

avances en

DIABETOLOGIA

sociedad española de diabetes

volumen 21 suplemento 1
octubre 2005

sumario



«DOCUMENTO 2005 DE CONSENSO ENTRE VARIAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS SOBRE PAUTAS DE MANEJO DEL PACIENTE DIABÉTICO TIPO 2 EN ESPAÑA»

Prólogo

Documento de Consenso en diabetes tipo 2: algo necesario 5

Originales

Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2 7

Abordaje diagnóstico 11

Abordaje del control glucémico 20

Abordaje de otros factores de riesgo cardiovascular 34

Abordaje educacional y otros aspectos del manejo de la diabetes 45

Avances en Diabetología

ÓRGANO DE EXPRESIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

Vol. 21 Supl. 1

Octubre 2005

DIRECTOR

Dr. Francisco Javier Ampudia-Blasco, Valencia

REDACTOR JEFE

Dr. Juan Girbés Borrás, Valencia

SECRETARIA DE REDACCIÓN

Dra. Pilar Martín Vaquero, Madrid

EDITOR ASOCIADO CON IBEROAMÉRICA

Dr. Rubén de Marco, Argentina

COMITÉ EDITORIAL

Dr. Domingo Acosta Delgado, Sevilla
Dr. Ignacio Conget Donlo, Barcelona
Dr. Elías Delgado Álvarez, Oviedo
Dr. José Manuel Fernández-Real, Girona
Dr. Enrique Roche Collado, Alicante
Dr. J. Francisco Merino Torres, Valencia
Dr. Eduard Montanya Mias, Barcelona
Dr. Pedro de Pablos Velasco, Las Palmas de Gran Canaria
Dr. Antonio L. Cuesta Muñoz, Málaga
Dr. Antonio Pérez Pérez, Barcelona
Dr. Luís Castaño González, Bilbao

COMITÉ ASESOR

Dr. Rafael Carmena Rodríguez, Valencia
Dr. Alberto de Leiva Hidalgo, Barcelona
Dr. Santiago Durán García, Sevilla
Dr. Eduardo Faure Nogueras, Zaragoza
Dr. Ramon Gomis de Barbara, Barcelona
Dr. L.F. Pallardo Sánchez, Madrid
Dr. José Antonio Vázquez García, Bilbao

COLABORADORES/REVISORES

Dr. F. Javier Acha Pérez, Zaragoza
Dra. Sharon Azriel Mira, Madrid
Dra. Raquel Barrio Castellanos, Madrid
Dra. Roser Casamitjana Abellá, Barcelona
Dr. Hermenegildo de la Calle Blasco, Madrid
Dra. Isabel Esteva de Antonio, Málaga
Dra. Isabel Fernández Fernández, Sevilla
Dr. Albert Goday Arno, Barcelona
Dr. Ignacio Goicolea Opacua, Bilbao
Dr. Luis Alberto Gómez Gómez, Mallorca
Dr. Fernando Gómez Peralta, Pamplona
Dr. José Miguel González Clemente, Barcelona
Dr. Antonio Hernández Mijares, Valencia
Dra. María Reyes Luna Cano, Vigo
Dr. José Antonio Mato Mato, Orense
Dr. Didac Mauricio Puente, Barcelona
Dra. M^a del Pino Navarro Téllez, Alicante
Dra. Anna María Novials Sardá, Barcelona
Dr. Gonzalo Piédrola Maroto, Granada
Dr. José María Pou Torelló, Barcelona
Dr. Pablo Vidal-Ríos Vázquez, A Coruña

JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

Presidente

Ramon Gomis de Barbara

Vicepresidente 1º

Mirentxu Oyarzabal Irigoyen

Vicepresidente 2º

Adela Rovira Loscos

Secretaria

Sharon Azriel Mira

Vicesecretario

Juan Emilio Feliu Albiñana

Tesorero

Antonio Luis Cuesta Muñoz

Vocales

Francisco Merino Torres

Anna Chico Ballesteros

José Antonio Mato Mato

Alfonso López Alba

Josep Franch Nadal

Internet: <http://www.sediabetes.org>



C/ Arboleda, 1
28220 Majadahonda (Madrid)
Tel. 91 636 29 30 - Fax 91 636 29 31
erg@ergon.es <http://www.ergon.es>

Publicación trimestral
Depósito Legal: M-17915-1988
ISSN: 1134-3230
Impreso en papel libre de ácido

© Copyright 2005
Sociedad Española de Diabetes
Ergon

Avances en Diabetología

ÓRGANO DE EXPRESIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

Vol. 21 Supl. 1

Octubre 2005

S U M A R I O

DOCUMENTO 2005 DE CONSENSO ENTRE VARIAS SOCIEDADES CIENTIFICAS SOBRE PAUTAS DE MANEJO DEL PACIENTE DIABÉTICO TIPO 2 EN ESPAÑA*

Prólogo	Documento de Consenso en diabetes tipo 2: algo necesario <i>R. Gomis de Barbara</i>	5
Originales	Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2	7
	Abordaje diagnóstico	11
	Abordaje del control glucémico	20
	Abordaje de otros factores de riesgo cardiovascular	34
	Abordaje educacional y otros aspectos del manejo de la diabetes	45

*Grupo para el Estudio de la Diabetes en Atención Primaria (Gedaps), Sociedad Española de Cardiología (SEC), Sociedad Española de Diabetes (SED), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Documento de Consenso elaborado a propuesta de la SED

Coordinador del proyecto: *Ramon Gomis de Barbara* (SED)

Comité de Expertos: *Josep Franch Nadal* (Gedaps), *Javier García Soidán* (Gedaps), *Manel Mata Cases* (Gedaps), *Joaquín Aznar Costa* (SEC), *Vivencio Barrios Alonso* (SEC), *Olga González Albarrán* (SED), *Adela Rovira Loscos* (SED), *Juan Francisco Merino Torres* (SED), *Pedro Conthe Gutiérrez* (SEMI), *Manuel Serrano Ríos* (SEMI)

Avances en Diabetología

ÓRGANO DE EXPRESIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

Vol. 21 Supl. 1

October 2005

S U M M A R Y

CONSENSUS DOCUMENT 2005 OF SPANISH SCIENTIFIC SOCIETIES ON GUIDELINES ON MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETIC PATIENT IN SPAIN*

Prologue	A new consensus document in type 2 diabetes: something really necessary <i>R. Gomis de Barbara</i>	5
Originals	Epidemiology in type 2 diabetes mellitus	7
	Focusing on diagnosis	11
	Focusing on glycemic control	20
	Focusing on other cardiovascular risk factors	34
	Focusing on educational and other aspects relating treatment of diabetes	45

*Grupo para el Estudio de la Diabetes en Atención Primaria (Gedaps), Sociedad Española de Cardiología (SEC), Sociedad Española de Diabetes (SED), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Consensus Document elaborated on request from the SED

Project coordinator: *Ramon Gomis de Barbara* (SED)

Expert committee: *Josep Franch Nadal* (Gedaps), *Javier García Soidán* (Gedaps), *Manel Mata Cases* (Gedaps), *Joaquín Aznar Costa* (SEC), *Vivencio Barrios Alonso* (SEC), *Olga González Albarrán* (SED), *Adela Rovira Loscos* (SED), *Juan Francisco Merino Torres* (SED), *Pedro Conthe Gutiérrez* (SEMI), *Manuel Serrano Ríos* (SEMI)

Documento de Consenso en diabetes tipo 2: algo necesario

El tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) constituye un reto para todos los profesionales responsables del manejo de estos pacientes. Aunque múltiples sociedades científicas y grupos de expertos han elaborado diversos documentos de consenso con recomendaciones diagnósticas, terapéuticas y de seguimiento, sin embargo en pocos casos éstos han sido el resultado del trabajo de grupos multidisciplinarios, que integren a los diversos especialistas que tratan a estos pacientes.

El presente documento de consenso refleja las conclusiones y directrices de un grupo de trabajo multidisciplinar de expertos en diabetes comprometidos en la mejora del tratamiento de los pacientes con DM2. Esta iniciativa pretende proporcionar a los profesionales sanitarios un instrumento de ayuda para llevar un mayor número de pacientes a los objetivos del tratamiento recomendados.

Dicho grupo está formado por representantes de diversas Sociedades Científicas Españolas implicadas en el manejo de esta enfermedad: Sociedad Española de Diabetes, Sociedad Española de Cardiología, Sociedad Española de Medicina Interna y Grupo de Estudio de Diabetes en Atención Primaria de Salud. Estos representantes fueron elegidos por los presidentes o coordinadores de dichas Sociedades. A través de reuniones periódicas, se ha consensuado un documento guía, sencillo y práctico que recoge los puntos clave para el manejo de la DM2, en concordancia con las recomendaciones de las más prestigiosas Sociedades Científicas Internacionales. En este documento se ha alcanzado un acuerdo también sobre aquellos puntos más conflictivos, lo cual debe facilitar la aplicación práctica en la clínica de los conocimientos científicos más actuales relativos a la enfermedad.

En este consenso se abordan las dificultades para un tratamiento eficaz de la diabetes, la importancia del control

intensivo de la glucosa para retrasar la progresión de la enfermedad y sus complicaciones, la definición del mal control metabólico y las discrepancias entre las directrices de tratamiento y la práctica terapéutica. Han sido objeto de análisis especialmente intenso algunos aspectos del máximo interés como la identificación de las poblaciones en mayor riesgo o la necesidad de un tratamiento más temprano y agresivo para normalizar la glucemia en fases más tempranas de la enfermedad modificando el actual esquema terapéutico. Además, se ha intentado dar al contenido un formato atractivo y de fácil uso, incluyendo resúmenes de cada uno de los capítulos, algoritmos, diagramas y cuadros orientados a facilitar la toma de decisiones y la bibliografía clave estructurada por capítulos.

Por otra parte, el presente documento incluye también, como no podía ser de otra manera, recomendaciones relativas a la necesidad de un abordaje multi-disciplinar y global de la enfermedad, reconociendo el papel fundamental del propio paciente diabético y, por lo tanto, recogiendo la importancia de la Educación Diabetológica necesaria para una mayor independencia e implicación de nuestros pacientes con diabetes.

Espero que este documento de consenso sea un importante instrumento de ayuda en la toma de decisiones, de amplia difusión, y que ponga en las manos de todos los profesionales que se enfrentan día a día con el reto del tratamiento de la diabetes los conocimientos más novedosos para alcanzar el tratamiento más adecuado de los pacientes con DM2.

Dr. Ramon Gomis de Barbara

Presidente de la Sociedad Española de Diabetes.

Coordinador del Documento de Consenso

ACRÓNIMOS DEL CONSENSO

ADA, American Diabetes Association

CGEI, captación de glucosa estimulada por insulina

DM, diabetes mellitus

DM1, diabetes mellitus tipo 1

DM2, diabetes mellitus tipo 2

GA, glucemia en ayunas

IDF, International Diabetes Federation

IMC, índice de masa corporal

OMS, Organización Mundial de la Salud

PAS, presión arterial sistólica

TAG, tolerancia anormal a la glucosa

TTOG, test de tolerancia oral a la glucosa

Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2

La prevalencia de diabetes mellitus (DM) no es homogénea en distintas localizaciones geográficas. En muchas zonas del mundo la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tiene proporciones epidémicas. Los grupos conocidos con mayor prevalencia son los indios Pima (Arizona) y la población de Nauru (Oceanía), donde la enfermedad afecta a más del 20% de sus habitantes (tasas ajustadas a la población mundial). No obstante, otras poblaciones, incluso en nuestro medio, también tienen elevadas tasas de la enfermedad. En general, las poblaciones más afectadas son aquellas en las que se ha cambiado bruscamente del estilo de vida tradicional hacia un estilo de vida occidental, o bien se han industrializado rápidamente. El paradigma son diversos países asiáticos, de Oceanía o ciertas reservas indias de Norteamérica, en los que, además, la edad media de presentación es mucho más temprana. Resulta ya evidente que la DM2 es una de las epidemias del siglo XXI.

Entre las posibles causas que explican la variabilidad encontrada en la prevalencia de la DM se citan la longevidad, historia familiar, raza, urbanización, migración, obesidad, dieta, actividad física y la nutrición fetal/neonatal. La incidencia de DM2 alcanza un máximo en los grupos de edad más avanzada. Por ello, en poblaciones con corta esperanza de vida la prevalencia puede parecer falsamente baja. Existe una predisposición racial a la DM2, con algunas etnias relativamente protegidas como las melanesias. Ello se constata cuando se comparan diferentes razas del mismo país. Existe también un componente genético en todos los grupos raciales. En consecuencia, tener un familiar de primer grado con DM2 confiere hasta un 40% de riesgo, mientras que en gemelos idénticos la concordancia para la DM2 es casi del 100%, mucho mayor que para la diabetes mellitus tipo 1 (DM1). La vida en un hábitat urbano dobla el riesgo de padecer DM2 en la mayoría de los estudios. La obesidad es, probablemente, el factor de riesgo más conocido junto

al envejecimiento. En conjunto, la incidencia anual de DM2 en estudios europeos publicados varía entre 1,2 y 4,1 casos/1.000 personas. La edad, la existencia previa de tolerancia anormal a la glucosa (TAG), la glucosa basal, la existencia de antecedentes familiares de diabetes y la obesidad, aumentan la incidencia de la enfermedad.

En los últimos 20 años se han realizado diferentes estudios sobre la prevalencia total de diabetes (conocida y no conocida) en nuestro país (Tabla I). Debe tenerse en cuenta que los primeros estudios que aplican los nuevos criterios diagnósticos de diabetes (glucemia basal ≥ 126 mg/dl, véase la sección correspondiente) datan del año 2000, por lo que la mayoría de los estudios disponibles utilizaron los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) basados en glucemia basal (≥ 140 mg/dl) y en test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG; glucemia a las 2 horas de sobrecarga oral ≥ 200 mg/dl).

En el estudio de la provincia de León se estudió una muestra aleatoria de 572 individuos mayores de 18 años mediante un cuestionario sobre toma de fármacos hipoglucemiantes, glucemia basal capilar y TTOG utilizando los criterios de la OMS de 1985. La prevalencia total de diabetes fue del 5,6% (intervalo de confianza [IC] al 95%, 3,7-7,5%), siendo la de diabetes conocida del 3,9% (IC al 95%, 2,3-5,5%) y la de diabetes no conocida del 1,7% (IC al 95%, 0,7-2,9%), con una relación diabetes conocida: ignorada de 2,2:1. Los factores de riesgo asociados a diabetes fueron la edad, la historia familiar de diabetes y la obesidad.

En Andalucía, dentro de un estudio sobre los factores de riesgo cardiovascular, la prevalencia de DM entre una muestra de 2.028 adultos de 18 a 60 años estudiados mediante encuesta y glucemia basal fue del 4,8%.

En Lejona (Vizcaya), en un estudio transversal aleatorizado poblacional a partir de una muestra de 862 habitantes mayores de 30 años, la prevalencia observada de DM2

TABLA I. Estudios de prevalencia de diabetes mellitus en diversas zonas geográficas españolas

<i>Estudio/ Referencia</i>	<i>Zona geográfica</i>	<i>Edad (años)</i>	<i>Muestra</i>	<i>Criterios- prevalencia de DM/TAG</i>	<i>Ratio conocida/ no conocida-Factores de riesgo</i>
Franch Nadal y cols. 1992	León	> 18	572	OMS 1985: 5,6%/10,3%	3.9/1.7 – Edad, obesidad, antec. familiares
Estudio DRECA. 1992	Andalucía	18-60	2028	OMS 1985: 4,8%/--	--
Bayo y cols. 1993	Lejona (Euskadi)	> 30	862	OMS 1985: 6,4%/10,4%	2.8/3.6 – Edad, IMC, TAs
Vila y cols. 1994	Cerdaña (Cataluña)	> 6	492	OMS 1985: 5,5%/--	4.3/1.2
Muñiz y cols. 1995	Galicia	40-69	1275	OMS 1985: 7,5%*/--	-- - Edad
Tamayo-Marco y cols. 1997	Aragón	10-74	995	OMS 1985: 6,1%/7,2%	3.0/3.1 – ↑TA, ↑TG, ↓HDL, sobrepeso, ↑cintura
Castell y cols. 1999	Cataluña	30-89	3839	OMS 1985: 10,3%/11,9%	6.7/3.6 – Edad, obesidad, ↑TA, antec. familiares
Rodríguez-Panos y cols. 2000	Albacete (Castilla-La Mancha)	> 18 --	1263	OMS 1985+: 6,7%/ ADA 1997: 9,8%/ --	6.5/0.2 – Edad, obesidad, ↑TA, HPLP, ↑VI, ↑Fibrinog, CI o EAP
De Pablos y cols. 2001	Guía. (Islas Canarias)	> 30	691	OMS 1985: 18,7%/17,1% ADA 1997: 15,9%/8,8%**	-- - Edad, IMC, ICC; TA, TG, Chol
Botas y cols. 2003	Asturias	30-75	1034	OMS 1985: 9,9%/13,2% ADA 1997: 7,5%/--	4/5.9 (OMS) 4/3.5 (ADA)– Edad, ↑TA, obesidad, antec. familiares, ↑TG
Martínez Candela y cols. 2004	Yecla (Murcia)	> 30	286	OMS 1999: 12,6%/13,2% ADA 1997: 8,5%/4,3%**	5.9/6.7- Sobrepeso, edad, insulinemia
Masiá y cols. 2004	Girona (Cataluña)	25-74	1748	ADA 1997: 13,0%/8,6%	10.0/3.0 - Edad

*Sólo glucemia capilar; +: Sólo glucemia basal, **Intolerancia hidrocarbonada de ayunas; IMC: Índice de masa corporal, TA/TAs: tensión arterial /sistólica; TG: triglicéridos; HPLP: hiperlipidemia, VI: ventrículo izquierdo, Fibrinog: fibrinógeno; CI: cardiopatía isquémica; EAP: enfermedad arterial periférica.

fue de un 6,4%, (3,6% DM no conocida y 2,8% DM conocida). La prevalencia de TAG fue de un 10,4%. Los factores de riesgo más importantes fueron la edad, el índice de masa corporal (IMC) y la presión arterial sistólica (PAS).

En lo referente a Galicia, en población representativa de 40 a 69 años de edad y mediante la determinación de glucemia capilar (n = 1.275) un 7,5% de la muestra presentó criterios de DM, independientemente del sexo o el tipo de hábitat (rural *vs* urbano).

Los datos disponibles en Aragón han sido obtenidos mediante cuestionario y TTOG en una muestra representativa de 935 sujetos entre 10 y 74 años. La prevalencia de DM conocida, desconocida y de intolerancia hidrocarbonada fue de 3,1, 3,0 y 7,2%, respectivamente.

La prevalencia de la DM2 en Cataluña ha sido valorada mediante muestreo por poblaciones y por edad y sexo, proporcional a la población general de Cataluña. La muestra fue

de 3.839 individuos de 30 a 89 años de edad estudiada mediante encuesta y TTOG (n = 2.214) utilizando, como en los estudios previos, los criterios diagnósticos de la OMS de 1985. La prevalencia total de diabetes para el grupo de 30-89 años fue de un 10,3% (IC del 95%, 9,1-11,6%), con unas tasas de DM conocida, ignorada y TAG del 6,4, el 3,9 y el 11,9% en varones, y del 6,9, el 3,4 y el 11,9% en mujeres, respectivamente. La prevalencia ajustada para el grupo de edad 30-64 años fue del 6,1% (7,1% en varones y 5,2% en mujeres). Los factores asociados a DM fueron la edad, obesidad, hipertensión arterial e historia familiar de diabetes. En relación con la edad, la prevalencia es mínima en el grupo de edad de 30 a 49 años, con una tasa del 2,5% (IC del 95%, 1,4-3,6%) y máxima en el grupo de 70 a 89 años, con una tasa del 24% (IC del 95%, 19,7-28,3%). Estos porcentajes son algo inferiores a los encontrados en la comarca de la Cerdaña entre 492 personas mayores de 6 años (muestreo ale-

atorio sobre padrón, TTOG en 333 sujetos) que mostraron una prevalencia total del 5,5% con un 1,2% de DM desconocida. Recientemente se han publicado datos del estudio REGICOR, con un muestreo polietápico de población de 25-74 años de la provincia de Girona. La prevalencia total de DM2 fue del 13% (3% desconocida). La prevalencia cruda (según los criterios de la American Diabetes Association, ADA) fue del 10% (estandarizada por edad 7,7%; IC 95%: 7,3-8,1%) mientras que la de intolerancia hidrocarbonada de ayunas fue de 8,6% (estandarizada 7,6%, IC 95%: 7,2-8,1. La presencia de DM fue más frecuente entre sujetos de mayor edad. Tanto la elevada prevalencia total como la existencia de una mayor prevalencia en varones difieren de los resultados previos publicados en Cataluña.

En Albacete el estudio de 1.263 adultos mayores de 18 años mostró una prevalencia de DM del 6,7% (IC 95%: 5,9-7,4%) de la que sólo un 0,2% no era conocida con los criterios de la OMS (glucemia basal \geq 140 mg/dl) mientras que los criterios de ADA (glucemia \geq 126 mg/dl) identificaron al 9,8% como diabéticos.

El estudio Guía (noroeste de la isla de Gran Canaria) tiene la particularidad de que la mayoría de la población es canaria. A partir del Padrón Municipal actualizado, se efectuó un muestreo aleatorio estratificado por sexo y grupos quinquenales de edad a partir de los 30 años. La prevalencia de DM fue del 15,9% (criterios 1997-ADA) y del 18,7% (criterios 1985-OMS); la prevalencia de glucosa basal alterada fue del 8,8% y la de TAG del 17,1%, muy elevados en relación con el resto de las zonas estudiadas.

Con el objetivo de conocer la prevalencia de DM2 y TAG en la población adulta de Asturias, se diseñó un estudio poblacional transversal sobre 1.034 personas (54,1% mujeres) de entre 30 y 75 años seleccionadas aleatoriamente. La prevalencia de DM2 global fue del 9,9% (IC del 95%, 8,2-11,7%); DM conocida, del 4% (IC del 95%, 2,8-5,1%); DM

ignorada, del 5,9% (IC del 95%, 4,5-7,4%), con una *ratio* diabetes ignorada: conocida de 1,5:1. La prevalencia de TAG fue del 13,3% (IC del 95%, 11,3-15,2%). Utilizando la glucemia basal como criterio diagnóstico se identifica sólo al 36,3% de los que muestran criterios de DM en el TTOG por lo que se recomienda realizar TTOG en sujetos con glucemias superiores a 103 mg/dl. Los factores asociados a DM de manera independiente son la edad, la hipertensión arterial, tener antecedentes familiares de diabetes, la obesidad y la hipertrigliceridemia. De acuerdo con estos resultados, la prevalencia de DM2 en la población adulta de Asturias (9,9%) es moderadamente elevada y similar a la observada previamente en nuestro país y en otras poblaciones blancas en el mundo.

También recientemente se han publicado datos referidos a Yecla (Murcia). Entre 286 sujetos mayores de 30 años que aceptaron participar (261 con TTOG), el 2,65% presentó DM según los criterios de la ADA (IC 95%: 0,7-4,6 %). El uso de los criterios de la OMS elevó la prevalencia de la enfermedad hasta el 12,6% (IC 95%: 9,6-15,6%), siendo el 5,9% (IC 95%: 3,8-8,0%) diabetes conocida.

De los datos presentados puede deducirse que, además del impacto de las diferencias en las características de las poblaciones estudiadas, la utilización de los criterios diagnósticos basados en glucemia basal (ADA, 1997) o en TTOG (OMS) no tiene el mismo rendimiento. De hecho, tanto en población general como en población de alto riesgo, los criterios diagnósticos basados únicamente en la glucemia basal infravaloran la prevalencia de la enfermedad. Estos mismos estudios ponen de manifiesto una baja concordancia entre los criterios diagnósticos, así como entre las categorías de intolerancia hidrocarbonada de ayunas y en sobrecarga oral de glucosa. En cualquier caso, una estimación razonable de la prevalencia de la enfermedad en España es del 6-10% con un porcentaje similar de diabetes desconocida.

BIBLIOGRAFÍA

- Bayo J, Sola C, García F, Latorre PM, Vázquez JA. Prevalencia de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina en Lejona (Vizcaya). *Med Clin* 1993; 101: 609-612.
- Botas P, Delgado E, Castaño G, Díaz de Greñu C, Prieto J, Díaz-Cadorniga FJ. Comparison of the diagnostic criteria for diabetes mellitus, WHO-1985, ADA-1997 and WHO-1999 in the adult population of Asturias (Spain). *Diabetic Med* 2003; 20: 904-908.
- Castell C, Tresserras R, Serra J, Goday A, Lloveras G, Salleras L. Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain): an oral glucose tolerance test-based population study. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 43: 33-40.
- Costa B, Franch J, Martín F, Morato J, Donado A, Basora J, et al. Impact of the American Diabetes Association diagnosis criteria on high-risk Spanish population. IGT Research Group. Impaired glucose tolerance *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 46: 75-81.
- De Pablos-Velasco PL, Martínez-Martín FJ, Rodríguez-Pérez F, Anía BJ, Losada A, Betancor P. Prevalence and determinants of diabetes mellitus and glucose intolerance in a Canarian Caucasian popu-

- lation-comparison of the 1997 ADA and the 1985 WHO criteria. The Guía Study. *Diabet Med* 2001; 18: 235-241.
- Franch Nadal J, Álvarez Torices JC, Álvarez Guisasola F, Diego Domínguez F, Hernández Mejía R, Cueto Espinar A. Epidemiología de la diabetes mellitus en la provincia de León. *Med Clin* 1992; 98: 607-611.
 - Goday A. Epidemiología de la diabetes y de sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 657-670.
 - Goday A, Serrano Ríos M. Epidemiología de la diabetes mellitus en España. Revisión crítica y nuevas perspectivas. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 306-315.
 - Martínez Candela J, Gallardo Martín A, Franch Nadal J, Romero Ortiz J, Cánovas Domínguez G, Gómez Marco B. Análisis de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en la población adulta de Yecla (Murcia). *Aten Primaria* 2004; 34: 345-352.
 - Masía R, Sala J, Rohlfis I, Piulats R, Manresa JM, Marrugat J. Prevalencia de diabetes mellitus en la provincia de Girona, España: El estudio REGICOR. *Aten Primaria* 2004; 57: 261-264.
 - Muniz J, Hervada J, Juane R, López-Rodríguez I, Castro-Beiras A. Prevalence of diabetes mellitus in the population aged 40-69 years in Galicia, northwest Spain. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995; 30: 137-142.
 - Rodríguez Panos B, Sanchís C, García Gosálvez F, Divison JA, Artigao LM, López Abril J, et al. Prevalencia de diabetes mellitus y su asociación con otros factores de riesgo cardiovascular en la provincia de Albacete. Grupo de Enfermedad Vasculard de Albacete. *Aten Primaria* 2000; 25: 166-71.
 - Servicio Andaluz de Salud. Estudio DRECA: Dieta y Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares en Andalucía. Junta de Andalucía, Consejería de Salud, 1999.
 - Tamayo-Marco B, Faure-Nogueras E, Roche-Asensio MJ, Rubio-Calvo E, Sánchez-Oriz E, Salvador-Oliván JA. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Aragon, Spain. *Diabetes Care* 1997; 20: 534-536.
 - Vila LL, Subirats E, Vila T, Margalef N, Cardona M, Vallesacar R. Prevalencia de diabetes en la Cerdanya (comarca del Pirineo Oriental). *Endocrinología* 1994; 41: 305-309.

Abordaje diagnóstico

El despistaje y diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tiene importantes implicaciones en la salud del individuo, la práctica clínica diaria y la política de salud pública. Mientras una precoz detección y tratamiento de la diabetes parece lógica en términos de minimizar complicaciones, es cierto que no existen evidencias directas de si esto beneficia o no a los individuos. A pesar de esta falta de evidencias directas, la detección precoz a través de un despistaje racional es recomendado por la mayor parte de las sociedades científicas de todo el mundo.

FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES

Para llegar a comprender la DM2 y todo lo referente a su manejo es necesario conocer su fisiopatología y cuál es el proceso que sigue hasta su aparición. La DM2 representa aproximadamente el 90-95% de los individuos con diabetes. Probablemente el determinante más importante para el incremento de la prevalencia de DM2 es el enorme aumento de la obesidad y el sobrepeso. La relevancia clínica de la obesidad viene dada porque predispone al desarrollo de DM2 y a la enfermedad cardiovascular. Se estima que el 80% de la DM2 puede ser atribuible al efecto combinado de la inactividad y el sobrepeso/obesidad.

No obstante, la etiología específica de la diabetes es desconocida. Para llegar a la hiperglucemia clínica suele ser necesario que el paciente presente resistencia a la insulina y cierto grado de disfunción de la célula beta. En la mayoría de las ocasiones el mecanismo inicial predominante es la resistencia a la insulina. Además, cada uno de estos factores puede estar influenciado por otros elementos ambientales o genéticos, lo que dificulta determinar la causa exacta de la DM2 en un individuo. Numerosos estudios poblacionales han evaluado la importancia relativa de la resistencia a la insulina o del daño en la secreción de la célula beta. Entre ellos destaca el estudio prospectivo en pobla-

ción hispano-americana, en el que se observó que ambos factores (resistencia a la insulina y la disfunción en la secreción de la célula beta) son factores de riesgo independientes para el desarrollo de DM2.

Resistencia a la insulina: concepto, cuantificación

La resistencia a la insulina con frecuencia es el mejor predictor de DM2. Así, en la población del *San Antonio Heart Study*, se examinó la relación entre la conversión a DM2 durante un periodo de seguimiento de 7 años, dependiendo del estado inicial de resistencia a la insulina (estimada por HOMA) y la secreción de insulina (evaluada por la respuesta de secreción ante una sobrecarga de glucosa).

El 54% de los pacientes que desarrollaron DM2 tenían resistencia a la insulina y baja secreción de insulina. El 28,5%, sólo resistencia a la insulina y únicamente el 16% tenían hiposecreción de insulina con sensibilidad a la insulina normal.

El concepto de resistencia insulínica ha venido siendo manejado por los endocrinólogos en los últimos 50-60 años. Fue introducido por Himsworth, quien describió una marcada variabilidad individual en el efecto hipoglucemiante de una dosis de insulina.

La insulina es una hormona con efectos pleiotrópicos en el organismo que, junto a su papel fundamental en la regulación del metabolismo corporal de los nutrientes, también está implicada en el control de la función simpática, el transporte iónico a través de las membranas y la proliferación y diferenciación celular. En el tejido hepático, muscular y adiposo, el transporte de glucosa es el paso limitante del metabolismo hidrocarbonado, y dicho transporte está regulado por la traslocación, dependiente de insulina, de los transportadores de glucosa hacia la membrana celular. Así pues, la captación de glucosa estimulada por insulina (CGEI) es la clave de la efectividad de la insulina para controlar la glucemia y, por ello, representa bien cuál es el nivel de sensi-

bilidad a la insulina. En condiciones fisiológicas existe una situación de balance que tiende a ser constante, entre la secreción pancreática de insulina y la sensibilidad a la misma. Sin embargo, es importante saber que en individuos sanos existe una gran variabilidad en la efectividad de la insulina en promover CGEI, esto es, la sensibilidad de la insulina es muy variable.

En presencia de resistencia insulínica la célula beta pancreática, en un intento de compensar el producto CGEI x "secreción de insulina", incrementará la secreción de insulina produciéndose un hiperinsulinismo, que clínicamente se acompañará de un espectro que irá desde la normoglicemia pasando por la intolerancia a los hidratos de carbono (estados de prediabetes) hasta la DM2, cuando las células beta de los islotes no respondan con un incremento suficiente de la secreción de insulina.

Así pues, podemos definir la resistencia insulínica como una situación en la que existe una falta de acción de insulina y, por tanto, una disminución tisular de glucosa.

Al menos, desde un punto de vista teórico, el hecho de que exista una resistencia a la acción hipoglucemiante de la insulina no significa necesariamente que se produzca una disminución de sus efectos en toda la constelación de mecanismos que regula, como ya hemos mencionado previamente, transporte, proliferación, etc., sobre los cuales cabría esperar un exceso de acción.

Desde el descubrimiento de la insulina se han utilizado múltiples métodos para estimar la sensibilidad de la insulina *in vivo*. En este sentido, destacar que la técnica considerada el *gold standard* para determinar la sensibilidad a la insulina es el *clamp* euglicémico hiperinsulinémico, desarrollado por Andrés y colaboradores. Otros métodos con muy buena correlación con el *clamp* han sido el test de supresión de insulina, desarrollado por Reaven y cols., la prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa con muestreo frecuente, el modelo mínimo de Bergman. No obstante, todas ellas son procedimientos complejos, con un gran coste y que, en general, no son métodos útiles para estudios epidemiológicos con grandes poblaciones o en la práctica clínica. Por esta razón, en los últimos años se han desarrollado modelos matemáticos, que nos han servido de índices para estimar la resistencia a la insulina de forma sencilla, barata y con buena correlación con el *clamp* euglicémico hiperinsulinémico, lo que los hace muy útiles para el desarrollo de estudios epidemiológicos. Entre ellos destaca el índice HOMA (*Homeostasis Model Assesment*) y el QUICKI (*Quantitative Insulin-sensitivity Check Index*), que vienen

definidos por las concentraciones de glucosa e insulina basales, obtenidas en una situación de equilibrio o meseta (*steady-state*) alcanzada tras un ayuno nocturno de 12 horas. Estos métodos, sin embargo, no son válidos para la práctica clínica diaria, en la que tampoco es preciso determinar de modo exacto (con valores numéricos) el grado de insulinoresistencia. Sin embargo, múltiples datos clínicos (perímetro de cintura, presencia de microalbuminuria, hipertrigliceridemia, etc.) pueden ayudar a sospecharla, hecho que sí es necesario para poder orientar mejor el abordaje terapéutico del paciente.

Disfunción de la célula β

En la DM2 existe una alteración en el procesamiento de la insulina. En efecto, en los pacientes con DM2 existen defectos en el procesamiento de proinsulina a insulina en la célula β , de manera que, si bien en un individuo normal la proporción de insulina inmunorreactiva que es proinsulina, representa aproximadamente, 10-15%, en un paciente diabético este porcentaje alcanza, en condiciones basales, más de un 40%. Además, esta diferencia se exagera tras la estimulación con glucagón o arginina. Dicho incremento persiste, tras ajustar por el grado de obesidad, sugiriendo que representan un defecto de la célula β , y no sólo una respuesta al incremento de la demanda secretoria por la resistencia a la insulina asociada a la obesidad.

Susceptibilidad genética

Existe una influencia genética clara en el desarrollo de la DM2, basada en las siguientes observaciones:

- La prevalencia de la DM2 varía según los distintos grupos étnicos.
- El 39% de los pacientes con DM2 tienen al menos uno de los padres con la enfermedad.
- Entre gemelos homocigotos, cuando uno está afecto, entre el 60-90% de los no-afectos desarrollarán la enfermedad.
- Los familiares de primer grado de un paciente con DM2 frecuentemente presentan alteración en el metabolismo de la glucosa (resistencia a la insulina), previamente a desarrollar diabetes. Además, pueden tener disfunción de la célula β , definida por un descenso en la secreción de insulina y en la liberación de amilina.
- El riesgo de desarrollar DM2 en los familiares de primer grado de un individuo con diabetes es 5-10 veces mayor que un individuo pareado por edad y peso sin historia familiar de diabetes.

La búsqueda de posibles genes candidatos se ha focalizado en aquellos que pueden estar implicados en la acción o secreción de insulina. Sin embargo, es conocido que mutaciones en los genes para los factores nucleares del hepatocito son responsables de tres tipos diferentes de diabetes tipo MODY. Se estima que mutaciones en un gen simple provocan descenso en la secreción o acción de la insulina en un 5% de los casos de diabetes.

En el estudio de genes que pueden implicar alteraciones en la secreción de insulina (como el gen de insulina, los genes para amilina y los transportadores de glucosa) no se ha encontrado ninguna relación con el desarrollo de DM2. Por otro lado, numerosos síndromes genéticos de resistencia severa a la insulina identificados están asociados con mutaciones puntuales del gen del receptor de insulina. Sin embargo, ninguno de estos síndromes juega un papel importante en el desarrollo de la forma más común de DM2. Probablemente se deba a que el defecto en la respuesta de insulina en la DM2 es debido a un defecto a nivel de postreceptor, presumiblemente afectando a una de las enzimas intracelulares involucradas en el metabolismo de la glucosa. Así, se han implicado defectos a nivel del gen de la enzima glucógeno sintetasa.

Por último, existen otros genes que pueden afectar la susceptibilidad de la DM2, como los genes para el sustrato receptor de insulina (IRS-2), para el receptor de la beta-3 adrenérgico o para el receptor nuclear PPAR gamma 2.

Factores ambientales

Los factores ambientales interactúan con la susceptibilidad genética para el desarrollo de la DM2. Entre ellos son clave las modificaciones en el estilo de vida que ha sufrido la sociedad, no sólo la denominada "sociedad occidental", sino también en los países en vías de desarrollo. El incremento dramático de la DM2 está condicionado por el gran incremento de la ganancia ponderal y la inactividad física.

En efecto la obesidad, que causa resistencia periférica a la acción de la insulina y puede disminuir la sensibilidad de las células beta a la glucosa, se encuentra en el centro de la patogénesis de la DM2. Los mecanismos por los que la obesidad causa resistencia a la insulina no son bien conocidos. El patrón de la distribución visceral de la grasa (el grado de resistencia a la insulina y la incidencia de DM2 son mayores en los individuos con un perímetro abdominal mayor) y una posible anomalía genética (por ejemplo, alteraciones en el receptor beta-3-adrenérgico) pueden contribuir.

Entre los factores implicados se encuentran:

- Los ácidos grasos libres, cuyas concentraciones están aumentadas en la obesidad; pueden inhibir la secreción de insulina y la captación de glucosa mediada por insulina.
- El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), secretado por los adipocitos, juega un papel clave en el génesis de la resistencia a la insulina, como se deriva de estudios en animales de experimentación y en humanos.
- Adiponectina, cuya deficiencia puede jugar un papel en la génesis de la DM2. Así, los niveles bajos de adiponectina están estrechamente relacionados con el grado de resistencia a la insulina y de la hiperinsulinemia.
- Resistina, una hormona secretada por los adipocitos, cuya administración se relaciona con resistencia a la insulina. Puede ser la hormona que ligue la obesidad con la DM2. En resumen:
- La etiología de la DM2 es desconocida. En su patogénesis se encuentran implicados factores genéticos que conllevan una cierta susceptibilidad para su desarrollo y factores ambientales que son determinantes, entre ellos, fundamentalmente, la obesidad y la inactividad física.
- Intervienen básicamente dos mecanismos: la disfunción de la célula β y la resistencia a la insulina. En función de las características del paciente y estadio de la enfermedad, la alteración fisiopatología dominante variará desde diferentes grados de resistencia insulínica al déficit absoluto de esta hormona.
- Es importante detectar la predominancia de uno u otro defecto (aunque sin necesidad de cuantificar) para orientar mejor el abordaje terapéutico.

DESPISTAJE DE LA DIABETES TIPO 2

Identificación de individuos de alto riesgo

El propósito de las pruebas de despistaje es identificar a pacientes asintomáticos que probablemente tengan DM2. La realización de estas pruebas de despistaje tiene su justificación ya que la DM2:

1. Representa un problema de salud pública: afecta al 8% de la población aproximadamente.
2. Se conoce su historia natural.
3. Existe un estado preclínico (asintomático) durante el cual la enfermedad puede ser diagnosticada.
4. Existen tests diagnósticos fiables que detectan la enfermedad en estado preclínico.

5. Existe un tratamiento aceptado.
6. El tratamiento precoz puede mejorar los resultados a largo plazo.

Por otro lado, la DM2 no diagnosticada puede causar daño microvascular progresivo (aproximadamente el 20% de los pacientes con DM2 presentan retinopatía diabética, al diagnóstico, y el 10% nefropatía). Por otro lado, los pacientes diabéticos sin diagnosticar presentan un riesgo elevado de enfermedad macrovascular (67% tienen hipertensión arterial asociada, 62% dislipemia, más del 50% sobrepeso-obesidad y, al menos 30% son fumadores). De esto se deriva la importancia de un despistaje y tratamiento precoz.

No existen datos de estudios prospectivos sobre los beneficios del despistaje de DM2 y, dado el relativo bajo coste-efectividad sugerido por estudios previos, la decisión de cuándo y a quién realizar las pruebas de despistaje de DM2 podría hacerse:

1. En el ámbito de la Atención Primaria.
2. Cada 3 años, a partir de los 45 años de edad.
3. En pacientes con factores de riesgo predisponentes para DM2 podría considerarse hacer el despistaje antes de los 45 años. En este grupo se incluyen los factores implicados en el desarrollo de DM2, que son:
 - Edad \geq 45 años
 - Obesidad, sobrepeso (\geq 25 kg/m²)
 - Historia familiar de diabetes
 - Inactividad física
 - Pertenecer a determinados grupos étnicos
 - Historia de diabetes gestacional previa
 - Intolerancia a la glucosa o glucosa alterada en ayunas ("estados prediabéticos")
 - Resistencia a la insulina y condiciones clínicas relacionadas (síndrome del ovario poliquístico, *acantosis nigricans*)
 - Otras patologías: hipertensión arterial, dislipemia, enfermedad vascular, asociadas con síndrome metabólico.

Dentro de los pacientes con alta predisposición a desarrollar DM2 se encuentran los individuos con síndrome metabólico. En efecto, la identificación de pacientes con síndrome metabólico es importante por dos hechos fundamentales: en primer lugar, porque predispone a la DM2 y, en segundo lugar, porque predispone a enfermedad cardiovascular.

En relación al primer punto, destacar que en la cohorte del estudio Framingham, tanto en varones como en mujeres, la presencia de síndrome metabólico, fue muy predictivo de

aparición de nueva DM2. Lo que es más importante, la mitad del riesgo atribuible de dicha población para DM2 podía ser explicado por la presencia de síndrome metabólico definido por los criterios del ATP-III. Por otro lado, la DM2 es un predictor de riesgo cardiovascular *per se*. En efecto, los pacientes con DM2 tienen 3 veces más riesgo de desarrollar un evento coronario y además, una vez diagnosticado, presentan menor supervivencia que los pacientes no diabéticos.

En segundo lugar, el síndrome metabólico es un predictor de riesgo cardiovascular. En este sentido, en la cohorte del estudio Framingham la presencia de síndrome metabólico predijo el 25% de los eventos cardiovasculares de nueva aparición. En ausencia de DM2, el síndrome metabólico aumenta en 10 años el riesgo de enfermedad coronaria en varones entre el 10-20% y en mujeres sobre un 10%. Las personas con síndrome metabólico tienen al menos dos veces más riesgo de desarrollar un evento cardiovascular comparado con las que no lo presentan. Pero, no sólo es importante la identificación del síndrome metabólico para poder predecir el riesgo cardiovascular, sino también el número de componentes presentes, ya que, a mayor número de componentes presentes, el riesgo de eventos cardiovasculares es mayor.

Por último, destacar que la prevalencia de síndrome metabólico es muy elevada en la población general. En este sentido, los investigadores del NHANES-III, utilizando la definición de síndrome metabólico de NCEP-ATPIII, han encontrado una prevalencia media de síndrome metabólico en la población adulta mayor de 20 años del 24%, pero este porcentaje aumenta rápidamente con la edad, de manera que en población mayor de 60 años es más del 40%. En España, la prevalencia de síndrome metabólico siguiendo los criterios de la OMS es aproximadamente del 20%.

Por todo esto la identificación de pacientes con síndrome metabólico es importante, dada su elevada prevalencia, y sobre todo porque constituye una población con un elevado riesgo de DM2. Así, para su identificación se han desarrollado diferentes definiciones según la OMS (Tabla I), según los criterios del grupo de expertos de ATP-III (Tabla II) y, muy recientemente, según la *International Diabetes Federation* (IDF) (Tabla III). No se va a entrar en la discusión de la selección de los criterios más apropiados de síndrome metabólico al no ser este problema el objetivo de este documento.

Pruebas de despistaje de diabetes tipo 2

Las pruebas para el despistaje de la DM2 son:

1. *Glucemia en ayunas (GA)*: es la mejor prueba para el despistaje y, además, es un componente del diagnósti-

TABLA I. Identificación clínica del síndrome metabólico (criterios OMS)

<i>Resistencia a la insulina, identificada por uno de los siguientes:</i>
Diabetes tipo 2
Alteración glucosa en ayunas
Intolerancia hidrocarbonda
Glucosa en ayunas normal (< 110 mg/dl, captación de glucosa disminuida)
<i>Más 2 de los siguientes:</i>
Medicación antihipertensiva y/o (≥ 140 ó ≥ 90 mmHg)
Triglicéridos plasmáticos ≥ 150 mg/dl
HDL-colesterol < 35 mg/dl en hombres ó < 39 mg/dl en mujeres
IMC > 30 kg/m ² y/ o índice cintura/cadera > 0,90 en hombres y > 0,85 en mujeres
Excreción urinaria de albúmina ≥ 20 µg/min o albúmina/creatinina ≥ 30 mg/g de creatinina

co de diabetes. Es la más sencilla, más barata, la más fácilmente aceptable por los pacientes y la más rápida en obtenerse.

2. *Test de tolerancia oral a la glucosa* (TTOG) o sobrecarga oral de glucosa: puede ser necesaria para el diagnóstico de diabetes cuando la glucemia en ayunas es normal.
3. La *hemoglobina glicosilada* (HbA_{1c}) no es útil para el despistaje de la DM2 debido a sus problemas en la estandarización de su ensayo.

Por lo tanto, la prueba de despistaje recomendada para DM2 es la glucemia en ayunas:

- Si GA < 100 mg/dl debe ser considerada normal y, en individuos de más de 45 años, se repite el test a los tres años, principalmente si IMC es mayor o igual a 25 kg/m². En caso de sobrepeso asociado a uno o más factores de riesgo de los citados previamente, se realizará despistaje aunque el individuo tenga menos de 45 años, y se aumenta su frecuencia por encima de esta edad.
- Si la GA ≥ 126 mg/d, debe ser repetida, con al menos un día de diferencia, para confirmar el diagnóstico de diabetes (segunda muestra GA ≥ 126 md/dl).
- Si la GA 100-125 mg/dl, repetir la determinación de GA. Según el resultado:
 - GA ≥ 126 mg/dl: DM2.

TABLA II. Identificación clínica del síndrome metabólico (criterios ATP-III)

<i>Factor de riesgo</i>	<i>Definición</i>
Obesidad abdominal, circunferencia de la cintura	
Varones	> 102 cm
Mujeres	> 88 cm
Triglicéridos	≥ 150 md/dl
HDL- colesterol	
Varones	< 40 mg/dl
Mujeres	< 50 mg/dl
Presión arterial	$\geq 130/\geq 85$ mmHg
Glucemia en ayunas	≥ 110 mg/dl

TABLA III. Identificación clínica del síndrome metabólico (criterios IDF, abril 2005)

Obesidad central:

- ≥ 94 cm en varones
- ≥ 80 cm en mujeres

Más de 2 de los 4 siguientes factores:

- Triglicéridos ≥ 150 mg/dl, o tratamiento específico.
- HDL-colesterol < 40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres, o tratamiento específico.
- Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o tratamiento previo.
- Glucemia en ayunas alterada > 100 mg/dl o tratamiento específico para diabetes previa.

- GA entre 100-125 mg/dl: glucemia alterada en ayunas.
- GA < 100 mg/dl: repetir a los 3 años.

Las guías de la *American Diabetes Association* (ADA) recomiendan que si la GA es < 126 mg/dl y existe una alta sospecha de diabetes se debe proceder a realizar una TTOG con 75 g de glucosa.

A pesar de que las pruebas de despistaje de diabetes son sencillas de realizar y de interpretar y de que existe numerosa evidencia científica que muestra que determinados factores predisponen a diabetes, las pruebas de despistaje en la comunidad, fuera del ámbito de Atención Primaria, no están establecidas ni recomendadas ya que no han demostrado que reduzcan la morbilidad y mortalidad asociadas a la diabetes en individuos presumiblemente sanos.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES TIPO 2

Y CATEGORÍAS

Para el diagnóstico de diabetes existen tres vías posibles y cada una, en ausencia de una hiperglucemia inequívoca, debe ser confirmada.

1. Síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia y pérdida de peso) más glucemia plasmática casual (a cualquier hora del día) ≥ 200 mg/dl.
2. Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl. En ayunas se define como la ausencia de ingesta de calorías en al menos las 8 horas previas.
3. Glucemia tras TTOG con 75 g de glucosa ≥ 200 mg/dl.

Por otro lado, un comité de expertos de la ADA ha diferenciado un grupo de sujetos que si bien no cumplen los criterios de diabetes tal y como se han definido previamente, tampoco presentan niveles de glucosa normales. Este grupo se define por presentar una glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl pero < 126 mg/dl; o por presentar en el TTOG con 75 g de glucosa a las 2 horas una glucemia ≥ 140 mg/dl pero < 200 mg/dl.

Por lo tanto, las categorías de los valores de la glucemia en ayunas son:

1. Glucemia en ayunas normal: < 100 mg/dl.
2. Glucemia alterada en ayunas: glucemia en ayunas entre 100-125 mg/dl.
3. Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl: diagnóstico provisional de diabetes. Debe ser confirmado en un día distinto.

Categorías según los valores del TTOG con 75 g de glucosa:

1. Glucosa a las 2 horas < 140 mg/dl: tolerancia normal a la glucosa.
2. Glucosa a las 2 horas 140-199 mg/dl: intolerancia a la glucosa.
4. Glucosa a las 2 horas ≥ 200 mg/dl: diagnóstico provisional de diabetes. Debe ser confirmado en un día distinto.

Los pacientes con glucemia alterada en ayunas o intolerancia a la glucosa son los que corresponden al indicativo actual de "pre-diabetes", y que implica un riesgo elevado de desarrollar DM2. En ausencia de gestación, tanto la glucemia alterada en ayunas como la intolerancia hidrocarbonada no son consideradas entidades clínicas en sí mismas pero conllevan, no sólo un elevado riesgo de desarrollar DM2, sino también de enfermedad cardiovascular. Por consiguiente, son entidades intermedias entre la normalidad en el metabolismo hidrocarbonado y la diabetes, íntimamente relacionadas con el síndrome metabólico y sus componentes.

En resumen:

- Existen pruebas de despistaje sencillas y baratas que permiten detectar precozmente a los pacientes diabéticos.
- Se hace necesario reforzar nuestros conocimientos y nuestros esfuerzos para identificar de manera más precoz a los individuos con diabetes y a aquellos con "pre-diabetes", para reducir sus complicaciones especialmente macrovasculares.

DESPISTAJE DE LAS COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES TIPO 2

Retinopatía diabética

Constituye la principal causa de ceguera en los países industrializados. En las primeras dos décadas del seguimiento, aproximadamente el 60% de los pacientes con DM2 padecen una retinopatía. Para su detección precoz se debe realizar un examen oftalmológico por un oftalmólogo con biomicroscopio y con dilatación pupilar, tanto al diagnóstico de la enfermedad como posteriormente cada año durante el seguimiento. En función de los hallazgos se debe decidir si la revisión rutinaria debe ser anual, en caso de ausencia de retinopatía o ésta es mínima y sin cambios respecto a última revisión, si debe realizarse una nueva valoración en 3 ó 6 meses si hay empeoramiento desde la última valoración e, incluso, con mayor frecuencia en el embarazo.

Debe remitirse al paciente a un especialista en las siguientes circunstancias:

- En el mismo día, si hay pérdida de visión brusca o evidencia de desprendimiento de retina.
- En el plazo de 1 semana, si hay evidencia de hemorragia vítrea y/o preretiniana, neoformación vascular o rubeosis iridis.
- En el plazo de 1-2 meses, si existen lesiones en retina avanzadas, deterioro de la agudeza visual inexplicable, edema de mácula, hallazgos retinianos inexplicables, catarata o incapacidad para valorar el fondo de ojo.

También recordar la necesidad de valoración de la presión intraocular de forma periódica.

Nefropatía diabética

Se trata específicamente en un capítulo posterior de forma más exhaustiva.

Pie diabético

La diabetes constituye la principal causa de amputaciones no traumáticas en nuestro medio. Los cuidados ade-

cuados de los factores predisponentes a la aparición de las úlceras pueden retrasar o evitar su aparición.

Los factores de riesgo son:

1. Neuropatía periférica con pérdida de sensibilidad.
2. Alteraciones biomecánicas en presencia de neuropatía.
3. Enfermedad vascular periférica.

Se debe realizar un examen visual de los pies en cada visita del paciente al médico endocrinólogo y un examen minucioso que incluya estudio neurológico con monofilamento al diagnóstico de la enfermedad y anualmente. En función de los hallazgos se clasificará a los pacientes en 4 categorías que determinarán el manejo:

- *Sin riesgo*: no hay pérdida de sensibilidad ni signos de enfermedad arterial periférica. Acordar plan de cuidados con el paciente y revisión anual.
- *Paciente de riesgo*: si existe neuropatía u otros signos. Revisión cada 6 meses con nueva valoración, evaluación del calzado, insistir en la educación del cuidado de los pies.
- *Alto riesgo*: pérdida de sensibilidad más deformidades en el pie o evidencia de enfermedad arterial periférica, o ulceración o amputación previa. Revisión cada 3-6 meses.
- *Presencia de úlceras*: remitir para manejo especial en 24 horas para un adecuado manejo de la herida y desbridamiento; antibioterapia sistémica para celulitis u osteomielitis con penicilinas, macrólidos, clindamicina y/o metronidazol como primera línea y ciprofloxacino o amoxicilina-clavulánico como fármacos de segunda línea; pruebas de imagen si hay sospecha de osteomielitis.

No amputar a menos que:

- Se haya realizado una adecuada evaluación vascular por los especialistas adecuados.
- El dolor no pueda ser manejado con analgesia o revascularización.
- Exista una infección que amenaza la vida y no puede ser tratada con otras medidas.

Es importante el examen periódico de los pies tanto por el paciente, para lo cual se debe realizar una educación adecuada, como por el personal sanitario, médico y enfermera. De manera que la detección de aumento de la presión plantar (eritema, calentamiento de una zona, deformidades óseas, etc.) deben ser evaluadas para aconsejar un calzado adecuado.

En pacientes con clínica de claudicación intermitente o ausencia de pulsos periféricos distales (pedios, poplíteos o femorales), realizar un estudio de enfermedad vascular periférica por un especialista en cirugía vascular mediante presiones vasculares parciales y eco-Doppler periférico.

Neuropatía diabética

La neuropatía diabética no es, en general, un foco de atención en el paciente diabético, fuera de lo que es la valoración del pie diabético. Sin embargo es una complicación común aunque tardía que, no sólo contribuye a esos problemas del pie diabético, sino a otra serie de incómodos síntomas como el dolor y las parestesias además de problemas gastrointestinales, vesicales y sexuales que deterioran de forma importante la calidad de vida del paciente.

Por ello, y como recomiendan distintas guías (IDF, ADA), se debe realizar valoración de daño sensoriomotor mediante anamnesis y exploración (monofilamento de 10 g, temperatura, sensibilidad vibratoria con diapason y reflejos osteotendinosos) añadiendo algun test cuantitativo sencillo, siempre descartando otras causas (déficit de vitamina B₁₂, insuficiencia renal, fármacos, alteraciones tiroideas, etc.). Realizar diagnóstico sintomático de neuropatía diabética excluyendo otras posibles causas de síntomas. En este caso el tratamiento con antidepressivos tricíclicos puede ser útil si la analgesia simple no es suficiente. Si esto no es suficiente las siguientes opciones de tratamiento incluirían gabapentina y valproato y, posteriormente, tramadol, duloxetine y oxycodona. Este manejo normalmente requiere remitir a una unidad del dolor especializada. Hacer diagnóstico precoz mediante anamnesis de disfunción eréctil, gastroparesia y otros síntomas de neuropatía disautónomica.

Enfermedad vascular (enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica, estenosis carotídea)

Los pacientes con diabetes tienen una elevada incidencia de complicaciones macrovasculares (grandes vasos), no sólo por la diabetes, sino porque con frecuencia asocian otros factores de riesgo. Además, muchos pacientes diabéticos presentan enfermedad silente.

Es necesario el reconocimiento y tratamiento adecuados de los factores de riesgo asociados como dislipemia, hipertensión arterial, obesidad y tabaquismo. Para ello será necesario su despistaje al diagnóstico y anualmente. Se debe realizar en base a esto un cálculo anual del riesgo. Se debe recordar no utilizar tablas de riesgo desarrolladas para no diabéticos (como la de Framingham). La tabla de riesgo del UKPDS puede ser válida, tal como lo recomiendan las últimas guías de la IDF.

Se debería realizar una prueba de esfuerzo a los pacientes con historia previa de enfermedad vascular periférica

oclusiva o enfermedad carotídea, vida sedentaria en mayores de 35 años, o aquellos diabéticos con factores de riesgo (dislipemia, obesidad, HTA, tabaquismo, historia familiar de enfermedad coronaria prematura y presencia de micro o macroalbuminuria).

Se deben buscar síntomas de enfermedad vascular y realizar pruebas diagnósticas oportunas para considerar revascularización en pacientes con enfermedad vascular sintomática o de alto riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

Abordaje diagnóstico

- American Diabetes Association. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(Suppl 1): S11-S14.
- Bayo J, Latorre PM, García F, Vázquez JA. Factores de riesgo asociados a la prevalencia de diabetes mellitus no insulino dependiente en Lejona (Vizcaya). *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 572-577.
- Castell C, Tresserras R, Serra J, Goday A, Lloveras G, Salleras LI. Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain): An oral glucose tolerance test-based population study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1999; 43: 33-40.
- Amos AF, McCarthy DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: Estimates and projections to the year 2010. *Diabetic Medicine* 1997; 14: S7-S85.
- The World Health Report: life in the 21st century, a vision for all., Geneva, Switzerland. World Health Organization 1998.
- World Health Organization. The World Health Report: Conquering suffering, enriching humanity. Geneva: WHO, 1997.
- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002; 288: 1723-1727.
- Stern S, Williams K, Ferranini E, DeFronzo R, Bogardus C, Stern MP. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurement. *Diabetes* 2005; 54: 333-339.
- Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferrero R, Foley JE, Ravussin E, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursor of non-insulin-dependent diabetes mellitus: prospective study of Pima Indians. *N Engl J Med* 1993; 329: 1988-1992.
- Warran JH, Martin BC, Krolewski AS, Soeldner JS, Khan R. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type 2 diabetes in offspring of diabetic patients. *Ann Intern Med* 1990; 113: 909-915.
- Haffner SM, Mykkanen L, Festa A, Burke JP, Stern MP. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation* 2000; 101: 975-980.
- Chen KW, Boyko EJ, Bergstrom RW, et al. Earlier appearance of impaired insulin secretion than of visceral adiposity in the pathogenesis of type 2 DM. *Diabetes Care* 1995; 18: 747.
- Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999; 104: 787.
- Bergman RN. Towards physiological understanding of glucose tolerance. The minimal model approach. *Diabetes* 1989; 38: 1512-1533.
- Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Geneva, Switzerland: Department of Noncommunicable disease surveillance. World Health Organization 1999.

- Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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: 2486-2497.
- Grundy S, Brewer B, Cleeman J, Smith S, Lenfant C. Definition of Metabolic Syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-438.
- Steppan CM, Basilely ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity and diabetes. *Nature* 2001; 345: 1772.
- Mahtani MM, Widen E, Letho M, et al. Mapping of a gene for type 2 diabetes associated with an insulin secretion defect by a genome scan in Finnish families. *Nat Genet* 1996; 14: 90.
- Ziman B, Hanley AJ, Harris SB, et al. Circulating tumor necrosis factor alpha concentrations in a native Canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 272.
- Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in Pima Indian population. *Lancet* 2002; 360: 57.
- Screening for type 2 diabetes mellitus in adult. *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl 1): S11.
- Screening for type 2 diabetes mellitus in adults: recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 2003; 138: 212.
- The cost-effectiveness of screening for type 2 diabetes. CDC Diabetes Cost-Effectiveness Study Group, Centers for Disease Control and Prevention. *JAMA* 1998; 280: 1757.

Despistaje de complicaciones

- International Diabetes Federation 2005. Global Guideline for type 2 diabetes. www.idf.org
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28 (Suppl 1): S4-S36.
- Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy III: Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 527-532.
- Eldor R, Raz I, Ben Yehuda A, Boulton AJM. New and experimental approaches to treatment of diabetic foot ulcers: a comprehensive review of emerging treatment strategies. *Diabet Med* 2004; 21: 1161-1173.
- Valk GD, Kriegsman DMW, Assendelft WJJ. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. A systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 633-658.
- Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* 2005; 293: 217-228.

- Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 956-962.
- Vinik AI, Maser RE, Mitchell B, et al. Diabetic autonomic neuropathy: a technical review. *Diabetes Care* 2003; 26: 1553-1579.
- Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, et al. Diabetic somatic neuropathies (Technical Review). *Diabetes Care* 2004; 27: 1458-1486.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
- Evans JMM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 2002; 324: 939-942.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Prving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348-393.

Abordaje del control glucémico

MONITORIZACIÓN CLÍNICA DEL CONTROL GLUCÉMICO

HbA_{1c}: objetivos y frecuencia de control

Los pacientes con diabetes presentan una elevada morbimortalidad como consecuencia de las complicaciones microvasculares y macrovasculares que comporta la hiperglucemia a largo plazo. En 1998 se publicaron los resultados del mayor estudio de intervención realizado en pacientes diabéticos tipo 2, el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), que demostró que el tratamiento intensivo de la hiperglucemia a largo plazo puede reducir la aparición de complicaciones microvasculares en la diabetes tipo 2 (DM2).

La hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) constituye el mejor parámetro de control glucémico ya que se correlaciona con la aparición de complicaciones micro y macrovasculares a largo plazo y porque proporciona información sobre el grado de control en los 2-3 meses previos. En estudios epidemiológicos se ha observado que, a partir de valores superiores a 8%, aumentan las complicaciones micro y macrovasculares. En estudios de intervención tanto en pacientes con diabetes tipo 1 (DCCT: *Diabetes Control and Complications Trial*) como en pacientes con DM2 (estudios Kumamoto, UKPDS y Steno), los beneficios en los grupos de terapia intensiva se obtuvieron con valores de HbA_{1c} medios próximos al 7%. A la luz de dichos estudios tanto la *American Diabetes Association* (ADA) como el Consenso Europeo para el tratamiento de la DM2 han propuesto criterios de HbA_{1c} basados en el intervalo de normalidad utilizado en el estudio DCCT (4-6%, media 5% y DE = 0,5). Sin embargo, mientras que el Consenso Europeo considera buen control una HbA_{1c} < 6,5% y aceptable una HbA_{1c} < 7,5%, la ADA considera como objetivo terapéutico una HbA_{1c} < 7%. En nuestro país, la guía del GEDAPS propone como objetivo

una HbA_{1c} <7% (media + 4 DE) e intensificar las medidas terapéuticas cuando la HbA_{1c} es superior al 8% y propone como indicador para las evaluaciones el porcentaje de pacientes con HbA_{1c} < 8% (media + 6 DE) (Tabla D). Valores de HbA_{1c} por encima del 10% constituyen motivo de priorizar las intervenciones educativas y terapéuticas, habitualmente necesitando de la insulinización o de la derivación al endocrinólogo. Estas cifras objetivo deben ser implementadas en protocolos locales.

Los objetivos terapéuticos deben ser más estrictos en los pacientes más jóvenes ya que tienen más posibilidades de desarrollar cualquiera de las complicaciones diabéticas. En estos pacientes se debe perseguir mantener las cifras de HbA_{1c} por debajo del objetivo establecido y se debería intentar alcanzar los mismos al diagnóstico en los primeros seis meses de tratamiento. También se observa que el beneficio es mayor cuando se cambia de un control deficiente a moderado que cuando se cambia de un control moderado a un control de casi normoglucemia. Estas observaciones evidencian la necesidad de priorizar las intervenciones en los pacientes más jóvenes y en los que tienen peor control metabólico.

La determinación de HbA_{1c} debería ser realizada con una periodicidad suficiente que permita detectar cambios terapéuticos. Así, la ADA recomienda, realizar una prueba de HbA_{1c} al menos dos veces al año cuando el paciente presenta un control glucémico adecuado y trimestralmente cuando se producen modificaciones del tratamiento o no presentan un adecuado control glucémico. La IDF recomienda entre 2 y 6 meses dependiendo del nivel y estabilidad de la glucemia y cambios en el tratamiento. En los pacientes con DM2 sin complicaciones, proponemos realizarla en el contexto de una evaluación general de consecución de objetivos que debería ser, al menos, semestral. Una frecuencia superior (entre dos y tres meses) se recomienda cuando se

TABLA I. Criterios de control en la DM2. Guía de tratamiento de la diabetes tipo 2 (basada en las recomendaciones de la ADA)

		<i>Objetivo de control</i>	<i>Intensificar intervenciones</i>
HbA _{1c} *	(%)	< 7	> 8
Colesterol total	(mg/dl) (mmol/l)	< 200 < 5,2	> 230 > 6
LDL	(mg/dl) (mmol/l)	< 100 < 2,6	> 130 > 3,35
HDL	(mg/dl) (mmol/l)	> 40 > 1,1	> 35 < 0,9
Triglicéridos	(mg/dl) (mmol/l)	< 150 < 1,7	> 200 > 2,3
Presión arterial	(mmHg)	≤ 130/80	≥ 140/90
Consumo de tabaco		No	Sí

*Los valores de la HbA_{1c} se basan en un rango de normalidad entre 4-6% (media 5%; DE 0,5). El objetivo de control de 7% equivale a 4 DE por encima de la media. El punto de 8% (intensificar intervenciones) equivale a 6 DE por encima de la media.

han introducido cambios importantes en el tratamiento, como la adición de un nuevo fármaco o la insulinización o en los pacientes con automonitorización, cuando los autoanálisis detectan un empeoramiento de las glucemias. En algunos pacientes con diabetes muy leve o de edad avanzada puede ser suficiente con una determinación anual, aprovechando el seguimiento de factores de riesgo cardiovascular.

Por tanto, aunque se debe individualizar el número de determinaciones, se deben mantener un número mínimo anual que permita conocer adecuadamente el grado de control del paciente para poder introducir las medidas adecuadas y evitar periodos prolongados de hiperglucemia.

En resumen:

- Debe recordarse la importancia de reducir la HbA_{1c} por la relación de este hecho con la reducción de las complicaciones microvasculares y la neuropatía
- Deben buscarse como objetivo de control glucémico el tener cifras de HbA_{1c} por debajo de 7% (aunque esto será en función del laboratorio de referencia) siendo precisa la intensificación del tratamiento cuando las cifras superan el 8%.
- Se debe buscar un manejo agresivo para conseguir estos objetivos de control en los pacientes jóvenes y principalmente en las fases más precoces de la enfer-

medad. Un manejo menos agresivo sólo se puede plantear en pacientes con historia de hipoglucemias severas, esperanza de vida limitada, ancianos y en alguna otra situación individual en función de co-morbilidades asociadas.

Automonitorización de la glucosa plasmática

La automonitorización de la glucosa plasmática es una medida disponible para todos los pacientes de nuevo diagnóstico como parte integral del proceso de educación diabética, desde luego, siempre en pacientes en tratamiento con insulina. No obstante, la utilidad no está tan testada en pacientes no insulinizados, por lo que la decisión de recomendarla en este grupo será en base a circunstancias individuales, como puede ser la presencia de hipoglucemias frecuentes, proporcionar información sobre hipoglucemias, si hay variaciones importantes en medidas higiénico-dietéticas (ejercicio, periodos de ayuno, etc.) o valoración de cambios durante enfermedades intercurrentes.

Se debe realizar anualmente una valoración estructurada de las habilidades de automonitorización, de los resultados que se obtienen y de la calidad y el uso hecho del equipo.

ESQUEMA TERAPÉUTICO EN LA DIABETES TIPO 2

El tratamiento debe buscar el alcanzar y mantener los objetivos de control glucémico a largo plazo. El tratamiento inicial en un paciente que no presenta criterios de insulización inmediata consiste en una dieta acorde a su estado ponderal, hipocalórica en caso de sobrepeso y normocalórica en caso de normopeso, y una pauta de ejercicio físico adecuada. Otras medidas, como el dejar de fumar o el control de otros factores de riesgo cardiovascular, no deben ser olvidadas.

La dieta y el ejercicio deben ser parte integrante del tratamiento a todo lo largo de la vida del paciente diabético, pero no se deben mantener de forma aislada durante mucho tiempo si el control glucémico no se consigue y las cifras de HbA_{1c} no descienden por debajo de 7%. Por ello, tan pronto como las modificaciones en el estilo de vida no consiguen proporcionar un control glucémico adecuado se debe prescribir un fármaco oral, aunque sin olvidar nunca la necesidad de seguir insistiendo en las medidas higiénico-dietéticas. Actualmente disponemos de un número importante de fármacos orales (Tabla II) con mecanismos de acción diferentes, lo que permite individualizar la decisión terapéutica y buscar un abordaje más fisiopatológico. Como ya se ha citado, en la DM2 coexisten dos defectos principales: la resistencia a la insulina (RI), presente en mayor o menor grado en más del 80% de los pacientes diabéticos, principalmente aquellos con obesidad central, y por la insulino deficiencia. En función de la predominancia de uno u otro defecto y de diversos aspectos de la evolución de la enfermedad como son el estado ponderal (obesidad o normopeso), complicaciones y otros procesos concomitantes, se realizará la selección de uno u otro fármaco. Sobre la insulino deficiencia actúan los fármacos secretagogos (sulfonilureas y meglitinidas) y sobre la RI, la metformina (de forma indirecta, reduciendo la producción hepática de glucosa) y las glitazonas (aumentando la captación de glucosa en los tejidos muscular y grasa). Finalmente, disponemos de otro grupo, los inhibidores de las alfa-glucosidasas, que actúan retrasando la absorción de los hidratos de carbono. En la Figura 1 se muestran los lugares y mecanismo de acción de los fármacos orales para el tratamiento de la diabetes.

Si el paciente presenta sobrepeso u obesidad es de elección la metformina ya que tiene claras ventajas sobre el resto de fármacos orales puesto que mejora la sensibilidad a la insulina y no comporta aumento de peso. Sus resultados en el estudio UKPDS lo convierten en el fármaco de elección en estos pacientes. Si el control no es adecuado, puede aso-

ciarse una sulfonilurea (SU), una glitazona, un secretagogo de acción rápida (meglitinida) o un inhibidor de las alfa-glucosidasas.

En el paciente con normopeso, son de primera elección las SU por su mayor experiencia de uso, pero también cabe considerar los secretagogos de acción rápida o un inhibidor de las alfa-glucosidasas si predominan las hiperglucemias posprandiales. Si el control no es adecuado, puede asociarse a la sulfonilurea otro fármaco como metformina, una glitazona o un inhibidor de las alfa-glucosidasas. En la Figura 2 se muestra un algoritmo de tratamiento basado en las propuestas del documento COMBO de tratamiento combinado y en el consenso de este grupo en base a las recomendaciones generales y a la evidencia disponible actualmente.

En casos de pacientes muy jóvenes o con sintomatología hiperglucémica intensa estaría indicado comenzar por insulina con el fin de preservar la función pancreática a largo plazo. Debe considerarse siempre la necesidad de insulización cuando el paciente presenta sintomatología hiperglucémica severa junto a una glucemia basal mayor de 300 mg/dl. Con cierta frecuencia, tras un cierto tiempo y una vez conseguido un control aceptable, se puede suspender la insulina y reemplazarla por un fármaco oral ya que, al mejorar el control, se reduce la glucotoxicidad de la hiperglucemia y mejora la sensibilidad a la insulina. Se considera necesaria una insulización transitoria cuando aparecen enfermedades intercurrentes graves (infecciones), cirugía mayor, en la fase aguda de un infarto agudo de miocardio y durante el embarazo y la lactancia.

ALIMENTACIÓN EN LA DIABETES

La dieta y el ejercicio constituyen la base del tratamiento y en algunos pacientes son suficientes para conseguir los objetivos terapéuticos. La coexistencia de sobrepeso u obesidad y no la diabetes en sí misma es lo que condiciona que la mayor parte de las veces la dieta sea hipocalórica y, por lo tanto, restrictiva. Debemos tener presente que el 80% de los pacientes diabéticos presentan sobrepeso.

La alimentación del paciente diabético debe ser una alimentación sana y equilibrada al igual que la del resto de la población. No se ha demostrado que haya un tipo de dieta que sea superior a las demás ya que, en general, con el paso del tiempo se igualan sus beneficios. Las dietas basadas en los hidratos de carbono de bajo índice glicémico se han mostrado superiores a las convencionales según muestra un metaanálisis reciente. Las principales modificaciones que se deben recomendar al paciente dia-

TABLA II. Fármacos orales para el tratamiento de la diabetes

	<i>Nombre comercial</i>	<i>Presentación</i>	<i>Dosis diaria (mg)</i>
<i>SULFONILUREAS</i>			
Glibenclamida	Daonil	5 mg	2,5-15
	Euglucon		
	Glucolon		
	Norglicem		
Gliclazida	Diamicron	80 mg	40-160
Gliclazida MR	Uni-Diamicron	30 mg	30-120
Glimepirida	Amaryl	2, 4 mg	1-6
	Roname		
Glipentida	Staticum	5 mg	2,5-15
Glipizida	Glibinese	5 mg	2,5-15
	Minodiab		
Gliquidona	Glurenor	30 mg	20-90
<i>SECRETAGOGOS. ACCIÓN RÁPIDA</i>			
Repaglinida	Novonorm	0,5, 1 y 2 mg	1,5-12
	Prandin		
Nateglinida ¹	Starlix	60, 120 y 180 mg	180-540
<i>BIGUANIDAS</i>			
Metformina	Dianben 850 Metformina EFG	850 mg	850-2550
<i>I. GLUCOSIDASAS</i>			
Acarbosa	Glucobay	50 y 100 mg	25-300
	Glumida		
Miglitol	Diastabol	50 y 100 mg	25-300
	Plumarol		
<i>GLITAZONAS</i>			
Pioglitazona ²	Actos	15 y 30 mg	15-45
Rosiglitazona ²	Avandia	4 y 8 mg	4-8
<i>COMBINACIONES ANTIDIABÉTICOS ORALES</i>			
Metformina (met) + rosiglitazona (rsg)	Avandamet ²	Rsg/ Met 2 mg/ 500 mg 1 mg/ 500 mg 2 mg/1000 mg 4 mg/1000 mg	Rsg/ Met 4 mg/2000 mg ³ 8 mg/2000 mg

¹No autorizada en monoterapia en Europa. Precisa visado de inspección. ²No autorizadas en asociación con insulina en Europa. Precisa visado de inspección. ³Dosis de inicio habitual.

bético son la sustitución de azúcares de absorción rápida por los de absorción más lenta (pasta italiana, pan y cereales integrales) y el reparto de las ingestas a lo largo del día para facilitar la secreción de la insulina endógena y evitar los picos de glucemia posprandial. En los pacientes tratados con fármacos es importante mantener un horario regular para evitar las hipoglucemias así como una inges-

ta regular de hidratos de carbono de absorción lenta para evitar las oscilaciones de glucemia y conseguir más fácilmente un buen control.

La alimentación pobre en grasas es fundamental si se tiene en cuenta el elevado riesgo cardiovascular que presentan los paciente diabéticos. Una dieta hipocalórica es, fundamentalmente, una dieta pobre en grasas.

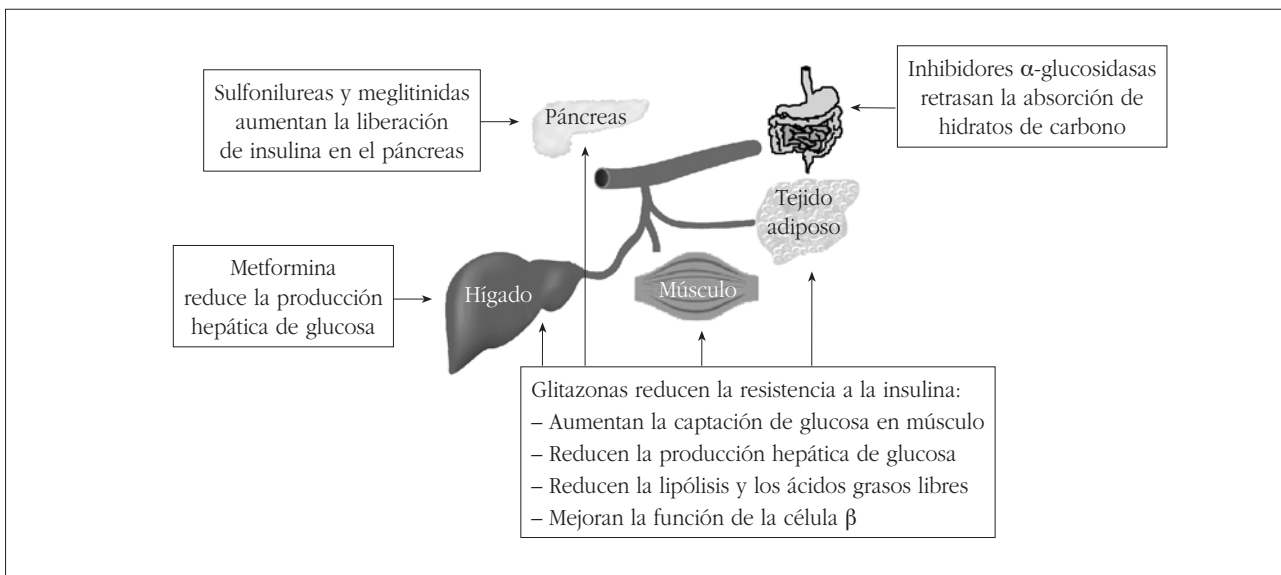


Figura 1. Principales lugares y mecanismos de acción de los fármacos antidiabéticos orales.

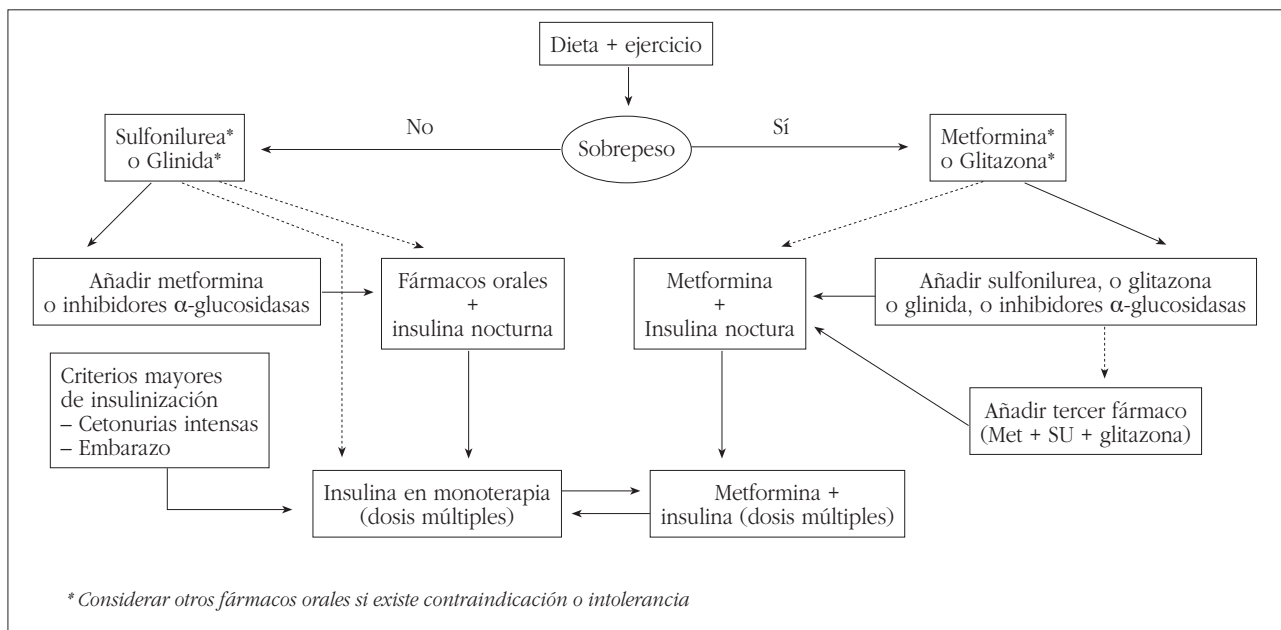


Figura 2. Algoritmo de tratamiento de la DM2.

Reparto de los hidratos de carbono de la dieta

Es muy importante que el paciente sea regular en el horario de las ingestas y en la cantidad de hidratos de carbono en cada una de ellas. Ello es especialmente importante en los pacientes tratados con fármacos. La utilización de la palabra ración para denominar conceptos tan distintos como son la ración de la dieta equilibrada (cantidad de alimento sin tener en cuenta de manera estricta el peso) y la ración de hidratos de carbono (cantidad de alimento que contiene 10 g de hidra-

tos de carbono) suele llevar a confusión. La mayor parte de los pacientes diabéticos tipo 2 pueden seguir una dieta basada en las raciones de la dieta equilibrada, aunque un conocimiento de la dieta por raciones de hidratos de carbono permite una mayor liberalidad de la misma. Se debe recordar que no sólo los farináceos aportan hidratos de carbono. Alimentos como los lácteos, las frutas, hortalizas y verduras (especialmente la cebolla, la zanahoria, las coles de Bruselas y la remolacha) también contienen hidratos de carbono.

Para conocer la cantidad de hidratos de carbono que debe ingerir el paciente al día, debemos calcular primero las necesidades calóricas y después convertirlas en raciones de hidratos de carbono. Estas raciones deben seguir las recomendaciones de la dieta equilibrada y se repartirán a lo largo del día en función del tratamiento y el riesgo de hipoglucemias.

EL EJERCICIO FÍSICO EN LA DIABETES

La práctica de ejercicio regular constituye una parte del plan terapéutico que no debe ser descuidada y permite reducciones adicionales de la HbA_{1c} de hasta el 1% al cabo de un año. La mejora sobre el metabolismo de los hidratos de carbono se produce por un aumento de la sensibilidad a la insulina y una disminución de la glucemia basal y posprandial (durante y después del ejercicio). Los beneficios se manifiestan a los 15 días pero desaparecen a los 3-4 días de no realizarlo. El tipo de ejercicio que se debe realizar dependerá de la edad, preparación física y preferencias del paciente. Es conveniente que sea de tipo aeróbico y de intensidad moderada (caminar, nadar, etc.). Un ejercicio intenso y desacostumbrado en un corto espacio de tiempo puede provocar una hipoglucemia o empeorar el control metabólico en las horas siguientes, obteniéndose un resultado contrario al esperado. En general la intensidad máxima de esfuerzo a realizar se controla mediante la frecuencia cardíaca máxima que se debe alcanzar durante el ejercicio, que se calcula restando a 220 la edad (por ejemplo 220-60 años = 160 lpm). Si no es posible tomar el pulso se aconsejará al paciente una intensidad que permita hablar durante el ejercicio sin dificultad respiratoria.

Según el tipo de ejercicio, la frecuencia podrá ser de 1 hora diaria (andar) o de 1 hora 3 veces por semana (gimnasia, natación, etc.). El ejercicio físico ideal para la mayoría de los pacientes diabéticos será caminar de 45-60 minutos/día, 3 a 5 días por semana. En caso de neuropatía o pie diabético, es importante evitar ejercicios que puedan suponer algún traumatismo en los pies como saltar, correr, fútbol o bicicleta de montaña, siendo preferibles los ejercicios en medio acuático. Si existe macroangiopatía y se pretende realizar un esfuerzo intenso, es preciso realizar previamente una prueba de esfuerzo o un registro electrocardiográfico ambulatorio (Holter).

En resumen, las medidas respecto al estilo de vida:

- Se debe proporcionar consejo continuo sobre cambios en el estilo de vida y realizar valoración anual como rutina o más a menudo si se producen cambios en la medicación.

- Introducir actividad física gradualmente, basado en circunstancias individuales y objetivos específicos.
- Animar a que se incremente la duración y frecuencia de la actividad física hasta 30-45 minutos entre 3 y 5 días a la semana en función del tipo de ejercicio o un total de 150 minutos de actividad física a la semana.
- Proporcionar información de cómo ajustar la nutrición y/o la medicación para la realización de ejercicio.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Sulfonilureas

Las sulfonilureas actúan principalmente estimulando la liberación de insulina para lo cual requieren la existencia de células β pancreáticas funcionantes. La más utilizada en nuestro medio es glibenclamida, que es la más potente y, por tanto con el mayor riesgo de hipoglucemias. La gliclazida o glimpirida, en cambio, pueden utilizarse en casos de insuficiencia renal leve-moderada y en ancianos por su menor riesgo de hipoglucemias graves. Además, pueden administrarse una vez al día.

El tratamiento se iniciará a dosis bajas (1/2 comp) y se administrará 30 minutos antes de iniciar la ingesta, excepto glimpirida y gliclazida que no ven alterada su absorción, y las dosis se aumentarán cada 1 ó 2 semanas. En general dosis superiores a los 2 comprimidos al día no aportan mejoras adicionales e incluso pueden empeorar, paradójicamente, el control.

El principal efecto secundario de las sulfonilureas es la hipoglucemia, más frecuente con las de vida media prolongada y el uso de dosis elevadas. También la favorecen la edad avanzada, el consumo de alcohol, la insuficiencia renal y hepática y los fármacos que interfieren en su metabolismo y eliminación. Al principio del tratamiento se suele observar un ligero aumento de peso aunque menor que el observado con la insulinización.

Metformina

La metformina es la única biguanida recomendada actualmente. Actúa disminuyendo la neoglucogénesis hepática. No produce hipoglucemias ni aumento de peso por lo que se recomienda como fármaco de primera elección en pacientes con sobrepeso u obesidad ya que ha demostrado una reducción de la morbimortalidad cardiovascular en el estudio UKPDS. También puede utilizarse en pacientes sin sobrepeso y en asociación con otros fármacos orales o insulina.

El efecto secundario más frecuente es la diarrea (30%), que es dosis dependiente y que habitualmente remite al reducir la dosis del fármaco y mejora con el paso del tiempo. Sólo un 10% de pacientes no la llegan a tolerar de ninguna manera. Se debe iniciar el tratamiento con 1 comprimido de 850 mg al día (medio en cada comida principal) para evitar los efectos gastrointestinales. Las dosis deben incrementarse cada 1 ó 2 semanas hasta un máximo de 2 ó 3 comprimidos en las comidas. La dosis de 2 comprimidos al día puede ser efectiva en el 85% de los casos, siendo sólo necesario aumentar a 3 comprimidos en algunos casos.

El efecto secundario más grave, aunque muy poco frecuente, es la acidosis láctica con una incidencia de 0,01-0,067 casos por 1.000 pacientes/año y una mortalidad del 50%. La mayoría de casos se han dado en individuos en los que la metformina estaba claramente contraindicada. No es muy aconsejable en pacientes ancianos (mayores de 80 años) y sólo debe prescribirse si el aclaramiento de creatinina es superior a 60 ml/min/1,73 m² ya que la creatinina plasmática no es un indicador fiable de la función renal en pacientes de edad avanzada.

Glitazonas (tiazolidinedionas)

Este grupo está formado por rosiglitazona y pioglitazona. Su principal mecanismo de acción consiste en mejorar la sensibilidad a la insulina principalmente a nivel periférico, lo que permite aumentar la captación de la glucosa en los tejidos muscular y graso. También disminuyen la síntesis de ácidos grasos y, en menor medida, la gluconeogénesis hepática. Estos fármacos tienen otros efectos beneficiosos añadidos a la mejora de los niveles de glucemia en individuos con hiperglucemia como una discreta reducción de la presión arterial, albuminuria, factores relacionados con la aterosclerosis (PAI-1, PCR, etc.). No producen hipoglucemias. Reducen la HbA_{1c} entre 1 y 1,5%. Son más efectivas en pacientes con sobrepeso y obesidad. Se ha observado un ligero aumento de peso atribuido a retención hidrosalina y aumento de la grasa subcutánea con disminución de la grasa visceral. Producen un discreto aumento del colesterol LDL y del colesterol HDL aunque el índice colesterol total:HDL no se modifica o mejora a largo plazo. Se metabolizan en el hígado y se excretan por las heces.

Han sido autorizadas tanto en monoterapia (cuando metformina está contraindicada o no se tolera), como en terapia combinada con metformina o con sulfonilureas. También en triple terapia (rosiglitazona) en pacientes en tratamiento previo con la combinación de metformina con una

sulfonilurea. Están contraindicadas en caso de insuficiencia cardíaca o hepatopatía. Se pueden utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa. También están contraindicadas en uso con insulina.

Inhibidores de las alfa-glucosidasas

Este grupo está constituido por miglitol y acarbosa. Inhiben de forma competitiva y reversible las alfa-glucosidasas de las microvellosidades intestinales retrasando la absorción de los hidratos de carbono complejos y disminuyendo el pico glucémico posprandial. Se recomienda su uso como primer fármaco en pacientes con glucemias preprandiales moderadas y posprandiales elevadas o existe contraindicación a otros fármacos. El efecto secundario más importante es la flatulencia. No deben administrarse a pacientes con enfermedad intestinal crónica o colon irritable. En monoterapia no producen hipoglucemia.

La dosis inicial aconsejada es de 25 mg (1/2 comprimido) al iniciar las comidas y sin masticar. La dosis debe ser aumentada semanalmente para minimizar los efectos secundarios, hasta llegar a la dosis de 300 mg/día. A pesar de que miglitol parece presentar una menor frecuencia de flatulencia, la mayor experiencia de uso de acarbosa y su utilización en el estudio UKPDS la hacen preferible al miglitol. Un reciente metaanálisis mediante un análisis *post-hoc* de los eventos cardiovasculares comunicados en 7 ensayos clínicos en que se utilizó acarbosa frente a placebo ha mostrado una reducción significativa de eventos cardiovasculares (35%) gracias a una reducción del 64% de los episodios de infarto de miocardio. Sin embargo, el peso de esta evidencia no es suficiente como para traducirlo en una recomendación de uso con preferencia sobre otros fármacos. Se desconoce el impacto sobre el resto de complicaciones crónicas y su efectividad a largo plazo.

Secretagogos de acción rápida (derivados de la meglitinida o glinidas)

La repaglinida y nateglinida son secretagogos de acción rápida y pertenecen, junto a la metiglinida, a los ahora llamados análogos de la metiglinida o, más coloquialmente, glinidas.

El mecanismo de acción es similar al de las sulfonilureas, pero estimulando la liberación posprandial inmediata de insulina (pico posprandial) a través de un punto de unión específico y distinto al de las sulfonilureas. Se trata de fármacos químicamente diferentes entre sí que se absorben rápidamente, con una vida media corta y metabolismo hepá-

tico, por lo que tienen menos riesgo de hipoglucemia y podrían ser ventajosos en pacientes con insuficiencia renal o en los ancianos.

La reducción de HbA_{1c} es algo menor que la descrita para sulfonilureas y metformina tanto en monoterapia como en combinación con metformina y es mayor con repaglinida que con nateglinida. La nateglinida, introducida en el mercado europeo el año 2002, ha sido autorizada sólo para su prescripción en combinación con metformina.

Tratamiento oral combinado

En la DM2 el tratamiento con monoterapia oral permite sólo un control aceptable durante algunos años, tras lo que se observa un empeoramiento progresivo del control metabólico independientemente del fármaco utilizado (como se observó en el estudio UKPDS, tanto con metformina, sulfonilureas o con la propia insulina). Este fenómeno, conocido tradicionalmente como "fracaso secundario", es debido a la pérdida progresiva de la secreción de insulina y forma parte de la evolución natural de la DM2, tal como fue observado a lo largo del estudio UKPDS (Figura 3). En esta situación, todas las guías de tratamiento proponen añadir un segundo fármaco oral. La justificación de la terapia combinada se basa, no sólo en el fracaso de la monoterapia a largo plazo, sino en el hecho, avalado por diferentes estudios, de que es factible aprovechar el efecto sinérgico de los diferentes mecanismos de acción de los fármacos. La terapia combinada permite utilizar menores dosis de los fármacos, lo que puede reducir la frecuencia o gravedad de los efectos adversos (generalmente dependientes de la dosis) y con una efectividad superior. El tratamiento combinado se debe iniciar en cuanto la monoterapia no consiga mantener los objetivos de control, realizando controles cada 3 meses y realizando las modificaciones oportunas (inicio del tratamiento combinado y ajuste de las dosis) para lograr los objetivos de control. El tratamiento oral combinado con dos fármacos es el paso natural anterior a la insulinización, en la gran mayoría de los pacientes.

El efecto que cabe esperar de la terapia combinada en cuanto a la reducción adicional de la HbA_{1c} es prácticamente el mismo que el que produce el fármaco en monoterapia (frente a placebo) y guarda relación estrecha con la potencia hipoglucemiante del fármaco. Aunque todos los fármacos podrían actuar sinérgicamente, no se recomienda en general la asociación de una sulfonilurea con una glinida ya que el modo de acción de inicio y fin rápido de las glinidas sobre el receptor de la célula beta es anulado por la acción

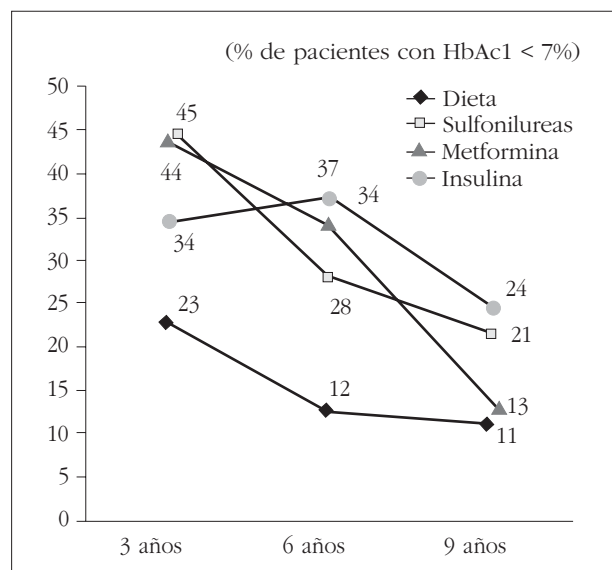


Figura 3. Efectividad a largo plazo de la monoterapia en los pacientes con sobrepeso (UKPDS 49). Turner R. JAMA 1999.

mantenido de la sulfonilurea. Tampoco se dispone de experiencias publicadas con la asociación de glinidas e inhibidores de las alfa-glucosidasas. Dado que ambos fármacos actúan sobre la fase posprandial, no parece recomendable su asociación.

La asociación con más experiencia de uso es la de la adición de metformina en pacientes tratados con sulfonilurea. Se debe recordar, sin embargo que, tras los resultados del estudio UKPDS en los pacientes con sobrepeso-obesidad, la monoterapia inicial debe ser siempre metformina. Esta combinación disminuye la glucemia basal en un 25-30% y la HbA_{1c} en un 1,5-2%, sin aumentar significativamente el número de hipoglucemias e independientemente del orden en que se inició el tratamiento. Aunque la mayor parte de estudios se han realizado con glibenclamida, cabe pensar que el resto de sulfonilureas sean igualmente eficaces.

En el estudio UKPDS se probó la adición de metformina durante 3 años en un subgrupo de pacientes con mal control a pesar de dosis plenas de sulfonilureas (clorpropamida o glibenclamida), observándose un exceso de mortalidad del 96% frente al grupo que siguió con sólo sulfonilurea, lo que ha cuestionado la utilización de esta combinación. Sin embargo, los autores del UKPDS atribuyeron este hecho al azar, ya que ambos grupos presentaron una mortalidad menor que la esperada en relación al conjunto de la cohorte del estudio, además del pequeño número de pacientes y el corto tiempo de seguimiento.

La adición de una glitazona a metformina podría ser una alternativa preferible en los pacientes con sobrepeso. Las glitazonas pueden tener una amplia difusión en los próximos años ya que permiten reducir la resistencia a la insulina presente en la mayor parte de pacientes diabéticos. En el paciente con sobrepeso, en el que predomina este defecto, y en el que metformina es el fármaco de elección en monoterapia, la combinación de esta última con una glitazona podría considerarse la asociación de primera elección desde un punto de vista fisiopatológico, por la asociación de otras alteraciones constitutivas del síndrome metabólico, por los efectos beneficiosos sobre la resistencia a la insulina y elementos relacionados con ella. Sin embargo, aunque se dispone de muchas evidencias indirectas, faltan los resultados de estudios comparativos de las glitazonas frente a otros grupos terapéuticos, que permitan valorar diferencias en eficacia y en otros posibles efectos metabólicos que justifiquen su mayor precio para situarlas por delante de las sulfonilureas en las recomendaciones terapéuticas. Esta recomendación se recoge también en las guías de la IDF en las que las glitazonas constituyen tratamiento de segunda línea (en combinación con metformina, al igual que las sulfonilureas) dados sus efectos positivos sobre distintos aspectos del síndrome metabólico asociados con la enfermedad cardiovascular. Posiblemente los ensayos clínicos en marcha ayuden a saber si es preciso replantear estas recomendaciones. La asociación en un solo comprimido de metformina y rosiglitazona disponible en nuestro país desde el 2004 puede contribuir a mejorar el cumplimiento terapéutico.

La asociación de metformina con inhibidores de las alfa-glucosidasas (acarbosea y miglitol) comporta una reducción menor de la HbA_{1c} por lo que constituirían una alternativa cuando existiera una contraindicación, alergia o intolerancia a otros fármacos o cuando el paciente presenta hipoglucemias frecuentes.

La adición de un secretagogo rápido a metformina constituye una asociación equiparable a la de las sulfonilureas con metformina y, aunque se dispone de menor experiencia, los estudios disponibles muestran algunas ventajas. En primer lugar, por su mecanismo de acción complementaria esta asociación podría controlar mejor las hiperglucemias posprandiales. En segundo lugar, la menor frecuencia de hipoglucemias graves observada con repaglinida y nateglinida en comparación con glibenclamida haría preferible esta asociación en pacientes con riesgo de hipoglucemia (insuficiencia renal y en ancianos, por ejemplo) y en aquellos

pacientes en los que predominan las hiperglucemias posprandiales. En los estudios publicados se ha observado una menor reducción de la HbA_{1c} con nateglinida que con repaglinida.

La adición de un inhibidor de las alfa-glucosidasas (acarbosea o miglitol) a una sulfonilurea o a metformina disminuye la glucemia posprandial en 25-30 mg aproximadamente y la HbA_{1c} de 0,5-1% sin que se observen cambios en los niveles de insulina ni aumento de la frecuencia de hipoglucemias. El miglitol, introducido en el mercado en 1999, no parece aportar ningún beneficio adicional. Debe tenerse en cuenta el riesgo de hipoglucemia, que debe ser tratada con glucosa pura (ya que la sacarosa, azúcar común, es un disacárido) así como los frecuentes efectos secundarios gastrointestinales.

Tratamiento con tres fármacos orales (triple terapia)

El Consenso Europeo plantea la posibilidad de utilizar 3 fármacos orales cuando el control es insuficiente con 2 de ellos. La triple terapia oral podría ser una alternativa a la insulinización cuando existen dificultades (pacientes muy obesos, ancianos o personas con escaso soporte familiar, por ejemplo) o en el paciente que no acepta la insulinización de ninguna manera. En un estudio reciente en que se comparó la insulinización con metformina frente a la triple terapia (adición de una glitazona), la reducción de HbA_{1c} (2,1%) y el incremento de peso fueron similares siendo menos frecuentes las hipoglucemias con la triple terapia. Actualmente la glitazona rosiglitazona tiene indicación en triple terapia tras el tratamiento de metformina con una sulfonilurea. Esta recomendación también se recoge en la última guía de la IDF.

Tratamiento combinado con fármacos orales e insulina nocturna

Cuando el paciente no se controla adecuadamente con fármacos orales, la adición de una dosis de insulina nocturna es, para la mayor parte de guías, el siguiente escalón, independientemente de los fármacos orales utilizados. La dosis de insulina retardada al acostarse frena la producción hepática nocturna de glucosa reduciendo la hiperglucemia basal. El aumento de peso, las necesidades de insulina y el riesgo de hipoglucemias, son menores y no se suelen precisar suplementos de hidratos de carbono antes de acostarse. Habitualmente se suele empezar con una dosis de 10 UI al acostarse de insulina NPH o insulina glargina, aunque la insulina glargina ha demostrado comportar un

menor riesgo de hipoglucemias nocturnas. El objetivo es normalizar la glucemia basal y para ello el propio paciente debe ajustar la dosis de insulina en función de los resultados de glucemia capilar realizado por la mañana (en ayunas). En caso de que el paciente tome 2 fármacos orales, se propone mantener metformina y suprimir el otro fármaco aunque no se dispone de evidencias suficientes a favor o en contra de mantener los 2 fármacos orales.

Insulinización en monoterapia

Si se decide insulinizar en monoterapia porque el paciente está moderadamente sintomático, indicaremos insulina NPH antes del desayuno (0,2 UI/kg/día si recibe sulfonilureas y 0,3 UI/kg/día si recibe metformina). Si se trata de un paciente muy sintomático (cetonurias positivas, pérdida de peso, polidipsia, etc.) se debe sospechar una insulinopenia severa, por lo que se administrará insulina a dosis más elevadas (insulina NPH ~ 0,5 UI/kg/día). Aunque tradicionalmente se ha fraccionado la dosis de insulina en 2/3 antes del desayuno y 1/3 antes de la cena, con frecuencia en los pacientes con DM2 se requieren dosis superiores en la cena para suprimir la producción hepática de glucosa. En general, las necesidades de insulina habituales son de 0,3-0,7 UI./kg/día y suelen aumentar con la progresión de la enfermedad, pudiendo llegar a ser de 1,5 UI/kg/día en pacientes obesos.

La aparición de la insulina glargina ha permitido que sea suficiente con una sola dosis diaria para conseguir un control aceptable y prevenir las complicaciones agudas, especialmente en pacientes de edad avanzada o con insuficiencia renal.

Toda modificación de la pauta de insulina debe ir acompañada de un incremento temporal de la frecuencia de autoanálisis. Antes de cualquier modificación es necesario comprobar la persistencia de la alteración y repasar la dieta, el número de tomas y distribución horaria, el intervalo entre la inyección de insulina y la ingesta, el tipo de ejercicio y horario y revisar las técnicas de autoanálisis e inyección.

Las variaciones de dosis no serán superiores a 2-4 UI día y habitualmente se modificará sólo una de las dosis. En general, son bastantes los pacientes capaces de modificar por sí mismos las dosis de insulina en función de los resultados de los autoanálisis. Las mezclas estándar comerciales, aunque menos fisiológicas, permiten un mejor control de las hiperglucemias posprandiales, son más cómodas para el paciente y reducen los errores inherentes a la obtención manual de la mezcla. Existen una gran variedad de mezclas, tanto

con insulina regular como con análogos de insulina (insulina aspart o lispro). Entre las mezclas más usadas están: insulina regular 30%/ insulina NPH 70%, insulina aspart 30%/insulina NPH 70% y la insulina lispro 25%/insulina NPL 75%.

Análogos de insulina rápida

Las insulinas lispro y aspart presentan un perfil con un inicio de acción a los 5-15 minutos, un pico a los 30-90 minutos y una duración entre 4 y 6 horas, por tanto más rápido y corto que la insulina humana regular. A diferencia de la insulina regular, que ha de administrarse unos 15-30 minutos antes de las comidas, la principal ventaja de los análogos es que se pueden administrar antes, o incluso justo después de la ingesta, lo que permite una mayor flexibilidad de horarios y ajustar la dosis a la cantidad de hidratos de carbono ingerida. A pesar de que los estudios muestran un mejor control de las hiperglucemias posprandiales una reciente revisión sistemática muestra sólo un beneficio menor en la DM2 ya que sólo se observó un menor riesgo de hipoglucemias graves (la mediana de la tasa de hipoglucemias por 100 personas/año fue de 0,6 para los análogos frente a 2,8 para la insulina regular) sin que se observaran diferencias en la HbA_{1c} (diferencia 0,0%). Estarían indicados principalmente en pacientes tratados con varias dosis de insulina que presentan hiperglucemias posprandiales o hipoglucemias antes de la comida siguiente, pero también en pacientes que, por razones diversas (laborales, por ejemplo), no pueden seguir unos horarios de comidas regulares. Cuando se realiza el cambio de regular a un análogo debe tenerse en cuenta que, al ser su efecto más corto, pueden aparecer hiperglucemias antes de la siguiente comida, por lo que requieren siempre de la administración conjunta con insulina retardada. Las mezclas estándar conteniendo un 25% de lispro o un 30% de aspart serían útiles en estos casos.

Adición de fármacos orales en pacientes mal controlados con insulina

Otra situación frecuente es la de pacientes con DM2 insulinizados pero con un control metabólico deficiente. La posibilidad de añadir un fármaco oral que actúe en cualquiera de los otros mecanismos fisiopatogénicos ha sido constatada con todos ellos. La metformina constituye el fármaco de elección en esta indicación. En caso de existir contraindicación o intolerancia a la metformina, se podría utilizar alguno de los otros fármacos orales (sulfonilurea o secre-

tago rápido, o inhibidor de las alfa-glucosidasas) con reducciones que oscilan entre 0,6 y 1,2%. De momento, las glitazonas, aunque se han mostrado igual de eficaces que metformina, no han sido autorizadas en esta indicación en Europa por el riesgo de insuficiencia cardíaca y el mayor incremento de peso.

Tratamiento combinado con análogos de insulina de acción prolongada y fármacos orales

La reciente aparición de los análogos de la insulina de acción prolongada ha motivado la investigación clínica sobre las ventajas de utilizarlos en terapia combinada con fármacos orales. La mayoría de los ensayos clínicos de terapia combinada se habían realizado con insulina NPH, probablemente por ser la insulina más utilizada en la DM2 y por su perfil de acción prolongada. No obstante, sus características farmacocinéticas plantean algunos inconvenientes, básicamente porque su pico de acción máxima se produce a las 4-6 horas de la inyección, y en monodosis nocturna este pico coincide con la fase del sueño. Además, la duración de acción puede no llegar a cubrir adecuadamente la fase matutina de hiperglucemia.

La insulina glargina es un análogo de la insulina humana de acción prolongada que posee un perfil de acción de 24 horas sin picos de acción pronunciados, de eficacia similar a la insulina NPH tanto en la DM1 como en la DM2. La terapia combinada de insulina glargina y fármacos orales consigue un descenso de HbA_{1c} similar que con insulina NPH, con un aumento similar de peso. Aparte de la dosis única diaria, la principal ventaja es que la terapia con insulina glargina se asocia a una menor incidencia de hipoglucemias nocturnas que la terapia combinada con insulina NPH (25 a 50% menos), por lo que constituyen una alternativa cuando aparecen hipoglucemias nocturnas que no pueden ser corregidas modificando la pauta del paciente o constituyen un impedimento para mejorar el control glucémico. El mayor precio y la menor experiencia de uso la sitúan en esta posición.

Recientemente, en mayo de 2005, se ha introducido en España otro análogo de insulina de acción prolongada, la insulina detemir, cuya novedad estriba en que a la molécula de insulina se le ha incorporado un ácido graso que permite su unión a la albúmina. Tiene una duración de acción algo menor que la insulina glargina.

MANEJO DE LA DIABETES TIPO 2 EN EL HOSPITAL

El tratamiento de la DM2 en el hospital se ha considerado generalmente como un problema de importancia secun-

daria en relación con la patología que motivó el ingreso del paciente. En los últimos años se ha comprobado que es importante el control de la hiperglucemia en los pacientes hospitalizados, con implicaciones en cuanto al riesgo de mortalidad y de morbilidad. La hiperglucemia del paciente hospitalizado puede deberse al estrés, a la descompensación de cualquier tipo de diabetes, o puede ser iatrogénica, sobre todo por glucocorticoides.

No se conoce con precisión la prevalencia de diabetes entre los pacientes hospitalizados, aunque algunas estimaciones la sitúan entre el 12 y el 25%. La hiperglucemia del paciente hospitalizado puede encuadrarse en tres categorías:

1. Diabetes previamente diagnosticada,
2. Diabetes no conocida, objetivándose niveles de glucemia en ayunas iguales o superiores a 126 mg/dl, o glucemia al azar de 200 mg/dl, que se confirman tras el alta hospitalaria, y
3. Hiperglucemia durante la hospitalización, con valores en ayunas de 126 mg/dl o al azar de 200 mg/dl que se normalizan tras el alta hospitalaria.

El paciente crítico

La mortalidad de los pacientes que requieren cuidados intensivos durante varios días asciende a un 20%, independientemente de la causa inicial por la que ingresaron en unidades de cuidados intensivos. La mayoría de las muertes se atribuyen a fracaso multiorgánico, debido o asociado a sepsis. Los pacientes en situación crítica son más susceptibles de presentar complicaciones infecciosas.

Es bien conocido que en las situaciones de enfermedad aguda o trauma se produce resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa e hiperglucemia y que todo ello se debe al aumento de las hormonas contrarreguladoras y al aumento de citocinas. Esta situación se considera como un mecanismo de adaptación para proporcionar glucosa al sistema nervioso central y a las células sanguíneas. Hasta hace poco se consideraba adecuado mantener glucemias entre 160 y 200 mg/dl para maximizar la captación celular de glucosa evitando la hiperosmolaridad. Sin embargo, a raíz del estudio clínico realizado en el año 2001, de forma aleatorizada, controlada y a larga escala, se ha demostrado que la prevención de la hiperglucemia en pacientes críticos mejora sustancialmente el pronóstico. En este estudio se vio que la normoglucemia (glucemia menor de 110 mg/dl), conseguida mediante la administración de insulina intravenosa en pacientes críticos que requerían cuidados intensivos durante más de 5 días, en comparación con el tratamiento con-

vencional consistente en la infusión de insulina cuando la glucemia superaba los 200 mg/dl para conseguir niveles de glucosa de 150-160 mg/dl, reducía la mortalidad del 20,2% al 10,6%. Además, este tratamiento con insulino-terapia intensiva evitaba una serie de complicaciones como las infecciones nosocomiales graves, fracaso renal agudo, disfunción hepática, polineuropatía, debilidad muscular y anemia, reduciendo la estancia en la unidad de cuidados intensivos.

Diabetes y cirugía

El estrés quirúrgico estimula la secreción de hormonas contrarreguladoras que disminuyen la sensibilidad a la insulina y la secreción de insulina. Esta situación favorece el catabolismo y puede descompensar el control glucémico en el paciente con diabetes e inducir cetosis si tiene deficiencia de insulina. Además, la cirugía puede rodearse de otras complicaciones en el paciente con diabetes como, por ejemplo, la hipoglucemia en relación con el ayuno y el exceso de insulina o con el tratamiento con sulfonilureas, la infección de la herida quirúrgica o el infarto de miocardio. Se ha visto que los pacientes hospitalizados con glucemias superiores a 220 mg/dl tienen más infecciones. Además, los pacientes sin diabetes conocida y con hiperglucemia durante la hospitalización tienen mayor mortalidad. Se ha demostrado que la evolución de los pacientes con glucemia en ayunas menor de 126 mg/dl a su ingreso es mejor.

Hay datos que apoyan que la hiperglucemia en el perioperatorio de la cirugía cardíaca en pacientes con diabetes es un factor de predicción independiente de infección, habiéndose referido una menor mortalidad en aquellos pacientes con glucemia menor de 150 mg/dl.

Enfermedades neurológicas agudas y diabetes

Numerosos estudios han mostrado que la hiperglucemia se asocia con peor evolución de los pacientes con accidentes cerebrovasculares y daño cerebral. Se ha estimado un nivel superior a 110 mg/dl de glucemia asociado a mayor mortalidad para estos pacientes.

Infarto agudo de miocardio e hiperglucemia

En el estudio DIGAMI 1 (*Diabetes and Insulin-Glucose infusion in Acute Myocardial Infarction 1*) se objetivó que el control glucémico por debajo de 220 mg/dl en los pacientes con diabetes durante los siguientes tres meses de haber tenido un infarto agudo de miocardio (IAM) tenía un pronóstico favorable. En este estudio los pacientes diabéticos ingresados con IAM recibieron, de forma aleatorizada, tra-

tamiento intensivo con insulina o tratamiento estándar. Al alta hospitalaria, los pacientes asignados a tratamiento intensivo continuaron con insulina subcutánea durante al menos tres meses. Este grupo de pacientes tuvo una supervivencia mayor, una disminución de re-infartos y de episodios de insuficiencia cardíaca.

Recientemente se han publicado los resultados del DIGAMI 2 diseñado para confirmar y ampliar los datos obtenidos con el primer estudio. En esta ocasión siguieron tres estrategias terapéuticas comparando infusión de glucosa-insulina en el momento agudo seguido de control glucémico con insulina tras el alta, infusión de glucosa-insulina en el momento agudo seguido de tratamiento convencional y un tercer grupo con manejo metabólico según los estándares de los centros respectivos. Al final del seguimiento de los tres grupos (1-3 años) no había diferencias en la HbA_{1c} (6,8%). No se encontró diferencias entre la mortalidad en los tres grupos de sujetos. No obstante, se vió que la glucemia al ingreso era un factor de predicción fuerte de mortalidad a largo plazo en estos pacientes. Es importante resaltar que en el DIGAMI 2 los pacientes en general tuvieron mejor control glucémico que los conseguidos en el DIGAMI 1. También los pacientes del segundo estudio se beneficiaron de las estrategias terapéuticas múltiples del IAM que incluyen la infusión de insulina. Otros estudios en pacientes con IAM avalan también la importancia de la hiperglucemia al ingreso en relación con la mortalidad.

Tratamiento de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado

- Sulfonilureas y meglitinidas: la potencia y la duración de las sulfonilureas constituyen una contraindicación relativa en aquellos pacientes con alimentación insuficiente por el riesgo de hipoglucemia. Las meglitinidas teóricamente ofrecen menos riesgo de hipoglucemia dada su acción más corta, pero no hay estudios clínicos que lo confirmen.
- *Metformina*: en principio este fármaco no debe ser utilizado en pacientes hospitalizados ya que pueden concurrir una serie de situaciones en las que el tratamiento con metformina podría inducir una complicación fatal como la acidosis láctica. Los factores de riesgo para esta complicación son la enfermedad cardíaca, la insuficiencia cardíaca congestiva, la hipoperfusión, la insuficiencia renal, la edad avanzada y la enfermedad pulmonar crónica. Aunque la acidosis láctica es una complicación rara del tratamiento con metformina, es poco prudente usar este fármaco en el medio hospitalario.

- *Glitazonas*: no es recomendable su inicio en el hospital si se precisa un control rápido de la glucemia (consideraciones previas), debido al retraso de estos fármacos en su comienzo de acción. La continuidad de su uso en el hospital no es recomendable en los pacientes con predisposición a la insuficiencia cardíaca (en los que están contraindicados) ni en pacientes sometidos a cirugía debido a que aumentan el volumen intravascular.
- *Insulina*: las pautas de insulina deben acomodarse a cada situación.
 - *Insulina subcutánea*: el tipo de insulina a administrar dependerá de la situación concreta. En algunos casos la pauta de insulina programada se sujetará a correcciones o a suplementos de insulina según objetivos de control glucémico. En los casos en que hay que corregir frecuentemente o que hay que administrar suplementos de insulina es recomendable ir aumentando las dosis programadas de insulina para ajustarlas al aumento de las necesidades de la hormona. Cuando las correcciones de insulina se hacen en espacios cortos de tiempo parece razonable utilizar análogos de insulina de acción corta para evitar hipoglucemias. Las pautas convencionales de insulina regular en incrementos según la glucemia sirven para corregir, pero no para prevenir, la hiperglucemia y además pueden inducir cambios bruscos en los niveles de glucemia. Por lo tanto, no deben ser mantenidas durante la estancia hospitalaria, sino modificadas tan pronto se vean las necesidades de insulina del paciente y la mejor pauta que se ajuste a las mismas. Los niveles de glucemia aconsejados en los pacientes sin enfermedad crítica son 90-130 mg/dl antes de las comidas e inferiores de 180 mg/dl tras las comidas.
 - *Infusión intravenosa de insulina*: esta modalidad de tratamiento está especialmente indicada en las descompensaciones hiperglucémicas cetósicas y no cetó-

sicas, en el cuidado preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio, tras la cirugía cardíaca, el trasplante de órganos, el *shock* cardiogénico, la hiperglucemia por altas dosis de glucocorticoides, en pacientes que no comen y en cuidados intensivos. No existen algoritmos fijos para calcular la dosis de insulina intravenosa. Este cálculo dependerá del nivel de glucosa y de la velocidad de cambio de la glucemia, por lo que se hace necesaria la determinación frecuente de glucemia. La frecuencia de las determinaciones variará dependiendo de la variación de los niveles de glucemia en general se aconseja cada hora hasta que la glucemia se estabiliza y entonces se hace cada 2 horas.

El paso de insulina intravenosa a subcutánea debe programarse de tal forma que, si se va a iniciar insulina subcutánea de acción rápida, ésta se administre 0,5-1 hora antes de retirar la insulina intravenosa y, si se va a administrar insulina de acción intermedia o prologada, se administre 2-3 horas antes de interrumpir la infusión intravenosa.

Prevención de la hipoglucemia en el paciente hospitalizado

La hipoglucemia es una situación que ocurre con frecuencia en pacientes diabéticos hospitalizados en tratamiento con insulina. Pero incluso los pacientes no diabéticos pueden tener factores que induzcan la hipoglucemia como mal estado nutricional, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal o hepática, cáncer, infección o sepsis. Los pacientes diabéticos pueden tener también estas condiciones. Además, se pueden dar muchas situaciones que favorezcan la hipoglucemia como son la reducción brusca de las dosis de glucocorticoides, la disminución de la ingestión de alimentos, los vómitos, el cese de alimentación oral, la disminución de aporte de dextrosa intravenosa, la interrupción de alimentación enteral o parenteral, etc. La enfermería debe tener planificado el tratamiento de la hipoglucemia.

BIBLIOGRAFÍA

Monitorización clínica del control glucémico

- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
- Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-

insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6 years study. *Diabetes Res Clin Prac* 1995; 28: 103-117.

- United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-852.
- United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in

overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) *Lancet* 1998; 352: 854-864.

- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen G, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.
- American Diabetes Association. 2005 Clinical Practice Recommendations. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28 (Supl 1): S4-S6. Disponible en http://intlcare.diabetes-journals.org/content/vol28/suppl_1/
- European Diabetes Policy Group 1998-1999: A Desktop Guide to Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetic Medicine* 1999; 16: 716-730.
- Gedaps (Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de Salud). Guía de recomendaciones para el tratamiento de la diabetes tipos 2 en atención primaria. 4ª ed. Madrid: Elsevier Ed. 2004.
- Winocour PH. Effective diabetes care: a need for realistic targets. *BMJ* 2002; 324: 1577-1580.
- Vijan S, Hofer TP, Hayward RA. Estimated benefits of glycemic control in microvascular complications in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 1997; 127: 788-795.

Esquema terapéutico; alimentación; ejercicio; tratamiento farmacológico

- Opperman AM, Venter CS, Oosthuizen W, Thompson RL, Vorster HH. Meta-analysis of the health effects of using the glycaemic index in meal-planning. *Br J Nutr* 2004; 92: 367-381.
- Moore H, Summerbell C, Hooper L, Cruickshank K, Vyas A, Johnstone P, et al. Dietary advice for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD004097.
- McIntosh A, Hutchinson A, Home PD, Brown F, Bruce A, Damerell A, et al. Clinical guidelines and evidence review for type 2 diabetes: Management of blood glucose. Sheffield: ScHARR, University of Sheffield. Available at <http://www.shef.ac.uk/guidelines/>
- International Diabetes Federation 2005. Global Guideline for type 2 diabetes. www.idf.org
- Stumvoll M, Goldstein B, van Haeften T. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005; 365: 1333-1346.
- Inzucchi, SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. Scientific review. *JAMA* 2002; 287: 360-372.
- Goday Arno A, Franch Nadal J, Mata Cases M. Criterios de control y pautas de tratamiento combinado en la diabetes tipo 2. Actualización 2004. *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 187-197.
- Hanefeld M, Gagatay M, Petrowsitch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004; 25: 10-16.
- Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004; 351: 1106-1118.
- Schwartz S, Sievers R, Strange P, Lyness WH, Hollander P. INS-206 study team. Insulin 70/30 mix plus metformin versus triple oral therapy in treatment of type 2 diabetes after failure of two oral drugs: efficacy, safety, and cost analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 2238-2243.
- Yki-Jarvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 758-767.
- Goudswaard A, Furlong Nj, Rutten G, Stolk R, Valk G. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003418.
- Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; D003287.
- Hirsch UK. Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005; 352: 174-183.
- Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. *Health Technol Assess* 2004; 8: 1-72.

Manejo de la diabetes en el hospital

- Van der Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-1367.
- Van der Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest* 2004; 114: 1187-1195.
- Pomposelli JJ, Baxter JK, 3rd, Babineau TJ, Pomfret EA, Driscoll DF, Forse RA, et al. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1998; 22: 77-81.
- Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 978-982.
- Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 352-360.
- Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, Bookin S, Kanhere V, Starr A. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 356-361.
- Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001; 32: 2426-2432.
- Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus: DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997; 314: 1512-1515.
- Malmberg K, Ryden I, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A, et al. Randomized trial of insulin glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI 2 study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 57-65.
- Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al. Waldenström A for the DIGAMI 2 Investigators. Intensive metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005; 26: 650-661.
- Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355: 773-778.
- Bolk J, van der PT, Cornel JH, Arnold AE, Sepers J, Umans VA. Impaired glucose metabolism predicts mortality after a myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001; 79: 207-214.
- Miller CD, Philips IS, Ziemer DC, Gallina DL, Cook CB, El Kebbi IM. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1653-1659.
- Misbin RI, Green I, Stadel BV, Guerguian JL, Gubbi A, Fleming GA. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med* 1998; 338: 265-266.
- Queale WS, Seidler AJ, Brancati FL. Glycemic control and sliding scale insulin use in medical inpatients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1997; 157: 545-552.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes: VIII Diabetes care in specific settings. *Diabetes Care* 2005 (Suppl 1): S24-S28.
- Shilo S, Berezovsky S, Friedlander M. Hypoglycemia in hospitalized nondiabetic older patients. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 97.

Abordaje de otros factores de riesgo cardiovascular

MANEJO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial (HTA), considerada como una presión arterial (PA) $\geq 140/90$ mmHg, es una co-morbilidad muy frecuente en los pacientes diabéticos. De hecho, la HTA está presente en la mayoría de los pacientes con diabetes, dependiendo del tipo de diabetes, edad, obesidad y raza. La HTA es, además, un factor de riesgo mayor para la aparición de complicaciones cardiovasculares y microvasculares, como la retinopatía y la nefropatía. En diabetes tipo 1, la HTA es habitualmente el resultado de la nefropatía subyacente. En diabetes tipo 2, la HTA puede estar presente como parte del síndrome metabólico que se asocia con frecuencia a complicaciones cardiovasculares.

Diversos ensayos clínicos aleatorizados han demostrado el beneficio (en términos de reducción de eventos coronarios, cerebrovasculares y nefropatía) de reducir la presión a cifras de PA sistólica (PAS) < 130 y de PA diastólica (PAD) < 80 mmHg en pacientes diabéticos. Datos epidemiológicos demuestran que una PA $> 115/75$ mm Hg se asocia con un aumento de eventos cardiovasculares y mortalidad en sujetos con diabetes. Por tanto, el objetivo de PA $< 130/80$ mm Hg parece razonable y puede lograrse de forma segura. Pero, antes de iniciar el tratamiento, los pacientes en los que se detecta una PA elevada deben ser re-evaluados en un mes para confirmar la presencia de HTA. No obstante, una PAS ≥ 160 o una PAD ≥ 100 mm Hg obliga a iniciar inmediatamente tratamiento farmacológico. A este respecto el informe de la *American Diabetes Association* (ADA) correspondiente al año 2005 recomienda que:

- La PA se mida en todas las consultas rutinarias de diabetes.
- En los pacientes en los que se observe una PAS ≥ 130 o una PAD ≥ 80 mmHg se debe confirmar la PA en otro día separado.

- En los sujetos diabéticos hipertensos en los que esté clínicamente indicado debe realizarse la medida ortostática de PA.
- Que el objetivo de control para los diabéticos debe ser alcanzar una PAS < 130 y una PAD < 80 mmHg.

Las últimas guías de la *International Diabetes Federation* (IDF) recogen unas recomendaciones similares estableciendo como medida de evaluación, la necesidad de que en la historia de todo diabético se recoja una medición anual y, en el caso de que no exista una adecuada consecución de los objetivos de control, exista evidencia de que se han tomado las medidas oportunas. Además, en los pacientes hipertensos debe tenerse en cuenta que la existencia de otros factores de riesgo como obesidad, dislipemia o tabaquismo, la presencia de microalbuminuria y el mal control glucémico deben ser tratados y vigilados de forma estricta; y conviene reseñar que muchos de estos pacientes requerirán tres o más fármacos para alcanzar los objetivos de control necesarios. Es importante señalar que en caso de nefropatía diabética con presencia de proteinuria franca (> 1 g/día), se debe considerar que el objetivo de control de PA ha de ser aún más bajo, $< 125/75$ mmHg.

En cuanto al tratamiento antihipertensivo, aunque no existen estudios bien controlados del efecto de la dieta y el ejercicio sobre PA realizados específicamente en sujetos diabéticos, puede recomendarse reducir el consumo de sal y el peso (cuando esté indicado); aumentar el consumo de frutas, verduras y lácteos bajos en grasa; evitar el consumo excesivo de alcohol, y aumentar la actividad física, han demostrado ser actitudes eficaces en reducir la PA en sujetos no diabéticos. Estas estrategias, además, pueden ser también beneficiosas en el control glicémico y lipídico. No obstante, el efecto de estas medidas no farmacológicas sobre la protección cardiovascular no ha sido aún bien cuantificado.

Respecto al tratamiento farmacológico, se han realizado diversos estudios que han demostrado que reducir la PA con

fármacos como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), betabloqueantes, diuréticos y bloqueantes de los canales del calcio (BCC), es eficaz para disminuir las complicaciones cardiovasculares. En pacientes con nefropatía diabética se ha observado que los ARA II pueden ser superiores a los BCC para reducir la morbi-mortalidad cardiovascular. En el estudio INVEST, que incluyó hipertensos con enfermedad coronaria, se demostró que el tratamiento basado en un BCC (verapamilo) redujo la mortalidad cardiovascular de forma similar a un betabloqueante, y estos resultados fueron también confirmados específicamente para el subgrupo de pacientes diabéticos. Los IECA han demostrado mejorar el pronóstico cardiovascular en los pacientes de alto riesgo, con o sin HTA. El estudio ALLHAT no encontró diferencias significativas entre el tratamiento antihipertensivo inicial con clortalidona, amlodipino y lisinopril, aunque el diurético se mostró ligeramente superior a los otros fármacos, particularmente en la reducción de insuficiencia cardíaca. El brazo de tratamiento con doxazosina tuvo que finalizar precozmente al observar que el alfabloqueante fue significativamente menos eficaz que el diurético en la aparición de insuficiencia cardíaca. Por otra parte, el estudio LIFE mostró que un ARA II fue superior a un betabloqueante en pacientes con HTA e hipertrofia ventricular izquierda.

En cuanto al tratamiento, las recomendaciones que establece el informe de la *American Diabetes Association* (ADA) 2005 son:

- Los pacientes hipertensos (PAS \geq 140 o PAD \geq 90 mmHg) deberían recibir tratamiento farmacológico además de las estrategias dirigidas a cambios en el estilo de vida.
- Los pacientes con una PAS de 130-139 mmHg o una PAD de 80-89 mmHg podrían estar con tratamiento no farmacológico un máximo de tres meses y si en ese tiempo no se han alcanzado los objetivos de control de PA, se deberían añadir tratamiento farmacológico con fármacos que actúen bloqueando el sistema renina-angiotensina.
- Se debería establecer como fármaco inicial de tratamiento una clase farmacológica que haya demostrado beneficios en los sujetos diabéticos (IECA, ARA II, diuréticos o BCC). Pero todos los pacientes diabéticos hipertensos probablemente deberían estar tratados con un régimen que incluyera un IECA o un ARA II, es decir, un fármaco que bloquee el sistema renina-angiotensina y, si una clase farmacológica no es tolerada, debería ser sustituida por la otra. Si se necesita más medicación para alcan-

zar los objetivos de control de PA se debería añadir una tiazida o un BCC. Hay que tener presente que, cuando se utilicen IECA, ARA II o diuréticos, se debe monitorizar la función renal y los niveles de potasio sérico.

- Hay algunas evidencias clínicas disponibles que apoyan la utilización de cada familia en diferentes situaciones:
 - En pacientes con diabetes tipo 1, hipertensos, con cualquier grado de albuminuria, los IECA han demostrado retrasar la progresión de la nefropatía.
 - En pacientes con diabetes tipo 2, hipertensos, con microalbuminuria, IECA y ARA II, han demostrado retrasar la progresión a macroalbuminuria.
 - En los diabéticos tipo 2, hipertensos, con macroalbuminuria e insuficiencia renal, los ARA II han demostrado retrasar la progresión de la nefropatía.

Generalmente se requieren varios fármacos (dos o más fármacos a las dosis adecuadas) para lograr los objetivos de PA.

Respecto a poblaciones especiales, en las mujeres embarazadas diabéticas con HTA crónica, se sugiere alcanzar niveles de PA más estrictos, de 110-129 y 65-79 mmHg por el bien de la salud maternal a largo plazo y para minimizar las alteraciones en el crecimiento fetal. Los IECA y ARA II están contraindicados durante el embarazo. En los hipertensos ancianos, la PA debe reducirse gradualmente para evitar complicaciones.

En resumen:

- En el paciente diabético el control estricto de PA es crucial, siendo el objetivo de PA $<$ 130/80 mmHg, lo que habitualmente requiere el uso de varios fármacos antihipertensivos.
- Los bloqueantes del sistema renina-angiotensina (IECA o ARA II) probablemente deben ser considerados de primera elección en todos los pacientes diabéticos hipertensos.
- Como segundo escalón se debería añadir una tiazida o un BCC. Si, a pesar de IECA/ARA II, diurético y BCC, no se logra controlar la PA, algo no infrecuente en estos pacientes, se deben añadir otros fármacos como betabloqueantes o alfabloqueantes.

MANEJO DE LA DISLIPEMIA

Varios son los estudios que demuestran los beneficios de disminuir los lípidos en el tratamiento de los sujetos con riesgo cardiovascular. Los diabéticos tienen un riesgo cardiovascular superior a la población general; de hecho, la ATP III recomienda equipararlos a los sujetos en prevención

secundaria. El objetivo en el manejo del perfil lipídico del paciente diabético debe ser disminuir el colesterol LDL, aumentar el colesterol HDL y reducir los triglicéridos, dado que esto ha demostrado que reduce la enfermedad macrovascular y la mortalidad en los pacientes con diabetes tipo 2. Esto es así especialmente en aquellos que tienen antecedentes de un proceso cardiovascular.

Diversos estudios han puesto de manifiesto que el tratamiento con estatinas disminuye los procesos coronarios y cerebrovasculares. El *Heart Protection Study*, demostró que, en los pacientes diabéticos mayores de 40 años con un colesterol LDL > 135 mg/dl, una reducción del colesterol LDL con simvastatina del 30 % sobre la basal disminuía en un 25 % la incidencia del primer proceso coronario, independientemente de la cifra basal de colesterol LDL, duración de diabetes o grado de control glucémico. El estudio CARDS demuestra la utilidad de tratar a los pacientes diabéticos tipo 2 en prevención primaria con normocolesterolemia o discreta hiperlipemia. El tratamiento con atorvastatina 10 mg/día se asoció a un descenso del riesgo relativo del 37% de proceso cardiovascular, incluido el cerebrovascular, respecto a los pacientes diabéticos no tratados, a pesar de que estos tenían un buen control metabólico y lipídico. Por otro lado, el uso de fibratos en población diabética también ha demostrado una reducción de procesos cardiovasculares.

Ensayos clínicos más recientes indican que, en población de alto riesgo, como los que tienen un infarto agudo de miocardio o antecedentes de enfermedad cardiovascular, una terapia más agresiva con estatinas para conseguir un colesterol LDL < 70 mg/dl aporta unos mayores beneficios.

Por tanto, las recomendaciones actuales en cuanto a objetivos lipídicos en población afecta de diabetes mellitus deben ser:

- LDL: < 100 mg/dl
- Triglicéridos: < 150 mg/dl
- HDL: > 40 mg/dl (en mujeres se aconseja: > 50 mg/dl)

De acuerdo con la NCEP/ATPIII, cuando los triglicéridos sean superiores a 200 mg/dl, se debe usar como referencia el colesterol no HDL, es decir, colesterol total menos colesterol HDL, para fijar el objetivo en \leq 130 mg/dl.

Para alcanzar estas metas se debe proceder escalonadamente procediendo, en primer lugar, con una modificación del estilo de vida que incluya unas recomendaciones nutricionales, un aumento de la actividad física y un adecuado control del peso. Las recomendaciones nutricionales deben individualizarse y deben centrarse en una reducción en la ingesta de grasa saturada y colesterol. Asimismo, el buen control

glucémico beneficiará favorablemente el perfil lipídico, especialmente en los pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia. Cuando estas actuaciones no sean suficientes se debe proceder farmacológicamente hasta lograr los objetivos antes citados. Sin embargo, en pacientes diabéticos con antecedentes de enfermedad cardiovascular se debe iniciar tratamiento farmacológico ya con cifras de colesterol LDL > 135 mg/dl.

En ocasiones se deberá recurrir a la asociación de fármacos. La asociación de fibratos con estatinas se planteará en aquellos pacientes con aumento de las tres fracciones lipídicas. En estos casos se debe tener presente el mayor riesgo de rabdomiólisis, miositis e incremento de transaminasas. El riesgo de rabdomiólisis parece ser más frecuente en la asociación con genfibrocilo que con fenofibrato. Por otra parte, en aquellos casos en que hay un aumento marcado de colesterol LDL, sin conseguir objetivos terapéuticos con estatinas, se puede plantear la asociación con ezetimiba para obtener un mayor descenso de colesterol LDL.

En cuanto a la frecuencia de determinación del perfil lipídico, en los excepcionales casos en que se está dentro de objetivos se pueden repetir con una frecuencia anual. Sin embargo, cuando se está fuera de objetivos o hay tratamiento farmacológico, se realizará un control lipídico en cada revisión médica.

En resumen:

- La modificación del estilo de vida con reducción en la ingesta de grasa saturada y colesterol, pérdida de peso cuando esté indicado y aumento de actividad física, ha demostrado mejorar el perfil lipídico en los pacientes diabéticos.
- Los pacientes diabéticos mayores de 40 años sin enfermedad cardiovascular y con colesterol LDL \geq 135 mg/dl deben iniciar tratamiento con estatinas para reducir el colesterol LDL un 30-40 %. El objetivo debe ser un colesterol LDL < 100 mg/dl.
- Los pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular deben ser considerados de alto riesgo y han de ser tratados agresivamente con estatinas.
- Disminuir los triglicéridos y aumentar el colesterol HDL con un fibrato disminuye la incidencia de procesos cardiovasculares en pacientes con antecedentes cardiovasculares, colesterol HDL bajo y colesterol LDL cercano a la normalidad.

MANEJO DE LA OBESIDAD

La obesidad es un problema de salud pública con una especial incidencia en los países desarrollados. En España

la prevalencia de exceso de peso en la actualidad se acerca al 50%. La obesidad, por sí misma, supone un incremento de morbi-mortalidad pero, además, va a ir prácticamente siempre asociada a la diabetes tipo 2. Recientes estudios han evidenciado la utilidad de modificar los hábitos de vida, con un adecuado programa nutricional y un incremento de la actividad física, en la lentificación de la patocronía de la diabetes tipo 2.

El diagnóstico del sobrepeso y obesidad se debe basar en el índice de masa corporal (IMC) en personas mayores de 18 años y en ambos sexos. Asimismo, en la valoración del paciente diabético se debe determinar la circunferencia de la cintura (CC). De acuerdo con los criterios de la OMS, el peso corporal en adultos se clasifica en:

- Peso bajo: $IMC < 18,5$
- Peso normal: $18,5 \leq IMC \leq 24,9$
- Sobrepeso: $25 \leq IMC \leq 29,9$
- Obesidad grado 1: $30 \leq IMC \leq 34,9$
- Obesidad grado 2: $35 \leq IMC \leq 39,9$
- Obesidad grado 3 ó mórbida: $IMC \geq 40$

Destacando sólo aquellas recomendaciones con un grado máximo, esto es, basadas en metaanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados y controlados, la pérdida de peso estará indicada en los siguientes casos:

1. En las personas adultas que tienen un $IMC \geq 30$.
2. En las personas adultas que tienen sobrepeso (IMC de 25-29,9) o $CC > 88$ cm en mujer y 102 cm en varón y que presentan 2 ó más factores de riesgo cardiovascular.
3. Siempre que se asocie sobrepeso u obesidad a diabetes, HTA y/o dislipemia, se debe recomendar perder peso para un mejor control de la patología acompañante.

Cualquier programa dirigido al control del sobrepeso y la obesidad debe basarse en una adecuada valoración nutricional, aumento de la actividad física y planificación de objetivos. El objetivo inicial del tratamiento médico del sobrepeso y de la obesidad será la reducción de aproximadamente el 10% del peso corporal y, si hay éxito, se podrá intentar una reducción adicional si, tras una nueva valoración, estuviera indicada.

El tratamiento básico de la obesidad serán los cambios en el estilo de vida, incluyendo una alimentación planificada hipocalórica, el aumento de actividad física y la modificación de la conducta.

En resumen:

- El tratamiento integral para adelgazar (y para mantener el peso corporal) debería incluir la combinación de ali-

mentación baja en calorías, aumento de la actividad física y terapia conductual.

- Se recomiendan las dietas hipocalóricas para la reducción de peso en las personas con sobrepeso y obesidad.
- La disminución de la grasa alimentaria constituye una forma práctica de disminuir la energía en las dietas hipocalóricas.
- La disminución exclusiva de la grasa alimentaria sin disminuir la ingestión de energía no es suficiente para producir adelgazamiento. La reducción de la grasa dietaria juntamente con la reducción de los hidratos de carbono dietarios puede facilitar la disminución de la energía alimentaria.
- Una dieta planificada individualmente para ayudar a crear un déficit diario de 500 a 1.000 kcal deberá ser parte integrante de cualquier programa dirigido a conseguir un adelgazamiento de 0,5-1 kg de peso semanal.
- Los fármacos actualmente autorizados para el tratamiento del exceso de peso corporal, orlistat y sibutramina, pueden ayudar a producir una modesta reducción de peso corporal en adultos con sobrepeso y obesidad cuando se utilizan junto con reducción de la energía alimentaria y aumento de la actividad física.
- El tratamiento farmacológico para reducir peso corporal está indicado en pacientes con sobrepeso (orlistat si el IMC es de 28-29,9 kg/m^2 ; sibutramina si el IMC está entre 27-29,9 kg/m^2) que presentan factores de riesgo asociados o enfermedades relacionadas con el exceso de peso, y en pacientes con obesidad ($IMC \geq 30$ kg/m^2).
- El tratamiento quirúrgico de la obesidad se valorará si el paciente no ha respondido al tratamiento básico para conseguir cambios en el estilo de vida, con/sin tratamiento farmacológico asociado, y tiene $IMC \geq 40$ kg/m^2 o IMC entre 35-39,9 kg/m^2 y co-morbilidad grave.

ANTIAGREGACIÓN

El uso de aspirina se recomienda tanto en prevención primaria, como en prevención secundaria con el objetivo de prevenir eventos cardiovasculares tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos. Un extenso meta-análisis y varios ensayos clínicos demuestran la eficacia del tratamiento con aspirina como medida preventiva de eventos cardiovasculares, como ictus o infarto de miocardio. Numerosos estudios han mostrado una reducción alrededor del 30% para el infarto de miocardio y de un 20% para el ictus en un amplio rango de pacientes, incluyendo jóvenes y sujetos de edad

media, con y sin historia de enfermedad cardiovascular, varones y mujeres, y con hipertensión.

Las dosis utilizadas en la mayoría de los estudios oscilan entre 75 y 325 mg/día. No existen evidencias que apoyen el uso de una dosis específica, pero utilizar las dosis más bajas posibles puede ayudar a reducir los efectos adversos del fármaco. No hay evidencias para una edad específica a la que comenzar el tratamiento antiagregante, pero no existen datos en sujetos con edades inferiores a 30 años, ya que estos sujetos no han sido incluidos en los estudios con aspirina.

El clopidogrel ha demostrado reducir la tasa de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos. Con las evidencias actuales, debería considerarse el tratamiento con clopidogrel como terapia añadida a la aspirina en los pacientes de muy alto riesgo o como alternativa terapéutica en los sujetos intolerantes a la aspirina.

Las recomendaciones que establece la ADA 2005 en cuanto al uso de antiagregantes en los pacientes diabéticos son:

- Se debe utilizar aspirina, a dosis de 75-162 mg/día, como prevención secundaria en los sujetos diabéticos con historia de infarto de miocardio, procedimiento de revascularización vascular, ictus o accidente isquémico transitorio, enfermedad vascular periférica, claudicación y/o angina.
- También se debe utilizar aspirina, a la misma dosis (75-162 mg/día) como prevención primaria en todos los pacientes diabéticos, tanto tipo 1 como tipo 2, con un riesgo cardiovascular aumentado, como son los mayores de 40 años o los que presentan factores de riesgo añadidos, como historia familiar de enfermedad cardiovascular, hipertensión, tabaquismo, dislipemia o albuminuria.
- Los pacientes que presenten alergia a la aspirina, tendencia al sangrado, que estén tomando anticoagulantes, hayan sufrido un sangrado gastrointestinal recientemente, o tengan una hepatopatía clínicamente activa, no son candidatos al tratamiento con aspirina. En estos pacientes si precisan antiagregación por ser de sujetos alto riesgo puede plantearse el uso de otros antiagregantes.
- No se debe recomendar el uso de aspirina en sujetos menores de 21 años debido al aumento de riesgo en esta población de presentar un síndrome de Reye asociado a la aspirina, pero esta limitación es poco relevante en la diabetes tipo 2, ya que estos pacientes suelen tener edades más avanzadas. En cualquier caso, no se dispone de datos sobre la utilidad de la aspirina en jóvenes menores de 30 años.

Es muy importante considerar que en prevención primaria, si el paciente es hipertenso es imprescindible alcanzar un nivel de control de PA adecuado antes de iniciar el tratamiento antiagregante, al menos por debajo de < 150/90 mmHg.

En resumen:

- El paciente diabético debe ser tratado con aspirina (75-162 mg/día) si presenta enfermedad cardiovascular manifiesta (prevención secundaria) o en prevención primaria si es un paciente de alto riesgo cardiovascular (> 40 años, historia familiar, HTA, tabaquismo, dislipemia o albuminuria). Por tanto, en la práctica clínica, es excepcional el paciente diabético que no tiene indicación de aspirina.
- En caso de no poder utilizar aspirina se debe plantear el uso de otros antiagregantes, como el clopidogrel. En los pacientes de muy alto riesgo se puede considerar incluso la posibilidad de asociar aspirina y clopidogrel.
- En prevención primaria, la PA debe estar controlada antes de iniciar el tratamiento antiagregante.

MANEJO DE LA MICROALBUMINURIA/DAÑO RENAL

El desarrollo de nefropatía diabética se asocia a un gran incremento de la morbilidad y, mortalidad prematuras en pacientes con diabetes mellitus siendo, además, la causa individual más importante de insuficiencia renal en el mundo occidental. En la diabetes tipo 2, ya desde el inicio de la enfermedad, incluso antes de su diagnóstico clínico, existen una serie de cambios funcionales renales que suponen el inicio de un camino progresivo hasta la insuficiencia renal terminal. La primera evidencia clínica suele ser la aparición de microalbuminuria (excreción de albúmina en orina entre 30-300 mg/día). Constituye la nefropatía incipiente, que suele acompañarse de hipertensión, que es la que muchas veces motiva el diagnóstico. Cuando la excreción urinaria de albúmina pasa el umbral de la proteinuria o macroalbuminuria, se habla entonces de nefropatía establecida, que tiende a acompañarse de descenso progresivo e inexorable de la función renal hacia la insuficiencia renal terminal. El aumento de riesgo de eventos cardiovasculares se produce ya desde el principio de la evolución del daño renal; sin embargo, es cierto que este riesgo aumenta progresivamente y es mayor cuanto más avanzada está la lesión renal. Hasta hace unos años se consideraba que la nefropatía diabética no podía ser curada. Sin embargo, existen numerosos datos clínicos y experimentales que han demostrado que el curso de la nefropatía diabética puede

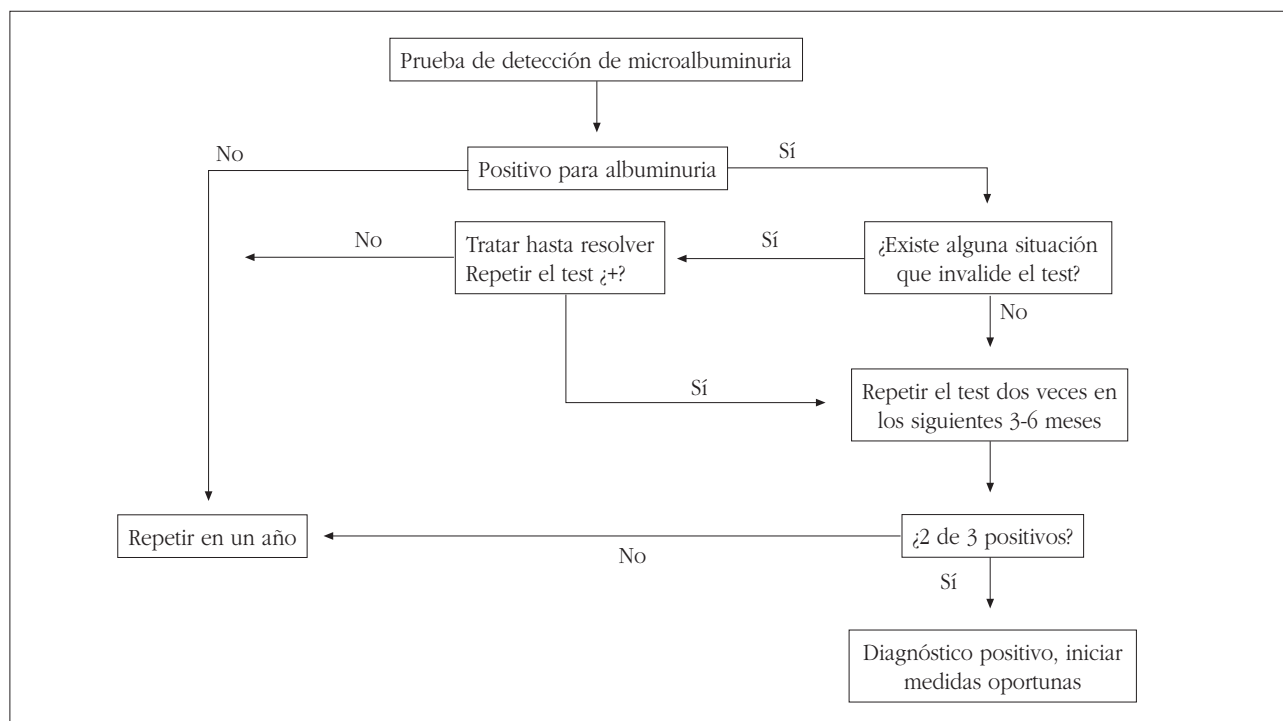


Figura 1. Detección de microalbuminuria.

ser alterado sustancialmente y que el resultado de esta intervención puede ser más eficaz cuanto más precoces sean el diagnóstico y el momento de su instauración. De aquí la importancia de la sistematización en el proceso diagnóstico y terapéutico de este problema.

Detección precoz de la nefropatía diabética

A todo paciente que se diagnostica de una diabetes tipo 2 se le debe realizar un test de despistaje de microalbuminuria en ese momento. Aunque en los diabéticos tipo 1 este test no es preciso en los primeros 5 años tras el diagnóstico, la dificultad de establecer el tiempo de evolución de una diabetes tipo 2, obliga a la determinación del test en estos pacientes en el momento que se conozca la condición de diabético. Tras el despistaje inicial y en ausencia de microalbuminuria, se debe realizar una prueba para detección de albúmina anualmente excepto en el paciente mayor de 75 años, en el cual no sería preciso (Figura 1). El médico de familia y el endocrino deben prestar especial atención a la detección precoz de este problema.

Esta valoración podrá realizarse mediante: a) índice albúmina/creatinina en una muestra de orina aislada; b) cuantificación de la albuminuria en orina de 24 horas; c) cuantificación de la albuminuria en una muestra de orina minutada. El problema de estos dos últimos es la posible imprecisión

por una recolección incompleta de la orina dada la dificultad para el paciente. El primer método es a menudo considerado el más sencillo y proporciona una información bastante precisa, por lo que suele ser el método preferido. Se considera un nivel de albuminuria patológico si la excreción urinaria de albúmina es mayor o igual a 30 mg/24 horas (equivalente a 20 microg/min en orina minutada o mayor o igual a 30 mg/g de creatinina en una muestra de orina aislada) (Tabla I). Se deben tener en cuenta aquellas situaciones en las que se puede producir un aumento transitorio de la excreción urinaria de albúmina (ejercicio, infecciones urinarias, crisis hipertensivas, insuficiencia cardíaca, procesos febriles, entre otros), e intentar evitar el realizar la determinación durante ellas. Debido a la gran variabilidad diaria en la excreción de albúmina, son necesarias al menos dos de tres determinaciones consecutivas positivas en un periodo de 3 a 6 meses para considerar el diagnóstico como positivo.

Si bien el papel de la determinación anual de la microalbuminuria para la detección inicial es claro, menos claro es el papel de esta determinación tras el diagnóstico y la instauración de un tratamiento. Las guías de la *American Diabetes Association* indican que se utilicen estas pruebas también para la valoración de la respuesta al tratamiento y la progresión de la enfermedad. Además establecen que se debe realizar, junto a la determinación de la excreción uri-

TABLA I. Definición de niveles patológicos en la excreción de albúmina

Categoría	Determinación aislada Índice alb/creatinina (mg/g)	Orina de 24 horas (mg/24 horas)	Orina minutada (µg/min)
Normal	< 30	< 30	< 20
Microalbuminuria	30-299	30-299	20-199
Proteinuria	≥ 300	≥ 300	≥ 200

TABLA II. Fórmula de Cockcroft-Gault

$$\text{TFG} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso [kg]}}{\text{Creatinina sérica [mg/dl]} \times 72}$$

Multiplicar por 0,85 si es mujer.

naria de albúmina, una valoración de la función glomerular en estos pacientes, elemento imprescindible para la valoración completa. Esto se puede hacer mediante la fórmula de Cockcroft-Gault (Tabla II). En el documento de consenso de GEENDIAB (Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Diabética) de la Sociedad Española de Nefrología, se recoge la recomendación de que, una vez el resultado es positivo para la presencia de microalbuminuria, se repetirá la determinación tres veces al año, dentro del seguimiento de las complicaciones de la diabetes. Esta asunción parece razonable por lo que se puede adoptar esta medida de forma general, aunque se individualizará a lo largo de la evolución del paciente en función de la respuesta al tratamiento.

Manejo del problema una vez detectado

Se debe tener en cuenta la fase de la evolución de la enfermedad y no se debe olvidar la influencia de la glucemia, la presión arterial y otros factores (Tabla III).

Control glucémico: no se debe olvidar que, en la fisiopatología de la nefropatía diabética, la hiperglucemia tiene un papel determinante a través de su efecto sobre las proteínas, la génesis de productos de glicosilación avanzada y la activación de numerosos mediadores celulares. En el estudio UKPDS se demostró como un tratamiento intensivo de la diabetes puede reducir significativamente el riesgo de desarrollo de microalbuminuria y nefropatía en los pacientes diabéticos tipo 2. Se aborda en el capítulo correspondiente.

Control de la hipertensión arterial: también tratado en la parte correspondiente del documento. La hipertensión en

los pacientes diabéticos tipo 2 puede aparecer por la propia nefropatía o por la coexistencia de hipertensión esencial. Un adecuado abordaje antihipertensivo puede permitir mejorar las expectativas de vida de estos pacientes de una forma importante. Se debe recordar que los objetivos de presión arterial deben estar en 130/80 mmHg en los pacientes diabéticos y que se deben buscar objetivos de presión de 125/75 mmHg en los pacientes con proteinuria mayor de 1g/día y/o insuficiencia renal.

Medidas en base a la fase de evolución de la enfermedad:

Fase de microalbuminuria: las medidas higiénico-dietéticas son uno de los pilares más importantes del tratamiento. La aparición de hipertensión arterial clasificaría al paciente en un grupo de riesgo C según la OMS y se precisaría tratamiento antihipertensivo buscándose reducir la presión arterial, como ya se ha comentado, por debajo de 130/80 mmHg, intentándose una reducción de al menos el 50% en la excreción urinaria de albúmina. El tratamiento de elección será un IECA o un ARA II (evidencia grado A). El estudio IRMA II ha demostrado en estos pacientes, la utilidad de irbesartán en frenar la progresión de la nefropatía en pacientes con microalbuminuria. También recientemente los resultados del estudio DETAIL vienen a reforzar el papel de los ARA II en el tratamiento de diabéticos con hipertensión y nefropatía pues se demostraba cómo telmisartán (esta vez en comparación con enalapril) también fue capaz de frenar de forma eficaz el deterioro de la tasa de filtración glomerular que se produce en estos pacientes, al igual que hizo el IECA. Los calcioantagonistas dihidropiridínicos no son más efectivos que el placebo como terapia inicial, por lo que su uso en la nefropatía debe restringirse a su uso como terapia adicional para conseguir mayores reducciones de la PA en pacientes ya tratados con un IECA o ARA II. También recientemente el estudio BENEDICT ha mostrado el valor de un IECA en la prevención del desarrollo de microalbuminuria, y la nula eficacia del calcioantagonista verapamilo. En el contexto de un paciente con albuminuria o nefropatía con intolerancia

TABLA III. Estrategia terapéutica en el paciente con nefropatía diabética*Objetivos terapéuticos*

- Reducir la proteinuria
- Control estricto de la glucemia: objetivo de control glucémico $HbA_{1c} < 7\%$. Intensificar el tratamiento cuando $HbA_{1c} > 8\%$
- Control estricto de la presión arterial: buscar cifras por debajo de 130/80 mmHg y, en el caso de proteinuria $> 1 \text{ g} / 24$ o insuficiencia renal $< 125/75$ mmHg
- Cese del hábito tabaquico
- Control de la dislipemia: colesterol LDL $< 100 \text{ mg/dl}$; colesterol HDL $> 45 \text{ mg/dl}$ en varones y $> 55 \text{ mg/dl}$ en mujeres; triglicéridos $< 150 \text{ mg/dl}$
- Antiagregación plaquetaria

Herramientas terapéuticas

- Medidas no farmacológicas (imprescindible insistir en la necesidad del cumplimiento)
- Fármacos antihipertensivos
ARA II/ IECA. Uso alternativo si intolerancia como primer escalón terapéutico
Diuréticos tiazídicos como segundo escalón. Si insuficiencia renal moderada-severa, diuréticos de asa
Antagonistas del calcio como tercer escalón. Si contraindicación de IECA y ARA II antagonistas del calcio no dihidropiridínicos
- Fármacos hipoglucemiantes. Si insuficiencia renal severa, contraindicados la metformina, glimepirida, gliclacida, glibenclamida, glipizida y acarbosa. No están contraindicadas las glitazonas (rosiglitazona y pioglitazona), aunque utilizar con precaución; tampoco repaglinida ni nateglinida aunque éste último fármaco está aprobado sólo en combinación con metformina, que no es posible en estos pacientes

o contraindicación para el uso de un IECA y un ARA II, se considerará el uso de un calcioantagonista no dihidropiridínico o un diurético para el control tensional.

Fase de proteinuria: en pacientes con diabetes tipo 2 y macroalbuminuria y/o insuficiencia renal (creatinina mayor de 1,5 mg/dl), los ARA II son de elección (grado de evidencia A). Los estudios IDNT con irbesartán y RENAAL con losartán han demostrado que los ARA II son eficaces al retrasar la progresión de la nefropatía diabética en estos estadios. Como se ha comentado, se deben alcanzar niveles de PA por debajo de 125-130/75-80 mm Hg. Se deben monitorizar el potasio y la creatinina plasmática, iniciando la vigilancia 7 a 15 días después de iniciado el tratamiento.

Fase de insuficiencia renal: durante esta fase los objetivos irán encaminados a retardar la progresión de la insuficiencia renal crónica, prevenir el resto de las complicaciones de la diabetes y preparar al paciente para el tratamiento sustitutivo renal. De nuevo los ARA II son los fármacos que han demostrado retrasar la progresión de la nefropatía. El estricto control de la presión arterial se hace imprescindible, buscando los objetivos más bajos (por debajo de 125/75 mm Hg). Otras medidas, como la restricción proteica se hacen imprescindibles, siendo conscientes de las deficiencias nutricionales que a veces suceden en estos pacien-

tes. Por ello las dietas de restricción proteica deben ser diseñadas por un nutricionista.

En resumen:

- El control de la glucemia y la presión arterial se hacen imprescindibles para reducir el riesgo de aparición y/o enlentecer la progresión de la nefropatía diabética.
- Es necesario el diagnóstico precoz para instaurar las medidas específicas pertinentes por lo que se debe realizar, desde el momento del diagnóstico de la diabetes tipo 2 una prueba de detección de microalbuminuria anualmente.
- Los fármacos más adecuados para el manejo de la albuminuria/nefropatía son aquellos capaces de bloquear el sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA o ARA II). Si existe intolerancia o contraindicación por el grupo seleccionado, el otro debe constituir la opción:
 - En los pacientes con microalbuminuria, se puede utilizar un IECA o un ARA II.
 - En los pacientes con macroalbuminuria e insuficiencia renal, los ARA II son de elección.

MANEJO DEL TABAQUISMO

Los datos procedentes de estudios epidemiológicos, casos control y de cohortes, han proporcionado informa-

ción suficiente para conocer la relación causal entre el fumar cigarrillos y los riesgos para la salud. Mucha de la información previa que ha documentado el impacto del fumar sobre la salud no discrimina los efectos sobre la población diabética, sugiriendo que el riesgo identificado era al menos equivalente al de la población general. Sin embargo, otros estudios de individuos con diabetes mostraron entre los fumadores un alto riesgo de morbilidad y mortalidad asociados con el desarrollo de complicaciones macrovasculares. El fumar también se relaciona con el desarrollo prematuro de complicaciones microvasculares en la diabetes y puede incluso jugar un cierto papel en el desarrollo de este trastorno. Una gran cantidad de ensayos clínicos han demostrado la eficacia y el coste-beneficio del consejo médico en relación con el abandono del hábito tabáquico. Dichos estudios, combinados con otros específicos en individuos con diabetes, sugieren que el consejo sobre la cesación del hábito tabáquico es efectivo para reducir el consumo de tabaco.

Varios elementos deben ser considerados para conseguir el abandono del hábito tabáquico. Éstos incluyen el consejo por parte de los distintos profesionales sanitarios encargados de la atención de estos pacientes, el uso de

terapia de grupo o individual y el uso de farmacoterapia (terapia sustitutiva de nicotina y antidepresivos). Aunque varios ensayos clínicos han incluido a pacientes con diabetes, pocos han comunicado los resultados específicos en este colectivo. Sin embargo, se espera que la intervención sobre ciertos elementos en el proceso de dejar de fumar sea al menos igual de relevante en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos. Entre otros destacan la ganancia de peso que se suele producir tras dejar de fumar, que puede suponer un impedimento para la consecución del proceso, especialmente entre mujeres. La presencia de patología psiquiátrica concomitante como la depresión también se asocia con una mayor prevalencia de tabaquismo y con un incremento del riesgo de recaída tras el abandono.

Todos estos factores deben ser tenidos en cuenta a la hora de iniciar el proceso.

En resumen:

- En todo paciente diabético se debe recomendar el evitar el tabaquismo.
- Se debe incluir el consejo de abandono del tabaco y otras formas de tratamiento como parte de la rutina del cuidado del paciente diabético.

BIBLIOGRAFÍA

Manejo de la hipertensión arterial

- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-713.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al., for the HOT Study group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
- Adler J, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412-419.
- 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 for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913.
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-y cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-444.
- American Diabetes Association. Position Statement: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28: S4-S36.
- International Diabetes Federation 2005. Global Guideline for type 2 diabetes. www.idf.org
- Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harshad D et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet: the DASH-Sodium Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 3-10.
- Tatti P, Pahor M, Byington RP, DiMauro P, Guarisco R, Strollo G, et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597-603.
- Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645-652.
- Berl T, Hunsicker LG, Lewis JF, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, et al. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 2003; 138: 542-549.
- Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. for the INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Vera-

- pamil-Trandolapril Study (INVEST): A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805-2816.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-259.
 - PROGRESS group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6.105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-1041.
 - ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.
 - ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283: 1967-1975.
 - Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in diabetic patients of the LIFE study: a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004-1010.

Manejo de la dislipemia

- Pyorala K, Pederson TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20: 614-620.
- Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-2016.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-696.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol: Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *Engl J Med* 1999; 341: 410-418.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunnigake DB et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-239.
- Davidson MH, Toth PP. Combination therapy in the management of complex dyslipidemias. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15: 423-431.

Manejo de la obesidad

- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-1350.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Mamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes

with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.

- WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva: World Health Organization, 1998; 1-276.
- Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO 2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin* 2000; 115: 587-597.
- Arrizabalaga JJ, Masmiquel L, Vidal J, Calañas-Continento A, Díaz-Fernández MJ, García-Luna PP, et al. Grupo de Trabajo sobre Obesidad de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Recomendaciones y algoritmo de tratamiento del sobrepeso y la obesidad en personas adultas.

Antiagregación

- Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mullrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 136: 161-172.
- U.S. Preventive Services Task Force: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002; 136: 157-160.
- Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
- Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med* 1989; 321: 129-135.
- The ETDRS Investigators: Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group report 14. *JAMA* 1992; 268: 1292-1300.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S et al., for the HOT Study group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762
- Colwell JA. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20: 1767-1771.
- Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90: 625-628.
- American Diabetes Association. Position Statement: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: S4-S36.
- Barrios V, Campuzano R. Aspirina en la prevención primaria del paciente hipertenso. *Rev Clin Esp* 2002; 202: 652-654.
- Ramsay LE, Williams B, Johnston D, et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 1999: summary. *BMJ* 1999; 319: 630-635.

Manejo de la microalbuminuria/daño renal

- American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes (position statement). *Diabetes Care* 2004; 27 S15-S35
- Documento de consenso 2002 sobre pautas de detección, prevención y tratamiento de la nefropatía diabética en España. *Nefrología* 2002; 22: 521-530.
- Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, et al. Proteinuria Predicts Stroke and Other Atherosclerotic Vascular Disease Events in Nondiabetic and Non-Insulin-Dependent Diabetic Subjects. *Stroke* 1996; 27: 2033-2039.

- Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995; 346: 1080-1084.
- UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
- Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-878.
- Barnett A, Bain S, Bouter P, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351; 19: 1952-1961.
- Ruggenenti P, Fassi A, Parvanova A, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941-1951.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke W et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860.
- Brenner B, Cooper M, de Zeeow D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.

Manejo del tabaquismo

- Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL. Smoking and diabetes (Technical Review). *Diabetes Care* 1999; 22: 1887-1898.
- Smoking and diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: S74- S75.

Abordaje educacional y otros aspectos del manejo de la diabetes

ACTIVIDAD EDUCATIVA EN LA PREVENCIÓN Y EL MANEJO DE LA DIABETES

La formación en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un recurso valioso para el médico y el equipo sanitario que mejora la calidad de la intervención y, posiblemente, el tiempo de atención y cuidados a largo plazo. La educación sanitaria es el primer paso para el control metabólico y para conseguir la autoimplicación del paciente diabético en el manejo cotidiano de su enfermedad, incluyendo todos los aspectos de cambios de estilo de vida y adherencia terapéutica, que pueden mejorar las perspectivas incrementadas de morbilidad cardiovascular.

En pacientes con riesgo de DM2 (síndrome metabólico y otras situaciones de “prediabetes”, hipertensión arterial, familiares de primer grado de pacientes diabéticos, etc.) la formación sobre aspectos de prevención de la aparición de diabetes clínica y sobre la posibilidad de riesgo de trastornos cardiovasculares es esencial y ha demostrado ser efectiva. A menudo la formación se ha venido centrando en aspectos glucémicos más que en la prevención de factores de riesgo cardiovascular, a pesar de que la patología cardiovascular es la causa dominante de la morbilidad del diabético tipo 2. Los cuidadores del paciente con DM2, a menudo con edad avanzada y con deterioro funcional y cognitivo, requieren ser identificados y recibir una formación específica sobre la enfermedad y sobre todos los aspectos de prevención cardiovascular, así como de las prioridades actuales en el tratamiento integral del paciente.

El cuidado eficiente de la enfermedad depende del sistema de salud, pero también del individuo y de su entorno inmediato. El paciente diabético es, por lo general, el principal responsable de la toma de decisiones relacionadas con los cuidados cotidianos que requiere la enfermedad.

Implementación del proceso educativo

La colaboración entre el equipo y el paciente es esencial en el reconocimiento y la monitorización de los factores de riesgo cardiovascular presentes y en la terapéutica global farmacológica y no farmacológica del paciente diabético. Dentro de las principales ideas que deben ser transmitidas por el equipo médico, debe primar la idea positiva de que la diabetes puede tratarse eficientemente, y poder así evitar complicaciones cardiovasculares graves o, al menos, retrasarlas considerablemente. En segundo lugar, debe dejarse claro que todas las formas de diabetes tienen gravedad y requieren control estricto integrador de diferentes órganos y aparatos que pueden presentar algún tipo de daño o disfunción en la diabetes. Especialmente el corazón, riñón, cerebro y sistema vascular, requieren especial cuidado y pueden ser considerados órganos diana de la enfermedad vascular asociada a la diabetes.

La diabetes tiene una vertiente cardiovascular, habitualmente no bien reconocida, que es determinante en la calidad de vida y que requiere intervención en todas las fases de la enfermedad. Puede decirse que el control de la glucemia, aunque tiene importancia, no es suficiente.

En la relación médico-paciente se deben señalar las “principales áreas de riesgo” relacionadas con la diabetes (estrategias específicas – momentos didácticos) y las medidas que han demostrado eficiencia en su prevención y abordaje terapéutico y establecer una transmisión de conocimientos y cambios de estilo de vida de forma priorizada.

Existen unas ÁREAS DE FORMACIÓN especialmente recomendables o necesarias en la mayoría de los pacientes diabéticos con DM2, sobre:

- Hábitos nutricionales: cantidades, contenidos, número de ingestas, etc.
- Evitar hábitos tóxicos, especialmente cese del tabaquismo como objetivo prioritario si existe este factor.

- Fomentar la actividad física como parte del estilo de vida cotidiano, adaptado a capacidad funcional, gustos y situación cardiovascular individual.
- Opciones terapéuticas: medidas farmacológicas y no farmacológicas.
- Acciones de los diversos fármacos empleados en prevención cardiovascular, posibles efectos adversos pre- visibles y no previsibles.
- Prevenir, detectar y tratar las complicaciones agudas y crónicas (metabólicas y no metabólicas).
- Integrar los cambios en la vida cotidiana (cambios sostenibles).

Barreras para la educación sanitaria del paciente diabético

La sobrecarga asistencial diaria suele limitar la dedicación a la formación sanitaria, aun cuando se considere necesaria, tanto a nivel especializado como en atención primaria.

Los materiales didácticos con formación específica adaptada al nivel de conocimientos del paciente puede ser una ayuda de gran valor cuando se integra en la relación médico-paciente. El apoyo y dedicación del equipo médico a temas formativos puede aclarar al paciente la prioridad de las medidas de estilo de vida, incluso por delante de la introducción de fármacos específicos. Puede ser muy útil el aportar apoyo científico, recursos emocionales y sociales para conseguir un mejor control y resolver problemas puntuales del paciente.

Los profesionales sufren cierta frustración a menudo por la dificultad de conseguir cambios en la conducta y hábitos de sus pacientes diabéticos y puede bajarse el nivel establecido de control óptimo deseable. La complejidad de cambios en el estilo de vida, muchas veces asentados tras muchos años, así como la frecuente polifarmacia requerida, hacen complicado transmitir los mensajes clave y las prioridades terapéuticas. Como en todas las enfermedades crónicas, la adherencia terapéutica es un verdadero problema. La formación en la enfermedad, al igual que en otras enfermedades crónicas, ha mostrado mejorar la cumplimentación terapéutica.

En la asistencia convencional del paciente diabético, los pacientes pueden percibir que el control de la glucemia es lo único necesario en la diabetes mellitus, cuando no se realiza una aproximación integradora.

La falta de conocimiento y de nivel cultural del paciente puede fomentar una actitud paternalista en la que el

paciente no se implica en ninguna decisión terapéutica y el paciente adopte una postura pasiva. No todos los pacientes tienen un nivel educacional y cultural que permita una formación preestablecida y los conocimientos requieren una individualización adaptada al paciente, a su lenguaje, a su religión y tradiciones, y a su escala de valores. Es necesario evaluar, al menos someramente, los conocimientos del paciente sobre la enfermedad, sus limitaciones y áreas de incertidumbre. En otros pacientes muy motivados, que aspiran a conocer aspectos pronósticos y novedades terapéuticas relacionadas con su enfermedad, pueden tener una percepción errónea de la diabetes tipo 2 cuando obtiene información dirigida básicamente al paciente con diabetes tipo 1. Si el médico no le proporciona información suficiente sobre su enfermedad, actualmente hay muchas posibilidades de obtener información por su cuenta en Internet, aunque no siempre correcta, actual ni adaptada a su caso. En todo caso, hay que considerar que el paciente es siempre un experto en su propia vida y debe implicarse en el autocuidado, porque todo ello es crucial para establecer un plan terapéutico mantenido.

Las metas u objetivos de control a establecer deben ser conocidos y asumidos por el paciente, y deben ser realistas y progresivos. La evaluación de la eficacia debe realizarse sobre los objetivos que el propio paciente se ha fijado, de acuerdo con su médico.

Pocas veces es aconsejable una actitud paternalista del equipo médico a la hora de la toma de decisiones. Los pacientes deben implicarse en la toma de decisiones y “negociar” con el equipo médico los objetivos mantenibles para su control y comprender y comprometerse con ellos mismos en unas metas accesibles, realistas y mantenibles en el tiempo.

PAPEL DEL PERSONAL DE ENFERMERÍA EN EL MANEJO DEL PACIENTE CON DIABETES TIPO 2

El papel de enfermería en la asistencia al paciente diabético es fundamental en diversos aspectos pero, sobre todo en lo referente a la educación diabetológica. De hecho existen evidencias en la literatura que apoyan que la implicación de enfermería contribuye a mejorar los indicadores del proceso y de resultados.

La unidad básica asistencial en el manejo de los pacientes diabéticos está formada por el médico y la enfermera. Por lo tanto, ambos deben participar de manera coordinada en la formulación de objetivos y organización de las actividades. El paciente diabético debe percibir claramente el

concepto de equipo, en el que cada profesional tiene asignadas unas tareas con el fin de garantizarle una atención completa e integral.

Aspectos informativos y educativos al paciente y familiares

Sobre el personal de enfermería recaerá la educación sobre diferentes aspectos. Dentro del programa educativo inicial se encuentran: alimentación, ejercicio físico, técnica de inyección de insulina, realización de autocontroles, consejo antitabaco, cuidado de los pies y actuación en situaciones especiales.

Algunos de estos aspectos deben ser tratados con todos los pacientes. Sin embargo, otros se reservarán únicamente para aquellos que lo precisan (inyección de insulina y autocontroles). Estos conceptos se impartirán de forma individual a lo largo de las visitas de seguimiento del paciente, aunque también pueden impartirse a través de educación a grupos.

Papel de enfermería en los controles de seguimiento (Tabla I)

En las visitas de seguimiento a los pacientes son funciones que habitualmente realiza el personal de enfermería: determinación de peso y perímetro abdominal, talla y presión arterial. También pueden encargarse del examen y cuidados de los pies, valoración del estado de la boca, zonas de inyección de la insulina y de punción de los dedos.

Además, también pueden registrar las incidencias entre distintas visitas como pueden ser la adherencia al tratamiento, síntomas de hiperglucemia (poliuria, polidipsia y polifagia), aparición de hipoglucemias, efectos adversos a la medicación y existencia de procesos intercurrentes.

En aquellos centros en que existan protocolos bien definidos pueden encargarse de solicitar pruebas complementarias rutinarias como son:

- Analíticas: glucemia, perfil lipídico, hemoglobina glicosilada, creatinina plasmática y cociente albúmina/creatinina en orina.
- ECG.
- Solicitud de examen del fondo de ojo.

Posteriormente remitirán al paciente a la consulta del médico para que sea él quien interprete los resultados y tome las oportunas decisiones en función de los mismos.

Periodicidad de las visitas de enfermería

Dependerá sobre todo del estado del paciente, de su autorresponsabilidad en el control, del grado de control meta-

TABLA I. Contenidos de las visitas de enfermería

1. Anamnesis

Hipoglucemias
Síntomas de hiperglucemia
Calambres y parestesias
Claudicación intermitente
Lesiones en los pies
Consumo de tabaco

2. Evaluación del cumplimiento

Alimentación
Ejercicio
Tratamiento farmacológico
Higiene y cuidado de los pies

3. Exploración

Peso (IMC) y perímetro abdominal
Examen de los pies
Presión arterial
Glucemia capilar
Examen de las zonas de punción

4. Evaluación de la libreta de autocontrol

Glucemias capilares
Frecuencia y técnica de autoanálisis
Registro de hipoglucemias
Peso

5. Educación diabetológica

Programa educativo inicial
Consejo mínimo para dejar de fumar
Intervenciones anuales de refuerzo

bólico, del tratamiento que tenga y del periodo de tiempo desde el diagnóstico.

En pacientes nuevos:

- Tratados con dieta y ejercicio podría ser suficiente realizar un control cada 3 a 4 semanas hasta que consigan aprender los conocimientos educativos básicos.
 - Tratados con antidiabéticos orales: sería conveniente una visita cada 2 semanas hasta conseguir los conocimientos básicos educativos.
 - Tratados con insulina: dos o más visitas a la semana hasta comprobar que dominan la técnica de inyección y han aprendido los conocimientos básicos.
- En fase de mantenimiento en pacientes controlados:
- Es suficiente un control cada tres meses si el paciente es capaz de autorresponsabilizarse de su tratamiento y autoanálisis (si precisa hacerlo).

- Si la colaboración del paciente o cuidadores no es buena puede ser preciso tener contactos cada 1 a 2 meses.

Criterios de remisión a consulta médica

Deben determinarse entre ambos, médico y enfermera, en qué situaciones debe remitirle al paciente. Entre ellas pueden estar:

- Mal control glucémico en más de una ocasión, o cifras excesivamente altas aunque sea en una sola ocasión (por encima de 300 mg/dl)
- Episodios frecuentes de hipoglucemia
- Efectos adversos a los medicamentos
- Según protocolo cada 6 meses para revisión
- Ante cualquier alteración relevante detectada en la visita

CAMPAÑAS DE PREVENCIÓN

En población general

Es necesaria la realización de campañas de prevención de la diabetes las cuales deben centrarse en actuaciones sobre 3 puntos primordiales: dieta adecuada, práctica de ejercicio moderado regularmente y, como consecuencia de lo anterior, estaremos también previniendo la obesidad.

En este nivel de intervención debe incluirse a toda la población y en él deben actuar de manera coordinada diversos organismos (Tabla II), con el fin de proveer a las familias de conocimientos, actitudes y comportamientos encaminados al consumo de una dieta sana y realización de ejercicio regular.

Las empresas de restauración colectiva, fundamentalmente comedores escolares y de empresas, desempeñan un papel complementario en este sentido.

Debe estimularse a la población general a la práctica rutinaria de ejercicio físico y al abandono del sedentarismo.

Las actuaciones deben comenzar desde etapas tempranas de la vida. En esta línea, es importante garantizar un buen estado nutricional durante el embarazo. La alimentación periconcepcional se ha asociado con una mayor frecuencia de aparición de enfermedades crónicas en la edad adulta, como la diabetes tipo 2 y la obesidad, especialmente en los recién nacidos de bajo peso.

Desde la infancia reducir el tiempo que se pasa delante del televisor, ordenador o consola de videojuegos. Debe estimularse a los niños a la práctica de deporte diariamente. Durante estas etapas existe un factor que sin duda actúa negativamente sobre los niños, la televisión. En el estudio

TABLA II. Organismos implicados en la realización de campañas de prevención de la diabetes

Organismos encargados de la Salud Pública
Sistema sanitario: tocólogos, pediatras, médicos de familia, endocrinólogos, personal de enfermería, matronas
Sistema educativo
Organos de participación comunitaria
Políticos y legisladores
Industria alimentaria
Medios de comunicación
Servicios de salud de empresas
Empresas de restauración colectiva: comedores escolares, empresas y residencias de la tercera edad

enKid realizado sobre una muestra de niños españoles se observó que los niños que ven la televisión más de 3 horas a la semana presentan una mayor prevalencia de obesidad, quizá porque induce un menor gasto energético por sedentarismo, pero también porque induce a un mayor consumo de golosinas y alimentos de alto contenido energético a través de la propaganda.

En los programas escolares deben incluirse capítulos acerca de la promoción de una dieta sana e incremento de la actividad física, estimulando y facilitando la realización de deporte por parte del alumnado.

También es necesario modificar la actual dieta rica en grasas y promover un mayor consumo de fruta, vegetales y cereales integrales en toda la población.

Las empresas de restauración colectiva, fundamentalmente comedores escolares y de empresas, desempeñan un papel complementario en este sentido.

Sería deseable que, tanto desde el entorno escolar como desde el medio comunitario, se potenciara la práctica del ejercicio físico moderado, habilitando espacios seguros y adecuados para la práctica deportiva en los recintos docentes y en la comunidad. Esta medida no es exclusiva de las etapas escolar y juvenil, sino que, por el contrario, sería deseable que, desde las asociaciones ciudadanas e incluso en el medio laboral, se potenciase la realización de ejercicio físico y/o prácticas deportivas.

Los organismos encargados de la salud pública deben marcar las directrices a seguir por todos los demás, indicando las actuaciones a desarrollar en cada nivel. Se pueden realizar diversas actividades en este sentido tal y como figura en la Tabla II.

Mediante estas intervenciones, no sólo estamos previniendo la aparición de diabetes, sino la de todas aquellas enfermedades relacionadas con hábitos dietéticos incorrectos y sedentarismo, como pueden ser la obesidad, hiperlipidemias, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares (cardiopatía isquémica, ictus, arteriopatía periférica) e incluso algunos tipos de cáncer.

En individuos de alto riesgo

Se consideran individuos de alto riesgo de desarrollar diabetes aquellos con glucemia basal alterada o intolerancia oral a la glucosa, síndrome metabólico (obesos, hipertensos, dislipémicos), sedentarismo, antecedentes familiares de diabetes o etnias de alto riesgo.

Al igual que la población general, pero de una manera más intensiva en este grupo de población, se les debe estimular para que realicen ejercicio, hagan una dieta sana y eviten el sobrepeso.

Ha quedado demostrado en diversos ensayos clínicos que, mediante una intervención intensiva en el estilo de vida (dieta y ejercicio), se puede reducir el desarrollo de diabetes en personas con glucemia basal alterada o intolerancia a la glucosa en aproximadamente un 50%. En dos de estos estudios también se consiguió reducir el desarrollo de diabetes mediante el uso de fármacos (metformina o acarbo-sa), pero en un porcentaje menor que con la dieta y el ejercicio.

Despistaje de la enfermedad

La diabetes tipo 2 es una enfermedad progresiva con una evolución lenta e insidiosa, por lo cual en muchas ocasiones su diagnóstico se realiza tardíamente y tras varios años de evolución. En una muestra de pacientes recién diagnosticados en el estudio UKPDS se observó que, al diagnóstico, un 37% ya tenían retinopatía y un 18% nefropatía (Figura 1).

En diversos estudios realizados en España se ha objetivado que el porcentaje de diabéticos no diagnosticados estaba en torno al 40%. Por ello se piensa que, mediante la detección precoz de la diabetes tipo 2, se puede prevenir el desarrollo de complicaciones (Tabla III).

Debido al aumento en la prevalencia de diabetes tipo 2 que se está produciendo en los niños, como consecuencia

TABLA III. Contenido de las recomendaciones en las campañas de prevención de la diabetes

Dieta adecuada, control tensional y abandono del consumo de tóxicos durante el embarazo
Promoción de una alimentación variada, equilibrada y saludable
Aumento del consumo de frutas, verduras, cereales integrales y legumbres
Moderación en el consumo de grasas totales
Moderación en el consumo de alimentos elaborados, dulces y bollería
Promoción del ejercicio físico aeróbico y continuado
Creación de lugares para la realización de ejercicio físico
Promoción de la educación nutricional en el medio escolar, familiar y comunitario
Aumentar el número de horas dedicadas a educación física y alimentaria en el medio escolar
Crear escuelas de padres donde se impartan conocimientos sobre dieta sana y ejercicio
Sensibilización de los agentes sociales
Reducir el horario televisivo de la programación infantil
Coherencia ético-científica en la publicidad televisiva de alimentos y bebidas
Mejorar la formación en dietética y nutrición del personal sanitario y profesorado

del aumento de obesidad y sedentarismo, la *American Diabetes Association* (ADA) también recomienda realizar despistaje en aquellos niños que, además de ser obesos, tengan historia familiar de diabetes y, además, tengan signos de insulinoresistencia como son la hipertensión arterial, dislipemia, acantosis nigricans o síndrome de ovario poliquístico. Se recomienda hacer cada dos años una glucemia basal.

AGRADECIMIENTOS

Por su colaboración, al Dr. Esteban Jodar (Servicio de Endocrinología del Hospital Doce de Octubre) y al Dr. Alberto Calderón (Médico de familia C.S.s Rosa de Luxemburgo). A GSK por su apoyo para hacer realidad el documento.

BIBLIOGRAFÍA

Actividad educativa en la prevención y manejo de la diabetes

- WHO Adherence to Long Term Therapies Project II. Global Adherence Interdisciplinary Network. ISBN 92 4 154599 2. World Health Organization 2003.
- Sorensen TI. The changing lifestyle in the world. Body weight and what else? *Diabetes Care* 2000; 23: B1-B4.
- American Diabetes Association. Standar of medical Care in Diabetes *Diabetes Care* 2005; 28: S4-S36.
- Norris SL, Lau J, Schmid CH, Engelsau MM. Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis on the effect on glycemic control. *Diabetes Care* 2002; 25:1159-1171.

Papel del personal de enfermería en el manejo del paciente con diabetes tipo 2

- Cano-Pérez JF, Franch J, Mata M. Guía de tratamiento de la diabetes tipo 2 en Atención Primaria. 4ª edición. Elsevier, 2004.
- Grupo de Diabetes de la Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria. Guía Clínica de Diabetes Mellitus en Medicina de Familia. SAMFYC, 1997.
- Peters AL, Davidson MB. Application of a diabetes managed care program. The feasibility of using nurses and a computer system to provide effective care. *Diabetes Care* 1998; 21: 1037-1043.
- Renders CM, Valk GD, Griffin SJ, Wagner EH, Eijk Van JT, Assendelft WJ. Interventions to improve the management of diabetes in primary care, outpatient, and community settings: a systematic review. *Diabetes Care* 2001; 24: 1821-1833.

Campañas de prevención

- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-1431.
- Harris R, Donahue K, Rathore S, Frame P, Woolf S, Lohr KN. Screening adults for type 2 diabetes: a review of the evidence for the

U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2003; 138: 215-229.

- Aranceta J, Foz M, Gil B, Jover E, Mantilla T, Millán J, Monereo S y Moreno B. Documento de consenso: obesidad y riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl* 2003; 15: 196-233.
- Pérez Rodrigo C, Ribas Barba L, Serra Majem LI, Aranceta Bartrina J. Estrategias de prevención de la obesidad infantil y juvenil. En: Serra Majem LI, Aranceta Bartrina J, editores. *Obesidad infantil y juvenil*. Estudio enKid. Masson: Barcelona, 2001; 165-176.
- Eriksson KF, Lindgarde F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia* 1991; 34: 891-898.
- Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 537-544.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-1350.
- 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.
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 2072-2077.
- Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, et al. Preservation of Pancreatic [beta]-Cell Function and Prevention of Type 2 Diabetes by Pharmacological Treatment of Insulin Resistance in High-Risk Hispanic Women. *Diabetes* 2002; 51: 2796-2803.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2005; 28: S4-S36.
- Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 657-670.

Información para los autores

INFORMACIÓN GENERAL

Avances en Diabetología publica trabajos científicos, revisiones sistemáticas, consensos, notas clínicas y opiniones de expertos en el campo de la diabetes y enfermedades relacionadas, en castellano o en inglés. Los manuscritos enviados para su publicación en *Avances en Diabetología* serán evaluados al menos por 2 revisores independientes, elegidos a criterio del Comité Editorial. Los autores recibirán la valoración de su trabajo en el plazo de un mes y deberán realizar las modificaciones recomendadas en las 2 semanas siguientes a la recepción de las mismas. Si el artículo enviado a los autores para su modificación no se recibe en el plazo propuesto, se considerará a su llegada como un nuevo manuscrito.

Artículos de Revisión. Estas colaboraciones tratarán temas de actualidad o de interés general en el campo de la diabetes. Serán solicitados por el Director de la revista a un experto de reconocido prestigio, nacional o extranjero.

Seminarios de Diabetes. Tratarán de temas relacionados directamente con la práctica clínica habitual en diabetes. Su finalidad es contribuir a la formación continuada en el campo de la diabetes. Serán solicitados por el Comité Editorial a especialistas destacados en el tema propuesto. Para su elaboración se seguirán las mismas normas que se detallan para los artículos originales.

Artículos Originales. Hacen referencia a trabajos de investigación clínica o experimental sobre diabetes. Los manuscritos enviados serán valorados por su originalidad, diseño y claridad de exposición. No deben exceder de ocho páginas impresas a doble espacio o un máximo de 3.000 palabras que incluyan título, texto y agradecimientos (no incluir resumen, bibliografía, tablas o figuras). No se admitirán más de 30 referencias bibliográficas ni más de 4 tablas o figuras. El número de autores recomendado no debe exceder de seis.

Notas clínicas. Estos manuscritos serán los más adecuados para describir uno o más casos de diabetes de interés excepcional. Deberán tener una extensión máxima de 3 páginas impresas o 1.200 palabras, incluyendo título, texto y agradecimientos. No se admitirán más de 10 referencias bibliográficas ni más de 2 tablas o figuras. El número de autores recomendado no debe exceder de cuatro.

Cartas al Editor. Recogerán tanto opiniones, observaciones como experiencias clínicas sobre aspectos diabetológicos de interés general. No deben exceder de una página o 400 palabras, incluyendo título y texto. No se admitirán más de 3 referencias bibliográficas, más de 1 tabla o figura, ni más de 2 autores como firmantes del manuscrito.

Otras secciones. *Avances en Diabetología* incluirá también otras secciones como Editoriales, Documentos de Consenso, Documentos de los Grupos de Trabajo de la SED, Noticias, Comentarios de Congresos nacionales e internacionales, Críticas de libros

y otras informaciones de interés. En general, el contenido de estas secciones será establecido por encargo del Director de la revista. Siempre que sea posible, se remitirán en el formato aceptado para el resto de artículos.

Avances en Diabetología no publicará trabajos que hayan sido publicados con anterioridad, o que simultáneamente estén siendo considerados para algún tipo de publicación.

Todos los manuscritos deben estar mecanografiados a doble espacio y el tipo de letra a utilizar no debe tener un tamaño inferior a 11 puntos.

Los manuscritos se remitirán por correo electrónico a la Srta. Carmen Rodríguez (carmen.rodriguez@ergon.es), de Ergon. El documento matriz debe estar identificado como documento principal. Las tablas y figuras pueden remitirse, debidamente identificadas, en documentos separados. Las fotografías serán en blanco y negro y de excepcional calidad. El comité de redacción podría solicitar, en caso necesario, que el trabajo completo o alguna de sus partes se presente en otro formato específico.

Todos los manuscritos deberán ir acompañados de una carta escrita por el primer autor del trabajo, que será el responsable del mismo a todos los efectos. En ella debe constar expresamente que los demás firmantes del trabajo están de acuerdo con la publicación del manuscrito en la forma y contenido enviado al Director de la Revista.

No se admitirán manuscritos en papel, salvo en circunstancias excepcionales. En este caso, se remitirá un original y dos copias del manuscrito completo, incluyendo tablas y figuras, a la siguiente dirección:

Dr. F. Javier Ampudia-Blasco
Director de Avances en Diabetología
Ergon, S.A. Arboleda, 1
28220 Majadahonda, Madrid

INFORMACIÓN ESPECIFICADA PARA LA ELABORACIÓN DE LOS ARTÍCULOS

En la primera página del manuscrito debe constar:

- El título del trabajo
- Nombres de los autores (nombre y primer apellido completos)
- Institución donde se ha realizado.
- Título en inglés.
- Dirección para la correspondencia, dirección de correo electrónico y teléfono de contacto.
- Título reducido, para imprimir en la cabecera de las hojas interiores del artículo.
- Recuento de palabras, incluyendo título, texto y agradecimientos.
- Listado de acrónimos.

En la segunda página se incluirá el resumen, que no debe de exceder las 250 palabras. En él se describirán de una forma clara

y concisa el objetivo del trabajo, la metodología empleada, los resultados y las conclusiones alcanzadas. Al final del resumen se incluirán de 3-6 palabras claves que definan la temática fundamental del trabajo. En una página aparte, se incluirá además el resumen en inglés, incluyendo las palabras claves en inglés. Éstas deben ser equivalentes a los descriptores del *Index Medicus* (*Medical Subject Headings, MESH*).

A partir de la tercera página, el artículo se describirá de acuerdo con los siguientes apartados: Introducción, Materiales y Métodos, Resultados, Discusión y Bibliografía. En la **Introducción** se describirán de una forma clara las razones por las cuales se ha realizado el trabajo, evitando comentarios acerca de los hallazgos y conclusiones obtenidas. En **Materiales y Métodos** se debe informar de forma descriptiva de los pacientes incluidos en el estudio, materiales utilizados y su procedencia, y de los métodos estadísticos utilizados. Los **Resultados** se presentarán de forma clara y siguiendo un orden lógico en la exposición de los mismos. No podrán presentarse simultáneamente en el texto y en tablas o figuras. En la **Discusión** los autores deben realizar la interpretación y comparación de los resultados con la información pertinente disponible en la literatura científica, evitando especulaciones o repeticiones de los resultados. Las **Conclusiones** se detallarán en el párrafo final del manuscrito. El Comité Editorial se reserva el derecho de resumir los 3 aspectos más relevantes del trabajo para que aparezcan en una tabla resumen al final del mismo.

Previo a la bibliografía, si se considera necesario, pueden resumirse brevemente en **Agradecimientos** aspectos como financiación del trabajo, presentación del trabajo en Congresos con anterioridad o agradecimientos.

BIBLIOGRAFÍA

Las referencias bibliográficas se incluirán en el texto mediante números arábigos en superíndice y sin paréntesis, con numeración consecutiva según su aparición en el texto, tablas y figuras. Cuando se citen varias referencias correlativas se especificará el número de la primera y la última, separados por un guión. Cuando la cita se coloque junto a un signo de puntuación, la cita precederá al signo (ejemplo: ...observado con sulfonilureas², biguanidas³ y glitazonas⁴⁻⁶). Debe evitarse la utilización de hipervínculos en el procesador de texto para la citación de las referencias bibliográficas en el manuscrito.

La Bibliografía se incluirá en hoja aparte después de los agradecimientos. Las referencias deben ser enumeradas consecutivamente en el mismo orden que han sido citadas en el manuscrito. Cuando las referencias se citen primero en las tablas o figuras deben ser numeradas, respetándose este orden en relación con las que se citen con posterioridad en el texto. El estilo y presentación de las referencias tendrá el formato propuesto por el grupo Vancouver, y las abreviaturas de las revistas se ajustarán a las utilizadas por el *Index Medicus*. Como ejemplo de ellas citamos las siguientes:

1. Wolf JA, Yee JK, Skelly HF, Moores JC, Respass JG, Friedmann T, et al. Expression of retrovirally transduced genes in primary cultures of adult rat hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 3344-3348.
2. Moody AJ, Thim L. Glucagon, bly cetin and related paptides. En: Lefebvre PJ, ed. Glucagon. Berlín: Springer Verlag; 1983. p. 139-174.

No se aceptarán normalmente citas relacionadas con comunicaciones personales, datos no publicados, manuscritos en preparación o enviados para su publicación. No obstante, si se considera esencial, ese material se puede incluir en el lugar apropiado del texto, detallando su interés y contenido.

TABLAS

Las tablas se mecanografiarán a doble espacio, en páginas separadas a continuación de la bibliografía e identificables con números arábigos. Cada una de ellas debe poseer su título correspondiente, y leyenda en caso necesario. No se aceptarán tablas que incluyan un número elevado de datos.

FIGURAS

Las figuras se incluirán en páginas separadas a continuación de las tablas. Deben ser diseñadas profesionalmente y presentadas como fotografías en blanco y negro. Los símbolos, letras y números deberán tener un trazado continuo y claro y con un tamaño lo suficientemente grande para que sea legible después de la reducción previa a su incorporación en las páginas de la revista. Si se utilizan fotografías de pacientes debe evitarse su identificación, y si ello no fuese posible, adjuntar la autorización del paciente por escrito. Las leyendas se incluirán al final, juntas, en una hoja aparte, mecanografiadas a doble espacio.

Sólo excepcionalmente se publicarán ilustraciones en color, y cuando esto ocurra, los costes para su reproducción, correrán a cargo de los autores.

ACRÓNIMOS

Se debe ser muy prudente en el uso de acrónimos, evitando utilizar más de 5-6 en todo el texto. Cuando se utilicen por primera vez deben ir precedidas de las palabras que representan y citarse en paréntesis.

DENOMINACIONES PARA FÁRMACOS

En general se deben utilizar los nombres genéricos pero, si los autores lo desean pueden insertar en paréntesis y a continuación los nombres comerciales.

AUTORIZACIONES

En aquellos casos en que se utilicen materiales procedentes de otras publicaciones, éstos se deben acompañar del permiso escrito de su autor y de la Editorial correspondiente, autorizando su reproducción en nuestra Revista.

Information for the authors

GENERAL INFORMATION

Avances en Diabetología publishes scientific studies, systematic reviews, consensus, clinical notes and experts' opinions in the field of diabetes and related diseases, in Spanish or in English. The manuscripts sent for publication in "Avances en Diabetología" will be evaluated by at least 2 independent reviewers, chosen by the Editorial Committee. The authors will receive the evaluation of their papers in a period of one month and should make the recommended changes within 2 weeks of having received them. If the article sent to the authors for changes is not received within the period proposed, it will be considered as a new manuscript on arrival.

Review Articles. These collaborations will deal with state of the arts subjects or those of general interest in the field of diabetes. The journal Director will request them from national or international experts.

Diabetes Seminars. These papers will deal with subjects directly related to the common clinical practice in diabetes. Their objective is to contribute to continuing training in the field of diabetes. The Editorial Committee will request them from key specialists in the subject proposed. The same guidelines as detailed for original articles will be followed for their elaboration.

Original Articles. These manuscripts will refer to clinical or experimental research studies on diabetes. They will be assessed for their originality, design and clear presentation. They should not exceed eight double-spaced printed pages or a maximum of 3000 words that include title, text and acknowledgements (this does not include the summary, references, tables or figures). No more than 30 references or more than 4 tables or figures will be allowed. The recommended number of authors should not exceed six.

Clinical Notes. These manuscripts will be the most adequate to describe one or more cases of diabetes with exceptional interest. They should be a maximum of 3 printed pages or 1200 words, including title, text and acknowledgements. No more than 10 references or 2 tables or figures will be allowed. The number of authors recommended should not exceed four.

Letters to the Editor. They will include opinions, observations as clinical experiences on diabetological aspects of general interest. They should not exceed one page or 400 words, including title and text. No more than 3 references, more than 1 table or figure or more than 2 manuscript signing authors will be allowed.

Other sections. "Avances en Diabetología" will also include other sections such as Editorials, Consensus Documents, Documents from the Spanish Society of Diabetes Work Groups, News, Comments on national and international congresses, book reviews and other information of interest. In general, the content of these sections will be established by order of the journal Director. Whenever possible, they should be sent in the format accepted for the remaining articles.

Avances en Diabetología will not publish studies that have been published previously or that are simultaneously being considered for some type of publication.

All the manuscripts should be typed double-spaced and the letter type size used should not be less than 11 points.

The manuscripts should be sent by E-mail to Mrs. Carmen Rodríguez (carmen.rodriguez@ergon.es), secretary of Ergon. The matrix document should be identified as the main document. Tables and figures should be sent, duly identified, in separate documents. Photographs should be black and white and with excellent quality. The Editorial committee may request, if necessary, that the complete paper or some of its parts be presented in another specific format.

All the manuscripts should be accompanied by a letter written by the first author of the study, who will be responsible for it for all effects. The letter should expressly state that the other signers of the paper agree with the publication of the manuscript in the form and content sent to the journal Director.

Manuscripts will not be admitted in paper form, except under special circumstances. In this case, one original and two copies of the complete manuscript, including tables and figures, should be sent to the following address:

Dr. F. Javier Ampudia-Blasco
Director de Avances en Diabetología
Ergon, S.A. Arboleda, 1
28220 Majadahonda, Madrid. Spain

INFORMATION SPECIFIED FOR THE ELABORATION OF THE ARTICLES

The following should be included on the first page of the manuscript:

- Title of the paper
- Names of the authors (name and complete last name)
- Institution where it was done.
- Title in English.
- Correspondence Address, E-mail address and contact telephone.
- Short title, to print on the heading of the inside pages of the article.
- Word count, including title, text and acknowledgements.
- List of acronyms.

The second page should include the summary, which should not exceed 250 words. The study objective, methodology used, results and conclusions reached should be clearly and concisely described in it. At the end of the summary, 3-6 key words that define the fundamental subject of the paper should be included. Furthermore a summary in English, including the key words in English, should be included on a separate page. These should be equivalent to the descriptors of the Index Medicus (Medical Subject Headings, MESH).

Beginning on page three, the article should be described according to the following sections: Introduction, Material and Methods, Results, Discussion and References. The Introduction should describe the reasons why the study has been done, avoiding comments on the findings and conclusions obtained. Material and Methods should give a descriptive report on the patients included in the study, materials used and their origin and the statistical methods used. The Results should be clearly presented and follow a logical order in their presentation. They cannot be simultaneously presented in the text and in tables or figures. In the Discussion, the authors should provide an interpretation and comparison of the results with the pertinent information available in the scientific literature, avoiding speculations or repetitions of the results. The Conclusions should be detailed in the final paragraph of the manuscript. The Editorial Board reserves the right to summarize the three most relevant aspects of the paper in order to place it in a summary table at its end.

Prior to the references, if considered necessary, aspects such as study financing, previous presentation of the study in a scientific Congress or acknowledgements may be briefly summarized in the Acknowledgements.

REFERENCES

The references should be included in the text with Arabic numbers in superscript and without parenthesis, with consecutive numbering according to their appearance in the text, tables and figures. When several correlative references are cited, the number of the first and last, separated by a dash, should be specified. When the citation is placed together with a punctuation sign, the citations should precede the sign (for example: observed with sulfonylureas², biguanides³ and glitazones⁴⁻⁸). The use of hyperlinks in word processors for citation of references in the manuscript should be avoided.

The References should be included on a separate page after acknowledgements. The references should be consecutively numbered in the same order as they have been cited in the manuscript. When the references are first cited in the tables or figures, they should be numbered, respecting this order in relationship with those that are then cited in the text. Reference style and presentation should follow the format proposed by the Vancouver group and abbreviations of the journals should be adjusted to those used by *Index medicus*. As example of these, we cite the following:

1. Wolf JA, Yee JK, Skelly HF, Moores JC, Respass JG, Friedmann T, et al. Expression of retrovirally transduced genes in primary cultures of adult rat hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 3344-3348.

2. Moody AJ, Thim L. Glucagon, bly cetin and related paptides. In: Lefebvre PJ, ed. *Glucagon*. Berlin: Springer Verlag; 1983. p. 139-174.

Citations related with personal communications, unpublished data, manuscripts in preparation or sent for publication will not normally be accepted. However, if it is considered to be essential, this material may be included in the appropriate place of the text, detailing its interest and content.

TABLES

The tables should be typed double-spaced, on separate pages after the references and identified with Arabic numbers. Each one of them should have its corresponding title and legend if necessary. Tables including an elevated number of data will not be accepted.

FIGURES

The figures should be included on separate pages after the tables. They should be designed professionally and presented as black and white photographs. Symbols, letter and numbers should have a continuous line and be clear and their size should be sufficiently large to be legible after reduction prior to their incorporation into the journal pages. If photographs of patients are used, their identification should be avoided, and if this is not possible, written authorization of the patient should be attached. The legends should be included at the end, together, on a separate sheet, typed double-spaced.

Illustrations will only be published on rare occasions in color, and when this occurs, the authors will be charged the costs for their reproduction.

ACRONYMS

Great care should be taken in the use of acronyms, avoiding the use of more than 5-6 in all the text. When they are used for the first time, they should be preceded by the words they represent and cited in parenthesis.

DENOMINATIONS FOR DRUGS

In general, generic names should be used, however if the authors want to, they can insert it in parenthesis followed by the commercial names.

AUTHORIZATIONS

In those cases where material from other publications is used, these should be accompanied by the written permission of its author and the corresponding Publishing firm, authorizing its reproduction in our journal.

BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN

Dirección de envío	Nombre y Apellidos		
	Dirección		
	Teléfono	Población	
	D.P.	Provincia	NIF

Suscríbame a:	<input type="checkbox"/> Avances en Diabetología (4 números/año)	España 28 €	Resto países 32 €
	Impuestos y gastos de envío incluidos.		

✂

<input type="checkbox"/> Mediante talón nº que adjunto	<input type="checkbox"/> A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)
--	--

Orden de pago por domiciliación bancaria

Banco/Caja de Ahorros	Entidad	Nº Sucursal	D.C.
Calle	Población		
D.P.	Provincia	C/C o Ahorro nº	
Nombre del titular de la cuenta			

Ruego a Vds. se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta corriente con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por
Ergon Creación, S.A.

Les saluda atentamente
(Firma)

Remitir a:
ERGON CREACIÓN, S.A.

C/ Arboleda, 1

28220 MAJADAHONDA (Madrid)

Teléfono suscripciones: (91) 636 29 37

....., de de 2005

Oferta válida hasta el 31 de Diciembre de 2005