

PROTOSCOLOS
RIESGO
VASCULAR

2.^a edición

ESP Julio ZAR 18

2.^a edición

Coordinadora

Carmen Suárez Fernández

CAPÍTULO VIII

Tratamiento de la diabetes mellitus/síndrome metabólico

SARA ARTOLA MENÉNDEZ

Médico de Familia. Centro de Salud Loranca. Madrid. Miembro del Grupo RED-GEDAPS (Grupo de Estudio de la Diabetes en la Atención Primaria de Salud). Madrid.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) engloba un conjunto de entidades clínicas que tienen en común una elevación anormal de la glucemia y unas complicaciones microvasculares y macrovasculares que incrementan la morbilidad y la mortalidad asociadas a la enfermedad. El diagnóstico clínico de la DM se basa en la capacidad predictiva de determinados puntos de corte de la glucemia sobre la aparición de las complicaciones. Se ha demostrado que el control de la DM es capaz de reducir la incidencia de complicaciones. La DM es una enfermedad crónica y progresiva, cualquiera que sea el tratamiento que se emplee. El UKPDS demostró que el tratamiento de la hiperglucemia debe contemplarse como parte del abordaje integral de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) que presentan estos pacientes, y resulta más beneficioso el estricto control de la hipertensión arterial (HTA) que el control glucémico. El estudio STENO 2 ha demostrado que el tratamiento intensivo y multifactorial consigue una disminución significativa de las complicaciones.

La DM tipo 2 es una enfermedad evolutiva caracterizada por diferentes grados de resistencia periférica a la insulina y la disfunción progresiva de las células beta.

OBJETIVOS: ¿A QUIÉN TRATAR?

Los objetivos del tratamiento de la DM deben conseguir eliminar los síntomas de la hiperglucemia, evitar las descompensaciones agudas, evitar o retrasar las complicaciones crónicas, disminuir la tasa de mortalidad y mantener una calidad de vida óptima (S. Vincent). Para ello, es fundamental el abordaje integral de los FRCV (HTA, dislipemia, tabaquismo, obesidad) y la optimización del control glucémico.

Los consensos han establecido objetivos de control metabólico progresivamente más estrictos, para prevenir la enfermedad vascular, primera causa de mortalidad en la DM tipo 2. Así, el Consenso Europeo de 1999 consideraba los grados de bajo riesgo (hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}] $\leq 6,5\%$), riesgo arterial ($HbA_{1c} > 6,5\%$) y riesgo microvascular ($HbA_{1c} > 7,5\%$). La American Diabetes Association (ADA) 2006 y la Canadian Diabetes Association 2003 añaden grados más rigurosos en algunos pacientes ($HbA_{1c} < 6\%$ especialmente DM tipo 1). Aunque, para la mayoría de los pacientes sería aceptable un valor de $HbA_{1c} < 7\%$ y proponen intensificar las medidas, cuando la $HbA_{1c} > 8\%$. La Guía GEDAPS y el Documento COMBO de Consenso de la Sociedad Española de Diabetes y la semFYC recogen estas recomendaciones.

La Federación Internacional de Diabetes (IDF) 2005, recomienda mantener la HbA_{1c} , referida con el DCCT, por debajo del 6,5%, porque se minimiza el riesgo de desarrollar complicaciones. Consideran deseable que los valores de glucosa plasmática capilar

sean < 110 mg/dl antes de las comidas y < 145 mg/dl 1-2 h después de las comidas.

Se ha criticado que los objetivos de control son poco realistas, el control óptimo sólo se consigue, en las condiciones ideales de un estudio, en un máximo de dos tercios de los pacientes. Dichos objetivos deben individualizarse y ser más estrictos en los pacientes subsidiarios de mayor beneficio (los que comienzan antes de los 50 años y los que tienen peor situación metabólica).

INTERVENCIONES: ¿CON QUÉ TRATAR?

El tratamiento de la DM tipo 2 es muy variable en función de las características del paciente y de la evolución de la enfermedad. El esquema terapéutico propuesto por diferentes guías recoge:

Modificaciones de los estilos de vida

En el momento del diagnóstico debe iniciarse una alimentación adecuada al estado ponderal y un programa de ejercicio adaptado a las condiciones individuales del paciente. En algunos casos puede estar indicada la insulización inmediata: cetonurias intensas y embarazo.

Tratamiento farmacológico

Tradicionalmente, se iniciaban los fármacos orales en monoterapia, cuando la HbA_{1c} era $> 7\%$, a pesar de las modificaciones de estilos de vida. La intensificación posterior a dosis máximas del fármaco en monoterapia, seguidas de terapia oral combinada y posterior insulización, se realizaba más a partir de los síntomas de pobre control glucémico que por los objetivos de control.

Las recomendaciones actuales abogan por una intervención más agresiva y temprana que permita mantener al paciente de forma continuada dentro de los márgenes aceptables de objetivos terapéuticos.

La Guía Canadiense de 2003 propone el uso temprano de terapia combinada como una alternativa al tratamiento inicial de monoterapia. En un intento de alcanzar los mejores objetivos posibles para la mayoría de los pacientes tan pronto como sea posible, se recomienda el uso inicial de combinaciones en dosis submáximas de antidiabéticos orales. SU-metformina es la asociación potencialmente más beneficiosa; otras asociaciones alternativas son: SU-inhibidores de las alfa-glucosidasas, metformina-inhibidores de las alfa-glucosidasas y repaglinida-metformina. El ajuste terapéutico debe tener como objetivo alcanzar los valores de HbA_{1c} recomendados en un período máximo de 6-12 meses. La elección de los antidiabéticos debe basarse en las características individuales de cada paciente.

En pacientes mayores de 75 años o con una esperanza de vida muy limitada, se puede esperar, al no ser necesario un control glucémico tan estricto.

Metformina

Es el fármaco de elección. La IDF lo recomienda como fármaco de inicio, salvo que se constate deterioro de la función renal. Se debe supervisar la función renal y el riesgo de deterioro renal significativo < 60 ml/min/1,73 m² con el cálculo del filtrado glomerular a partir de las fórmulas MDRD, Cockcroft-Gault.

Reduce la producción hepática de glucosa y aumenta la captación de glucosa en la célula muscular (nivel de evidencia A).

Disminuye la HbA_{1c} en un 1,5-2%, sin producir aumento de peso ni hipoglucemias. Mejora las cifras de la presión arterial, los triglicéridos y las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Sus contraindicaciones son: insuficiencia renal (Cr > 1,5 mg/dl en varones y > 1,4 en mujeres) o situaciones de hipoxia tisular (insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca III-IV [NYHA] o alcoholismo, insuficiencia hepática, embarazo, lactancia o déficit de vitamina B₁₂ y ácido fólico). Puede prescribirse en ancianos garantizando un aclaramiento de creatinina > 60 ml/min. En caso de cirugía mayor, infarto de miocardio o infecciones graves, se debe interrumpir el tratamiento y realizar insulinización transitoria. Debe suspenderse 24-48 h antes de la realización de exploraciones radiológicas con contrastes yodados, por el riesgo de insuficiencia renal aguda. Para disminuir los frecuentes efectos adversos gastrointestinales, se aconseja iniciar con 850 mg al día en la comida principal, incrementando la dosis cada 1-2 semanas hasta un máximo de 3 comprimidos/día. Si hubiera contraindicación o intolerancia, se puede prescribir una sulfonilurea (nivel de evidencia A), aunque cabe considerar la prescripción de glitazonas, glinidas o un inhibidor de las alfa-glucosidasas (nivel de evidencia C).

Glitazonas (rosiglitazona y pioglitazona)

Mejoran la sensibilidad periférica de la insulina en el músculo y el tejido graso. Consiguen descensos de la HbA_{1c} del 1-1,6%. Están indicadas en monoterapia o asociadas a SU o metformina, pero no están autorizadas en combinación con insulina.

Están contraindicadas en caso de insuficiencia cardíaca o hepática. Se debe advertir al paciente de la posibilidad de que aparezcan edemas significativos. Se puede utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave.

Inhibidores de las alfa-glucosidasas (acarbosea y miglitol)

Interfieren con la absorción de los hidratos de carbono complejos y permiten un mejor control de las glucemias posprandiales, pero presentan mala tolerabilidad digestiva y menos potencia (0,5-1%) que las SU o la metformina. Algunas guías consideran que se debería reservarlas para terapia combinada (nivel de evidencia C). Las contraindicaciones son: enfermedades intestinales crónicas, embarazo, lactancia, cirrosis hepática e insuficiencia renal ($Cr > 2$ mg/dl).

En pacientes sin sobrepeso predomina la insulinopenia, y en ellos son preferibles los secretagogos o la propia insulina. Habitualmente son de elección las SU porque hay mayor experiencia de su uso, pero también cabe considerar los secretagogos de acción rápida, especialmente la repaglinida. Si el control no es adecuado, puede asociarse un segundo fármaco de acción sinérgica.

Sulfonilureas

La IDF aconseja utilizar SU cuando la metformina no consigue los objetivos deseados o como opción inicial en pacientes sin sobrepeso. Estimulan la liberación de insulina por las células beta pancreáticas, actuando en los canales KATP. La glibenclamida es la SU más potente (reduce la HbA_{1c} 1,5-2 puntos porcentuales), aunque con mayor riesgo de hipoglucemias (de mayor a menor: glibenclamida > glipizida > gliclacida) y de aumento de peso que otras SU. La glimepirida y la gliclacida no están contraindicadas en caso de insuficiencia renal leve-moderada. La glimepirida tiene una absorción independiente de la ingesta y puede administrarse en dosis única.

Las contraindicaciones son: la alergia a sulfamidas, la DM tipo 1, la DM secundaria a alteración pancreática, la insuficiencia hepática grave, la insuficiencia renal, el embarazo y la lactancia.

Glinidas o secretagogos rápidos (repaglinida y nateglinida)

Con un mecanismo de acción similar al de las SU, aunque con un inicio de acción y eliminación más rápidos, controlan mejor las hiperglucemias posprandiales y tienen menor riesgo de hipoglucemias.

La repaglinida puede utilizarse en caso de insuficiencia renal. El UKPDS objetivó que, 3 años después del diagnóstico, más de la mitad de los pacientes con dieta no alcanzaban los objetivos y precisaban más de un hipoglucemiante. A los 9 años de seguimiento, el 75% de los pacientes requerían terapia múltiple para mantener la $HbA_{1c} < 7\%$.

La IDF plantea la posibilidad de utilizar 3 fármacos cuando el control es insuficiente con 2. La triple terapia puede ser una alternativa a la insulinización si hay dificultades de aceptación.

Insulinoterapia

La IDF indica iniciar tratamiento con insulina cuando con terapia oral combinada y las modificaciones de estilos de vida no se consigue el objetivo deseado.

Es fundamental explicar al paciente que la insulinización forma parte de la historia natural de la diabetes y que no representa un *fracaso*, ni del paciente ni del médico ni de los fármacos.

Se debe iniciar la insulinoterapia antes de que empeore el control glucémico, y se recomienda cuando la HbA_{1c} es $> 7,5\%$ con fármacos orales a dosis máximas. Se puede mantener la metformina, incluso las sulfonilureas, si se inicia el tratamiento con insulina basal. También se puede continuar administrando los inhibidores de las alfa-glucosidasas. Se proponen 3 posibles pautas:

- Insulina basal (una vez al día): detemir, glargina o NPH.
- Premezcla 2 veces al día, especialmente cuando la HbA_{1c} esté más elevada.
- Insulinoterapia intensiva: Múltiples dosis en las comidas e insulina basal.

Las dosis de inicio pueden ser 0,2-0,3 UI/kg/día, ajustando según controles de automonitorización, considerando que la dosis final puede ser en torno a 0,3-0,7 UI/kg/día y en obesos puede llegar a 1,5 UI/kg/día.

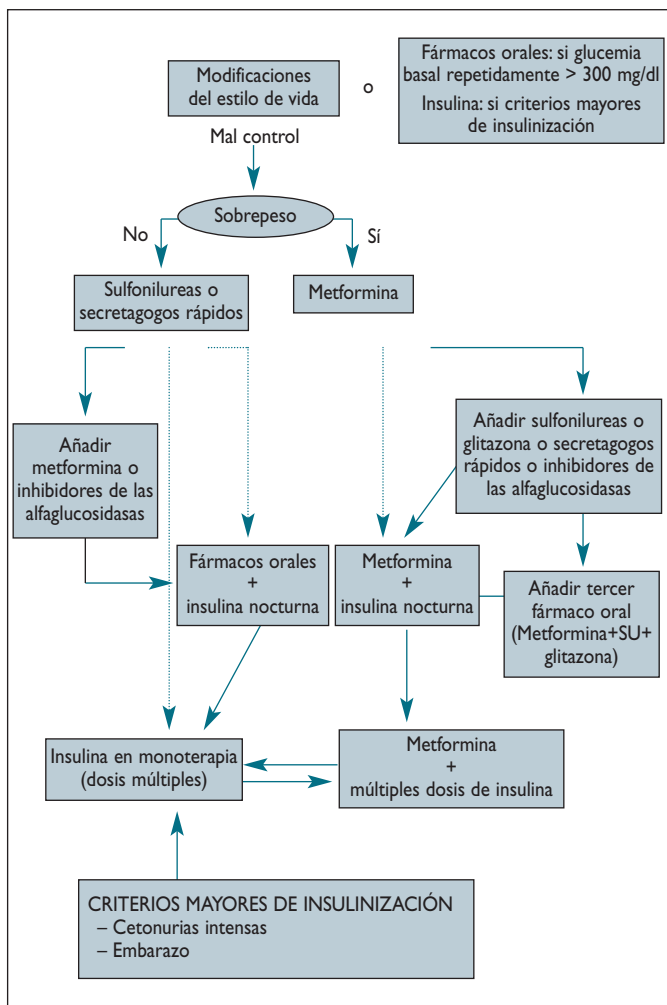
En la **figura 1** se muestra el algoritmo terapéutico recomendado para el tratamiento hipoglucemiante.

INDICACIONES DE ANTIHIPERTENSIVOS EN EL DIABÉTICO

Las recomendaciones sobre los umbrales de intervención y los objetivos de tratamiento varían poco entre las diferentes directrices. Todas las guías han unificado el objetivo de control de presión arterial (PA) en el paciente con DM en $< 130/80$ mmHg. El objetivo es $PA < 125/75$ mmHg, si hay insuficiencia renal y proteinuria mayor de 1 g/dl.

En cuanto a la elección del tratamiento farmacológico, todos coinciden en que es el propio descenso de la PA, independientemente del tratamiento empleado, lo que consigue la reducción de la morbimortalidad total en los pacientes con hipertensión y diabetes. Aunque existen evidencias de que algunos grupos terapéuticos añaden efectos específicos, especialmente en algunos subgrupos de pacientes.

Fig. 1. Algoritmo de tratamiento de la diabetes tipo 2.



La ADA 2006 establece como tratamiento farmacológico inicial cualquier fármaco entre: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II), bloqueadores beta, diuréticos y antagonistas del calcio (A). Pero puntualiza que se debería tratar siempre a todos los pacientes con diabetes e hipertensión con un bloqueador del sistema renina-angiotensina. Si no se consigue los objetivos, se añade una tiazida (E). Reconoce que generalmente se requiere 2 o más agentes antihipertensivos (B). Reserva como indicaciones específicas:

- En diabetes tipo 2, HTA y microalbuminuria: IECA y ARA-II (A).
- DM2, HTA, macroalbuminuria e insuficiencia renal ($Cr > 1,5$): ARA-II (A).
- DM1, HTA y albuminuria: IECA (A).

La IDF indica empezar con bloqueadores betaadrenérgicos en pacientes con angina o IECA en personas con infarto de miocardio previo y con IECA o diuréticos en quienes tienen insuficiencia cardíaca.

INDICACIONES DE HIPOLIPEMIANTE EN EL DIABÉTICO

Más de la mitad de los pacientes con diabetes tienen alguna afección lipídica. El aumento de triglicéridos y el descenso de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) son las alteraciones más frecuentes. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) suelen estar en unos límites normales, pero predominan las partículas densas y pequeñas altamente aterogénicas.

Los objetivos terapéuticos, según las recomendaciones de la ATP-III, son equivalentes al paciente con cardiopatía isquémica o isquemia de otra localización. Se establece como primera prioridad mantener las LDL < 100 mg/dl y, como objetivos secundarios, las HDL > 40 mg/dl y los triglicéridos < 150 mg/dl.

La ADA 2006 recomienda:

- En pacientes sin ECV, el objetivo primario es LDL < 100 (A).
- En mayores de 40 años, se iniciará tratamiento con estatina para reducir el LDL un 30-40%, independientemente del nivel basal.
- En menores de 40 años pero con alto riesgo cardiovascular, se añadirá tratamiento con estatinas para alcanzar el objetivo LDL < 100 mg/dl.
- En pacientes con ECV; el objetivo es LDL < 70 mg/dl.
- Todos deberían ser tratados con una estatina para obtener una reducción de 30-40%(A).

La IDF hace énfasis en el control activo del perfil lipídico. Recomienda una estatina a dosis estándar para todos los pacientes mayores de 40 años o con ECV manifiesta; y para todos los mayores de 20 años con microalbuminuria o riesgo cardiovascular elevado según la valoración.

Las recomendaciones españolas (GEDAPS, semFYC) aconsejan intervenir de forma estricta (LDL < 100 mg/dl) en los pacientes con diabetes y alto riesgo cardiovascular ($> 20\%$), o con nefropatía, incluida microalbuminuria positiva, considerando que los pacientes con diabetes y riesgo cardiovascular del 10-20% pueden tener un objetivo menos estricto (LDL < 130 mg/dl). Los fármacos de primera elección son las estatinas. Algunos estudios han demostrado la utilidad de calcular el colesterol no HDL

(colesterol total – cHDL) como objetivo terapéutico secundario en pacientes con triglicéridos elevados (TG > 200 mg/dl). El valor deseable de colesterol no HDL en pacientes con hipertrigliceridemia es como máximo 30 mg/dl superior al de LDL.

Cuando las modificaciones sobre los estilos de vida son insuficientes y se plantea el tratamiento farmacológico, se puede aumentar la dosis de estatina o asociar un fibrato. El HDL bajo, definido como valores inferiores a 40 mg/dl, es un potente factor de riesgo cardiovascular (FRC) independiente. El ATP-III no especifica unas cifras de HDL que se deba alcanzar. En todas las personas con HDL bajo, el primer objetivo terapéutico es la LDL, y tras alcanzar dicho objetivo, el énfasis debe centrarse en aumentar la actividad física y en disminuir el peso. En algunos casos (prevención secundaria o riesgo cardiovascular > 20%), se planteará el tratamiento con fibratos.

INDICACIONES DE ANTIAGREGACIÓN EN EL PACIENTE DIABÉTICO

Dentro del abordaje global del riesgo cardiovascular del paciente con diabetes, se recomienda el uso de antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico [AAS]). En todos los casos de prevención secundaria (nivel de evidencia A) y en prevención primaria, cuando además de la diabetes se asocia algún otro FRC (antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, HTA, tabaquismo, dislipemia y albuminuria). Los niveles de evidencia se diferencian en A si el paciente es de edad ≥ 40 años; B entre 30-40 años y C en los pacientes con DM1. No se debe utilizar AAS en sujetos < 21 años. La dosis eficaz en DM2 (microHOPE) es de 75 mg. La ADA 2006 recomienda 75-162 mg/dl, siempre con la PA controlada.

En la **tabla 1** se recogen los objetivos terapéuticos del paciente diabético.

Tabla 1. Criterios de control en la diabetes tipo 2.

	Objetivos de control	Intensificar intervenciones
A1Ca (%)	< 7	> 8
Glucemia basal y preprandial	90-130	> 130
Glucemia posprandial	< 180	> 180
Glucemia al acostarse	100-140	> 160
Colesterol total (mg/dl)	< 200	> 230
LDL (mg/dl)	< 100	> 130
HDL (mg/dl)	> 40/>50	< 35
Triglicéridos (mg/dl)	< 150	> 200
Presión arterial (mmHg) ^b	≤ 130/80	> 140/90
Tabaquismo	No	Sí

^a Los valores de A_{1c} se basan en un rango de normalidad entre el 4 y el 6% (media ± desviación estándar [DE], 5 ± 0,5%). El objetivo de control del 7% equivale a 4 DE por encima de la media. El punto del 8% (intensificar intervenciones) equivale a 6 DE por encima de la media.

^b En caso de nefropatía diabética, el objetivo de PA es < 120/75 mmHg.

Adaptada del Documento de Consenso 2005 y de la Guía de Tratamiento de la Diabetes Tipo 2 GEDAPS 2006 (basada en las recomendaciones de la ADA).

SÍNDROME METABÓLICO

Descrito en 1988, por Reaven, como síndrome X, en 1998 la Organización Mundial de la Salud unificó su definición. En 2001, el ATP-III definió el síndrome metabólico (SM) como un nuevo objetivo secundario para el tratamiento del riesgo cardiovascu-

Tabla 2. Síndrome metabólico (IDF, 2005).

Obesidad abdominal (perímetro abdominal)

Varón	> 94 cm
Mujer	> 80 cm

+ 2 de los siguientes 4 factores:

1. Triglicéridos ≥ 150 mg/dl
2. Colesterol HDL

Varón	< 40 mg/dl
Mujer	< 50 mg/dl
3. Presión arterial $\geq 130/\geq 85$ mmHg
4. Glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl

lar. En 2005 la IDF modificó los criterios del SM (**tabla 2**) estableciendo la obesidad abdominal (cintura ≥ 94 cm en varones o ≥ 80 cm en mujeres) junto a 2 de los 4 criterios de la definición del ATP-III (Tg > 150 mg/dl; HDL < 40 en varones, < 50 en mujeres; PA $\geq 130/85$ mmHg; glucemia en ayunas > 100 mg/dl) como elementos de diagnóstico.

Aunque se mantiene el debate sobre si el RCV asociado al SM tal vez no sea mayor que la suma de las partes, el abordaje del SM plantea prevenir la evolución a DM2 y la aparición de episodios cardiovasculares. Hay que reducir las causas subyacentes (obesidad, inactividad física) y tratar los FRC asociados (HTA, dislipemia, glucemia).

Los objetivos deseables son: a) PA $< 130/85$ mmHg; b) LDL < 100 mg/dl; c) Tg < 150 mg/dl, y d) HDL > 40 mg/dl en varones y > 50 mg/dl en mujeres. El tratamiento incluye las modificacio-

nes de los estilos de vida con una dieta equilibrada y actividad física adecuada, junto a tratamiento farmacológico específico con IECA, estatinas y fibratos. Los bloqueadores de los receptores endocannabinoides Cb1 pueden ser futuras alternativas terapéuticas.

Bibliografía recomendada

American Diabetes Association (ADA). Clinical Practice Recommendations 2006. *Diabetes Care* 2006;29 Suppl 1:S4-42.

Canadian Diabetes Association. Clinical Practice Guidelines Expert Committee. 2003.

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 (ATP III). *JAMA* 2001;285:2486-97.

Documento 2005 de consenso entre varias sociedades científicas sobre pautas de manejo del paciente diabético tipo 2 en España. *Av Diabetol* 2005;21:5-43.

Grupo de estudio de la Diabetes en la Atención Primaria de Salud (GEDAPS). Guía para el tratamiento de la DM tipo 2 en la atención primaria. 4.^a ed. Barcelona: Elsevier; 2004.

International Diabetes Federation, 2005. Global Guideline DM 2.