinal (**Figura 5**).

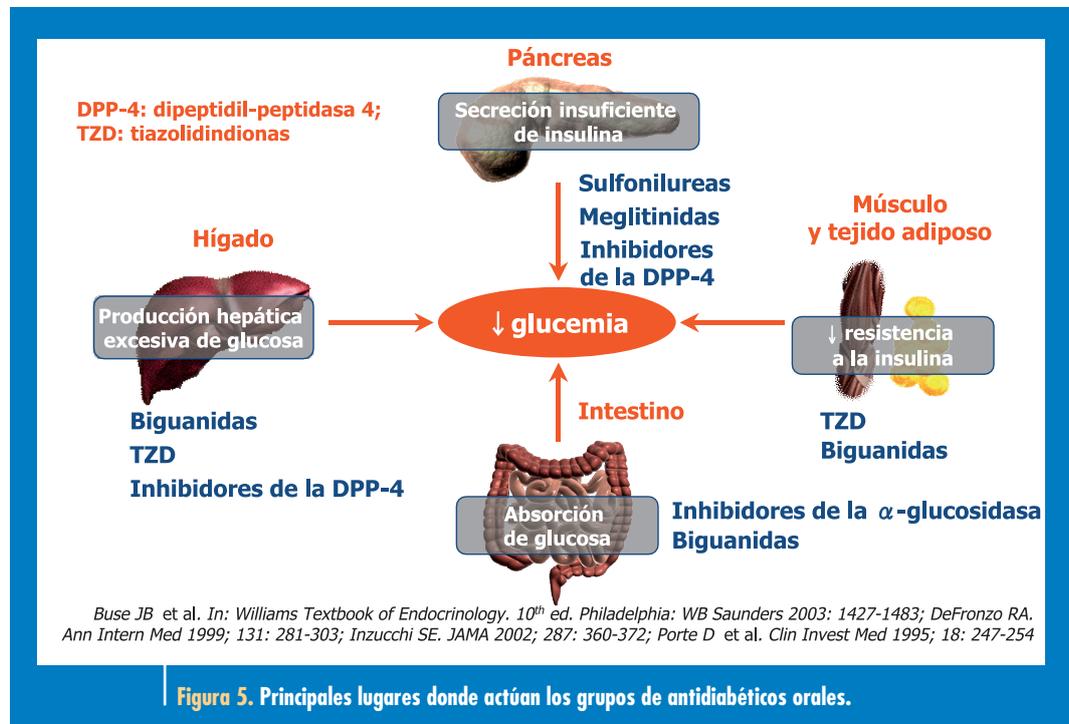
- Metformina

La metformina es el fármaco de elección para el inicio de la terapia farmacológica en personas con diabetes tipo 2.

Su principal efecto es disminuir la producción hepática de glucosa con lo que disminuye la glucemia en ayunas. Normalmente, la monoterapia con metformina reduce las concentraciones de HbA1c en ~1,5 puntos porcentuales.

La dosis efectiva del fármaco puede alcanzarse con dosis de 1.000-1.700 mg en dos dosis al día. Se han observado modestos beneficios cuando estas dosis se aumentan a 2.500 mg/día.

Se trata de un fármaco generalmente bien tolerado, siendo la mayoría de sus efectos secundarios gastrointestinales. Estos efectos secundarios pueden mini-



mizarse mediante el inicio con dosis bajas (500 mg-850 mg). La monoterapia con metformina no suele asociarse a hipoglucemias.

La disfunción renal se considera una contraindicación para el uso de metformina porque aumenta el riesgo de acidosis láctica. Aunque ésta es una complicación muy rara (menos de 1 caso por cada 100.000 pacientes tratados), es potencialmente mortal. En estudios recientes se ha propuesto que es un fármaco seguro a menos que la filtración glomerular estimada caiga por debajo de 30 ml/min.

Estaría contraindicado su uso en casos de patología aguda que impliquen riesgo de alteración de la función renal como: deshidratación, infección grave, shock, administración intravascular de productos de contraste yodados, y en casos de enfermedad aguda o crónica capaz de provocar una hipoxia tisular, como: insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock. Igualmente está contraindicada si la persona presenta insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo, se encuentra en periodo de lactancia o presenta cetoacidosis diabética.

El principal efecto no glucémico de la metformina es que produce estabilidad o incluso pequeñas pérdidas de peso, al contrario que otros muchos medicamentos hipoglucemiantes (23).

- Sulfonilureas

Las sulfonilureas estarían indicadas en monoterapia en caso de intolerancia a metformina. Podría valorarse su uso en pacientes sin sobrepeso, especial-

mente si se desea un rápido control glucémico por la presencia de síntomas y la insulina no está indicada o no es aceptada. Su uso en terapia combinada está avalado por numerosos estudios.

Las sulfonilureas reducen la glucemia al aumentar la secreción de insulina. En términos de eficacia, parecen ser similares a metformina, ya que reducen las concentraciones de HbA1c en ~1,5 puntos porcentuales.

Los beneficios de las sulfonilureas sobre la glucemia se consiguen casi plenamente con la mitad de las dosis máximas y, en general, deben evitarse las dosis más altas.

Su principal efecto secundario es la hipoglucemia, que puede ser prolongada. Los episodios de hipoglucemia grave se producen con mayor frecuencia en personas de edad avanzada. El uso de clorpropamida y glibenclamida se asocia a un riesgo sustancialmente mayor de hipoglucemia al que presentan otras sulfonilureas de segunda generación (gliclazida, glimepirida, glipizida), que son las de uso preferente. Las personas en tratamiento con sulfonilureas pueden presentar un aumento de peso de ~2 kg.

Las sulfonilureas se encuentran contraindicadas en DM tipo 1, coma y precoma diabético, embarazo, alergias a sulfamidas, e insuficiencia renal o hepática grave (23).

- Secretagogos de acción rápida. Glinidas

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.

Al igual que las sulfonilureas estimulan la secreción de insulina, provocan la liberación posprandial inmediata de insulina a través de un punto de actuación específico y distinto al de las sulfonilureas. Tienen una semivida plasmática más baja que las sulfonilureas y deben administrarse con mayor frecuencia.

La repaglinida reduce las concentraciones de HbA1c en ~1,5 puntos porcentuales. La nateglinida es menos eficaz que la repaglinida en cuanto a la reducción de la HbA1c, tanto en monoterapia como en terapia combinada.

El riesgo de aumento de peso es similar al de las sulfonilureas, pero la hipoglucemia es menos frecuente, al menos con nateglinida, que con algunas sulfonilureas. Su coste es superior al de las sulfonilureas.

Están contraindicadas en embarazo, lactancia y alteraciones graves de la función hepática. No se debe asociar repaglinida con gemfibrocilo por el riesgo aumentado de hipoglucemia severa (23).

- Inhibidores de alfa-glucosidasas

Actúan inhibiendo las alfa-glucosidasas intestinales retrasando la absorción de la glucosa procedente de los alimentos.

Reducen principalmente la hiperglucemia posprandial sin provocar hipoglucemia.

Son menos eficaces en la reducción de la glucemia que la metformina o las sulfonilureas, ya que bajan las concentraciones de HbA1c en ~0,5-0,8 puntos porcentuales.

Las personas en tratamiento con alfa-glucosidasas presentan un aumento en la producción de gases y síntomas gastrointestinales. En los estudios clínicos, entre el 25-45% de los participantes tuvo que interrumpir el uso de inhibidores de las alfa-glucosidasas como consecuencia de este efecto secundario (23).

- Glitazonas. Tiazolidinedionas

Estarían 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.

Son fármacos moduladores del receptor γ activado por el proliferador de los peroxisomas. Mejoran la sensibilidad muscular, lipídica y hepática a la insulina exógena y endógena.

El efecto sobre el control glucémico es más tardío pero parece ser de mayor duración que con el resto de ADOs.

Están contraindicadas en caso de insuficiencia cardiaca o hepatopatía. Se pueden utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave. Se deben usar con precaución en combinación con insulina.

Los acontecimientos adversos más frecuentes de las glitazonas son el aumento de peso y la retención de líquidos con edema periférico, y un incremento de dos veces en la incidencia de insuficiencia cardiaca congestiva. En algún metaanálisis se ha propuesto un incremento relativo del 30-40% en el riesgo de infarto de miocardio con rosiglitazona, aunque estos datos no son concluyentes (23).

- Inhibidores de la dipeptidil peptidasa cuatro

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 (DPP-4).

Los inhibidores de la DPP-4 aumentan la secreción de insulina mediada por glucosa y suprimen la secreción de glucagón con lo que reducen la producción hepática de glucosa. Igualmente intervienen enlenteciendo el vaciado gástrico y aumentando la sensación de saciedad.

Tal y como hemos dicho anteriormente su actuación depende de los niveles de glucosa por lo que al no ejercer sus efectos con glucemia baja, no producen hipoglucemias o lo hacen raramente.

Reducen la HbA1c 0,5-0,8%, son neutros en el peso y generalmente son bien tolerados. Se utilizan en terapia combinada con metformina, glitazonas o sulfonilureas (con estas últimas cuando la metformina esté contraindicada o no se tolere). No está indicado su uso en monoterapia y pueden utilizarse tanto en terapia doble como en triple terapia.

Como efectos secundarios, se han descrito infecciones urinarias y de vías respiratorias altas (23).

Insulina

Se trata del fármaco más antiguo de los disponibles en la actualidad para el tratamiento de la hiperglucemia, lo que le convierte en el fármaco con mayor experiencia clínica de los comentados en esta actualización. También es el fármaco más eficaz para el control de la diabetes. Cuando se utiliza a las dosis adecuadas, puede disminuir el nivel de HbA1c hasta el objetivo terapéutico o niveles muy próximos al mismo.

A diferencia de otros fármacos, la insulina no tiene una dosis máxima a partir de la cual no se produzca su efecto terapéutico.

El uso de insulina en la diabetes tipo 2 no suele ser necesario de inicio, aunque puede utilizarse de forma transitoria en aquellas personas en las que se precise una estabilización inicial de la enfermedad, como son pacientes con sintomatología importante o niveles de glucosa muy elevados.

Es posible que en personas con diabetes tipo 2 sean necesarias dosis relativamente altas de insulina (≥ 1 unidad/Kg) para superar la resistencia a la insulina y reducir la HbA1c a su objetivo.

El inicio del tratamiento con insulina en la diabetes tipo 2 suele realizarse con las de acción intermedia o prolongada, administradas una vez al día y en combinación con antidiabéticos orales. Posteriormente puede ser necesaria la administración de insulinas de acción rápida para controlar las hiperglucemias posprandiales.

Sus principales inconvenientes serían su forma de administración, la presencia de hipoglucemias (en diabetes tipo 2 las hipoglucemias se asocian menos frecuentemente que en el caso de diabetes tipo 1) y el aumento de peso (aproximadamente de 2 a 4 kg) (23).

Agonistas del péptido 1 similar al glucagón

El exendin 4 (exenatide) es un fármaco homólogo al GLP 1 pero con una vida plasmática más prolongada, con lo que aumenta la secreción de insulina y disminuye la secreción de glucagón.

Se administra dos veces al día mediante inyección subcutánea y reduce la HbA1c aproximadamente entre 0,5 y 1 punto, principalmente mediante la reducción de la glucemia posprandial.

No se asocia a hipoglucemia pero causa molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos o diarrea) con frecuencia, aunque van desapareciendo con el paso del tiempo. Se asocia a una pérdida de peso de 2 a 3 kg en 6 meses (23).

Agonistas de la amilina

El pramlintide es un análogo sintético de la hormona amilina producida por las células beta pancreáticas.

Se administra por vía subcutánea antes de las comidas y ralentiza el vaciado gástrico. Inhibe la secreción de glucagón de forma dependiente de glucosa y especialmente disminuye la glucemia posprandial.

Desciende entre un 0,5-0,7% la HbA1c.

Los principales efectos secundarios son gastrointestinales (náuseas). Produce una pérdida de peso de 1 a 1,5 Kg en 6 meses (23) **(Tabla 5)**.

INICIO Y SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERGLUCEMIA EN LA DM TIPO 2

La educación sanitaria de las personas con diabetes es fundamental para lograr los objetivos marcados y evitar complicaciones.

Excepto en aquellas ocasiones en que el paciente presente glucemias muy altas o síntomas importantes, el comienzo del tratamiento en las personas con diabetes tipo 2 ha de ser en monoterapia con metformina.

En la mayoría de las ocasiones, la naturaleza progresiva de la enfermedad hará necesario con el paso del tiempo, instaurar un tratamiento combinado con la finalidad de mantener cifras objetivo.

En caso de no obtener cifras objetivo en un periodo razonable (3 meses) deberíamos intensificar el tratamiento

Existen diversos algoritmos terapéuticos a utilizar en las personas con diabetes tipo 2. En esta revisión hemos querido que figuren los algoritmos de tratamiento elaborados conjuntamente por la Asociación Americana de Diabetes/Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes **(Figura 6)** (23), y el elaborado por la Asociación Canadiense de Diabetes **(Figura 7)** (24).

Tabla 5

Resumen de intervenciones hipoglucemiantes

Intervención	Descenso esperado de la A1C con monoterapia (%)	Ventajas	Desventajas
Intervenciones en el estilo de vida para perder peso y aumentar la actividad	1,0-2,0	Amplios beneficios	Insuficiente para la mayoría en el primer año
Metformina	1,0-2,0	Neutro para el peso	Efectos secundarios GI, contraindicado en insuficiencia renal
Insulina	1,5-3,5	Sin límite de dosis, rápidamente eficaz, mejoría del perfil lipídico	Una a cuatro inyecciones al día, monitorización, aumento de peso, hipoglucemia, los análogos son caros
Sulfonilurea	1,0-2,0	Rápidamente eficaz	Aumento de peso, hipoglucemia (especialmente con glibenclamida o clorpropamida)
TZD	0,5-1,4	Mejoría del perfil lipídico (pioglitazona), descenso potencial de los IM (pioglitazona)	Retención de líquidos, ICC, aumento de peso, fracturas óseas, caro, incremento potencial en IM (rosiglitazona)
Agonista del GLP-1	0,5-1,0	Pérdida de peso	Dos inyecciones al día, efectos secundarios GI frecuentes, seguridad a largo plazo no establecida, caro
Inhibidor de la α -glucosidasa	0,5-0,8	Neutro para el peso	Efectos secundarios GI frecuentes, administración tres veces al día, caro
Glinida	0,5-1,5°	Rápidamente eficaz	Aumento de peso, administración tres veces al día, hipoglucemia, caro
Pramlintida	0,5-1,0	Pérdida de peso	Tres inyecciones al día, efectos secundarios GI frecuentes, seguridad a largo plazo no establecida, caro
Inhibidor de DPP-4	0,5-0,8	Neutro para el peso	Seguridad a largo plazo no establecida, caro

Modificado de Nathan DM, et al. Diabetes Care 2009;32:1-11.

Repaglinida es más eficaz reduciendo la A1C que nateglinida.

ICC, insuficiencia cardiaca congestiva; GI, gastrointestinal; IM, infarto de miocardio.

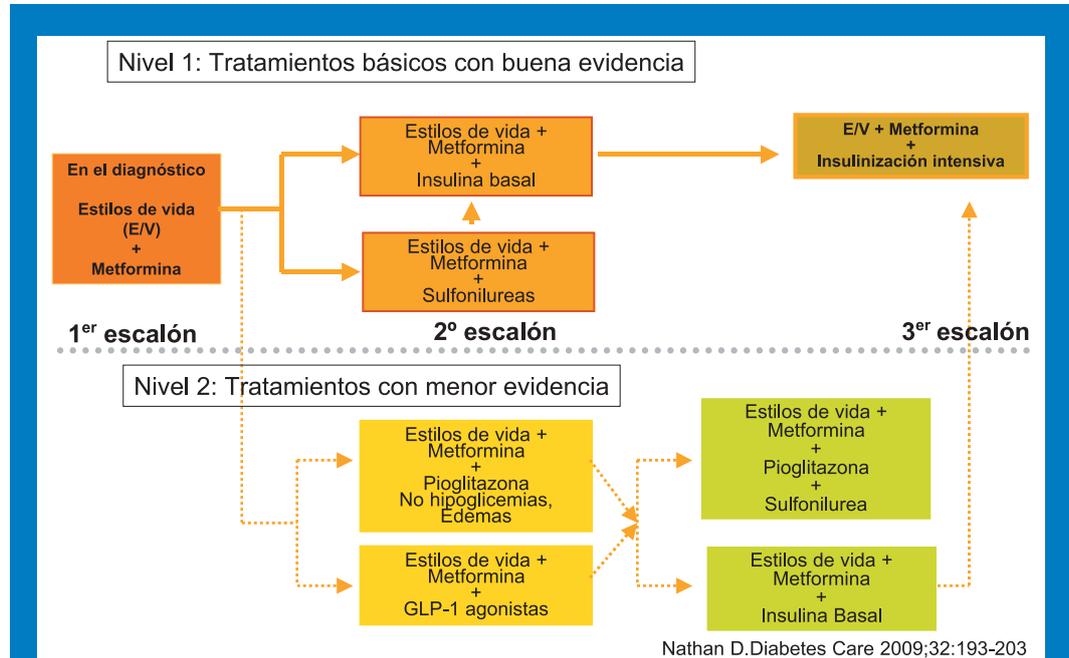


Figura 6. Algoritmo de tratamiento para el control metabólico de la diabetes tipo 2 de la ADA/EASD (23).

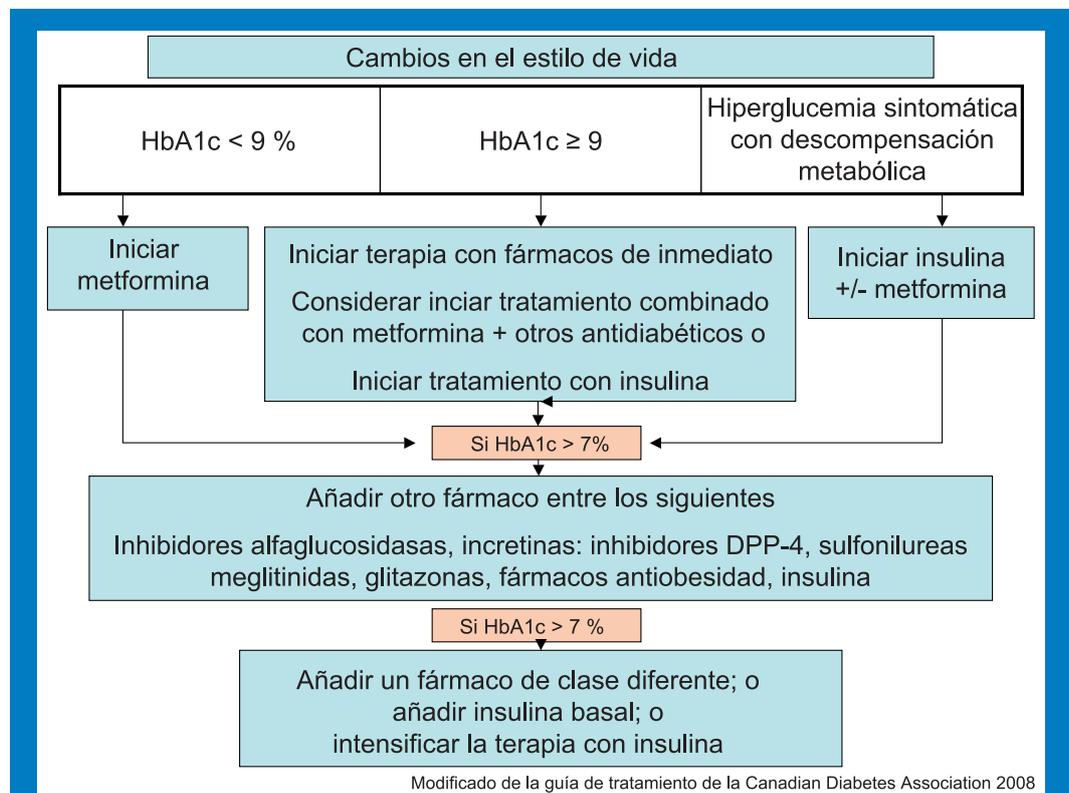


Figura 7. Algoritmo de tratamiento para el control metabólico de la diabetes tipo 2 de la Asociación Canadiense de Diabetes (24).

Puntos Clave

- El tratamiento ideal de las personas con diabetes debe ir dirigido a lograr la ausencia de síntomas relacionados con la diabetes, prevenir las complicaciones agudas y crónicas tanto microvasculares como macrovasculares, y lograr que las personas con diabetes tengan una esperanza de vida igual a las personas sin diabetes
- El tratamiento de la diabetes tipo 2 debe ser precoz e intensivo. Se entiende por terapia precoz e intensiva, aquella de instauración temprana con la que se logra alcanzar los objetivos marcados por las principales guías de práctica clínica, y en la que los cambios terapéuticos necesarios (medias higiénico-dietéticas, fármacos en monoterapia, en terapia combinada, o terapia con insulina), se realizan con la suficiente agilidad para no tener cifras alejadas de dichos objetivos durante largos periodos de tiempo.
- En la mayoría de las ocasiones, y dada la naturaleza de la enfermedad, es necesario emplear terapia combinada para obtener las cifras objetivos marcadas.
- La educación sanitaria, la alimentación adecuada y la realización de ejercicio físico, son aspectos fundamentales en el tratamiento de las personas con diabetes tipo 2.
- Disponemos de diversos fármacos para el manejo de la hiperglucemia en las personas con diabetes. La elección de cada uno de ellos debe hacerse después de valorar las distintas características de los mismos y las necesidades del paciente.

Prevención de la enfermedad

Diversos estudios han demostrado en pacientes con alto riesgo que diversas intervenciones pueden disminuir el riesgo de presentar diabetes. Estas intervenciones incluyen modificaciones en el estilo de vida, y uso de fármacos como metformina, acarbosa, orlistat y rosiglitazona [de todos ellos, sólo la metformina es recomendada por la ADA en personas con muy alto riesgo de presentar diabetes (personas con intolerancia a la glucosa y glucemia basal alterada, y al menos algún otro factor de riesgo)].

En personas que presentan sobrepeso e ITG o GBA, la intervención intensiva sobre estilos de vida con el propósito de reducir el peso, una alimentación saludable y la realización de actividad física, reducen en más de la mitad de los casos la progresión de la diabetes. Esta actuación preventiva tiene un coste social aceptable y debe ponerse en marcha en la Asistencia Primaria de Salud, ya que no suponen la exposición a medicamentos ni a sus efectos adversos (25). Las intervenciones sobre el estilo de vida han demostrado ser la medida más efectiva para reducir la progresión a diabetes en un 58% en tres años, mientras que el uso preventivo de la metformina evitó esta progresión sólo en un 31% (26).

El pasado año 2008 se ha publicado una revisión sistemática de 17 ensayos clínicos, con metaanálisis posterior, en el que se reafirma la efectividad de la modificación de los estilos de vida y de las intervenciones farmacológicas (metformina, acarbosa, glipizida, troglitazona) en la prevención o el retraso en el inicio de la DM2 en personas con ITG; aunque hay que señalar, una vez más, que el uso de fármacos no mejora los resultados de las intervenciones higiénico-dietéticas, pueden producir efectos secundarios, y su uso es menos coste-efectivo (27).

Puntos Clave

- En personas que presentan sobrepeso e ITG o GBA, la intervención intensiva sobre estilos de vida con el propósito de reducir el peso, una alimentación saludable y la realización de actividad física, reducen en más de la mitad de los casos la progresión a diabetes.
- El uso de fármacos para prevenir o retrasar la aparición de diabetes mellitus tipo 2, no mejora los resultados de las intervenciones higiénico dietéticas, pueden dar lugar a efectos secundarios y son un método menos coste-efectivo que las intervenciones sobre el estilo de vida.

Bibliografía

- (1) The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183-97
- (2) Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53
- (3) Estrategia en diabetes del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de publicaciones 2007.
- (4) Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según causa de muerte 2006. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?type=pcaxis&path=/t15/p417/a2006/10/&file=01003.px>
- (5) World Health Organization. Definition, Diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization 1999.
- (6) The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-7.
- (7) 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. Disponible en: http://www.guiasalud.es/egpc/diabetes/completa/documentos/081021_Diabetes_version_completa.pdf
- (8) American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes- 2009. *Diabetes Care* 2009;32(suppl 1):s13-s61.
- (9) ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward N, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
- (10) Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
- (11) Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Golf DC, Bigger JT, Buse JB, et al. Action to control cardiovascular risk in diabetes study group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
- (12) Skyler HS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, et al. Intensive glycaemic control and the prevention of cardiovascular events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes trials. A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009;32: 187-92.
- (13) Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
- (14) Executive Summary of The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- (15) Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14,5 year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142:233-9.
- (16) Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, et al. Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC study. *Am J Epidemiol* 2005;161:170-9.
- (17) IDF Clinical Guidelines Task Force. Guía global para la diabetes tipo 2. Bruselas: Federación Internacional de Diabetes; 2006.

(18) Tengo diabetes tipo 2: ¿qué puedo hacer? Guía de colaboración entre profesionales sanitarios y personas con diabetes. Federación de Diabéticos Españoles. 2008.

(19) Hu FB, Stampfer MJ, Solomon C, Liu S, Golditz GA, Speizer FE, et al. Physical activity and risk for cardiovascular events to diabetic women. *Ann Intern Med* 2001;134:96-105.

(20) Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Hu FB. Physical activity in relation to cardiovascular disease and total mortality among men with type 2 diabetes. *Circulation* 2003;107:2435-9.

(21) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.

(22) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.

(23) Nathan DM, Bose JB, Davison MB, Ferranini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1-11.

(24) Canadian Diabetes Association. 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 2008;32 (suppl 1):s1-s201.

(25) Yamaoka K, Tango T. Efficacy of lifestyle education to prevent type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2005;28:2780-6.

(26) Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.

(27) Gillies CL, Lambert PC, Abrams KR. Different strategies for screening and prevention of type 2 diabetes in adults: cost effectiveness analysis. *BMJ* 2008;336:1180-5.

Webs de interés

www.fedesp.es

www.sediabetes.org

www.diabetes.ca

www.easd.org

www.care.diabetesjournals.org

www.fundaciondiabetes.org

www.revistadiabetes.com

www.diabetes.org