

# *Guías de actuación clínica de la diabetes mellitus*

# **Algoritmo terapéutico de la diabetes mellitus tipo 2**

FRANCISCO J. AMPUDIA-BLASCO

*Unidad de Referencia de Diabetes. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario. Valencia. España.*

## **OBJETIVOS DEL CONTROL GLUCÉMICO**

La mejora del control glucémico en la diabetes mellitus tipo 2 puede ser difícil en algunos pacientes debido a la obesidad y a la resistencia a la insulina. El estudio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) demostró la importancia del control glucémico en la prevención de las complicaciones vasculares en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. El tratamiento intensivo con hipoglucemiantes orales o insulina (hemoglobina glucosilada [HbA<sub>1c</sub>], 7%) disminuyó el riesgo de complicaciones microvasculares frente al tratamiento convencional (HbA<sub>1c</sub>, 7,9%). En este estudio no pudo demostrarse un beneficio similar en la prevención de complicaciones macrovasculares. No obstante, diversos estudios observacionales en población diabética y no diabética sugieren que existe una estrecha relación entre las concentraciones elevadas de glucemia y la enfermedad cardiovascular. En consecuencia, el objetivo de la HbA<sub>1c</sub> para la mayoría de los pacientes debe ser del 7% o inferior (tabla 1). En pacientes con edad avanzada, con una expectativa de vida limitada o con un elevado riesgo de hipoglucemia, estos objetivos deben ser menos estrictos.

Dado que la diabetes mellitus tipo 2 se asocia con frecuencia a otras enfermedades, como la hipertensión arterial o la dislipidemia, el enfoque terapéutico de estos pacientes debe ser multifactorial. Los objetivos y el tratamiento de estas enfermedades asociadas se detallarán en otros capítulos de esta monografía.

## **DIETOTERAPIA Y CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA**

La dietoterapia (o terapia nutricional) y el aumento de la actividad física son fundamentales en la prevención y el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Muchos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen sobrepeso u obesidad y presentan resistencia a la insulina. Por ello, los cambios en el estilo de vida deben contribuir a la reducción de la ingesta calórica y al aumento del consumo energético mediante el incremento de la actividad física. Los beneficios de esta intervención son aún mayores, debido a que el coste asociado es menor que el de las terapias farmacológicas.

La reducción del contenido calórico y de la grasa, así como el consumo de alimentos saludables (fruta, verduras, etc.) son importantes y favorecen la mejoría del control glucémico.

Diversos estudios aleatorizados y controlados (EAC) con terapia nutricional han demostrado, dependiendo de la duración de la diabetes mellitus, beneficios importantes en la reducción de la HbA<sub>1c</sub> (entre un 1 y un 2%). La eficacia de la respuesta al tratamiento dietético depende también del valor de glucemia basal inicial. En el UKPDS, la normalización de la glucemia se consiguió con una reducción de 10 kg (un 16% del peso inicial), en pacientes con glucemias basales al inicio de entre 108 y 144 mg/dl (6-8 mmol/l), pero fueron necesarios hasta 22 kg de pérdida de peso (35%) en aquellos pacientes con glucemias basales entre 216 y 252 mg/dl (12-14 mmol/l). Sin embargo, los cambios en el estilo de vida son difíciles de conseguir y de mantener a largo plazo.

Los hidratos de carbono y la grasa monoinsaturada deben constituir la mayor parte del contenido calórico de la dieta (60-70%). La reducción de la grasa saturada de la dieta, del colesterol y de la ingesta de sal son necesarios, además, para un mejor control de la dislipemia y/o la hipertensión arterial, que están presentes en muchos pacientes con diabetes mellitus tipo 2. El consumo de fibra es beneficioso y debe implementarse también en los pacientes con diabetes mellitus, al igual que en el resto de la población. Aunque los alimentos con un bajo índice glucémico pueden reducir la glucemia posprandial, no existe evidencia suficiente de los beneficios a largo plazo de la utilización de dietas específicas con este tipo de alimentos. Los pacientes diabéticos pueden utilizar alimentos con fructosa y edulcorantes no calóricos, pero en el contexto de una dieta saludable. Estas recomendaciones, que deben establecerse ya desde el momento del diagnóstico, se resumen en la tabla 2. Finalmente, la terapia farmacológica (orlistat, sibutramina) y la cirugía de la obesidad también contribuyen a la

**TABLA 1. Objetivos de control glucémico según diversas sociedades científicas. Recomendaciones para adultos con diabetes**

	ADA-SED	EASD	IDF
HbA <sub>1c</sub> (%)	< 7	< 6,5	< 6,5
Glucemia plasmática capilar preprandial (mg/dl)	90-130 (5,7-7,2 mmol/l)	< 110 (< 6 mmol/l)	< 110 (< 6 mmol/l)
Glucemia plasmática capilar 1 o 2 h posprandial (mg/dl)	< 180 (< 10 mmol/l)	< 135 (< 7,5 mmol/l)	< 145 (< 8 mmol/l)

El tratamiento debe intensificarse en caso de un incremento de más del 1% sobre el objetivo de la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>).

ADA: American Diabetes Association; EASD: European Association for the Study of Diabetes; IDF: International Diabetes Federation; SED: Sociedad Española de Diabetes.

Correspondencia: Dr. F.J. Ampudia-Blasco.  
Unidad de Referencia de Diabetes. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario.  
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. España.  
Correo electrónico: Francisco.J.Ampudia@uv.es

**TABLA 2. Recomendaciones nutricionales para pacientes con diabetes mellitus**

Calorías totales	Cálculo individualizado para intentar mantener el IMC dentro de la normalidad
Hidratos de carbono	40-55% del contenido calórico total, preferiblemente en alimentos con fibra soluble. No se recomiendan dietas con bajo contenido en hidratos de carbono (< 130 g/día)
Proteínas	< 15% de las calorías. Limitar la ingesta de proteínas en pacientes con enfermedad renal (< 0,8 g/kg/día)
Grasa saturada	< 7% del contenido calórico total
Azúcares simples	No deben excluirse completamente de la dieta, pero sí limitarse
Fruta y vegetales frescos	Se recomiandan como parte de la alimentación habitual
Alcohol	Si no hay otras contraindicaciones, puede ingerirse en cantidades limitadas, teniendo en cuenta su contenido calórico
Antioxidantes	No se recomienda el uso de vitamina E, C y betacarotenos por no ser eficaces y existir dudas sobre su seguridad a largo plazo
Cromo	No se recomiandan suplementos de cromo en pacientes con diabetes mellitus u obesidad

IMC: índice de masa corporal.

reducción de la hiperglucemia en los pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2, gracias a la reducción de peso concomitante, y pueden ser de utilidad en grupos de pacientes seleccionados.

El aumento de la actividad física en la diabetes mellitus tipo 2 reduce la hiperglucemia, disminuye la resistencia a la insulina y mejora algunos factores de riesgo cardiovascular. El ejercicio físico aeróbico (como caminar) o de resistencia (levantar pesas de forma moderada) pueden reducir la HbA<sub>1c</sub> (hasta 0,66%) en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con independencia de los cambios en el peso corporal. En este grupo de pacientes, diversos estudios prospectivos a largo plazo han demostrado que, junto al aumento de la sensibilidad a la insulina, el mayor grado de actividad física se asocia a menores morbilidad y mortalidad. Se aconsejan programas de ejercicio físico de intensidad moderada (50-80% de VO<sub>2máx</sub>) en sesiones de 30-60 min, 3-4 veces por semana. Es recomendable realizar una evaluación previa antes del inicio de un programa de ejercicio en los pacientes sedentarios con más de 35 años y con diabetes mellitus de larga duración.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento farmacológico debe iniciarse después de 3-6 meses, en caso de que no se alcancen o no puedan mantenerse los objetivos de control metabólico con la dietoterapia y los cambios en el estilo de vida (fig. 1).

### Fármacos orales

Generalmente, el tratamiento se suele iniciar con un solo fármaco. La respuesta debe evaluarse después de 3-6 meses, y en caso necesario se debe incrementar la dosis o asociar otro fármaco con un mecanismo de acción complementario. La mayoría de los pacientes necesitarán una terapia combinada para conseguir y mantener el control glucémico a corto-medio plazo. En algunos pacientes con un importante deterioro del control metabólico, pérdida de peso o cetosis, será necesario iniciar tratamiento con insulina. A continuación, se resumen las características más relevantes de los diferentes hipoglucemiantes orales.

### Metformina

Es el fármaco oral de primera elección en la diabetes mellitus tipo 2, especialmente en pacientes con sobrepeso u obesidad, salvo que exista evidencia o riesgo de insuficiencia renal u otra contraindicación para su uso, como hepatopatía grave o situaciones con riesgo de hipoxia (insuficiencia cardíaca grave, etc.). La metformina reduce la HbA<sub>1c</sub> entre un 1 y un 1,5%. Frente a otros fármacos hipoglucemiantes, el tratamiento con metformina en pacientes obesos con diabetes me-

llitus tipo 2 se acompaña de un descenso moderado del peso (o estabilización) y, además, en monoterapia no produce hipoglucemia. En el UKPDS, la metformina disminuyó la mortalidad global y los episodios relacionados con la diabetes mellitus en pacientes con sobrepeso/obesidad, pero no las sulfonilureas ni la insulina. Este tratamiento debe iniciarse con dosis medias (p. ej., medio comprimido, 2 veces/día, después de las ingestas principales) para minimizar los efectos gastrointestinales adversos y alcanzar la dosis completa después de 1-2 semanas (1.700-2.550 mg/día). En caso de deterioro de la función renal (filtrado glomerular inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), en pacientes de edad avanzada (más de 80 años) y en alcohólicos, es preferible buscar otras alternativas terapéuticas.

### Secretagogos: sulfonilureas y meglitinidas

Las sulfonilureas pueden ser de primera elección en los pacientes diabéticos tipo 2, sin sobrepeso ni obesidad. Aunque son tan eficaces como la metformina en la reducción de la hiperglucemia, las sulfonilureas pueden inducir un discreto aumento de peso y producen hipoglucemias (especialmente, glibenclamida). La hipoglucemia asociada a las sulfonilureas puede ser grave y prolongada, sobre todo si concurren circunstancias como el uso en pacientes de edad avanzada, alcoholismo, nutrición deficitaria o insuficiencia renal. En caso de que se utilicen, debe advertirse a los pacientes de este riesgo y proporcionarles una educación diabetológica apropiada. En pacientes polimedicados y con un cumplimiento terapéutico irregular podría ser preferible el uso de sulfonilureas administradas una vez al día, como el glimepiride o la glipizida de larga duración. Las meglitinidas (repaglinida y nateglinida), como alternativa al tratamiento con sulfonilureas, podrían estar indicadas en los pacientes con mayor sensibilidad a la insulina y/o flexibilidad en su estilo de vida.

### Glitazonas o tiazolidinedionas

Las glitazonas (rosiglitazona y pioglitazona) son agonistas de los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR)<sub>γ</sub>, reducen la hiperglucemia y aumentan la sensibilidad a la insulina. Las glitazonas tienen una potencia similar o inferior a la metformina y a las sulfonilureas y, al igual que la metformina, no producen hipoglucemias. Estos fármacos se utilizan en combinación con la metformina, las sulfonilureas, o ambas (triple terapia), en caso de imposibilidad de alcanzar los objetivos glucémicos. En pacientes con sobrepeso y obesidad, pueden utilizarse en monoterapia en caso de intolerancia o contraindicación del tratamiento con metformina. En Europa, no pueden utilizarse en combinación con la insulina. En la actualidad, existen comprimidos con dosis fijas de rosiglitazona y metformina. Otros efectos beneficiosos de las glitazonas son la

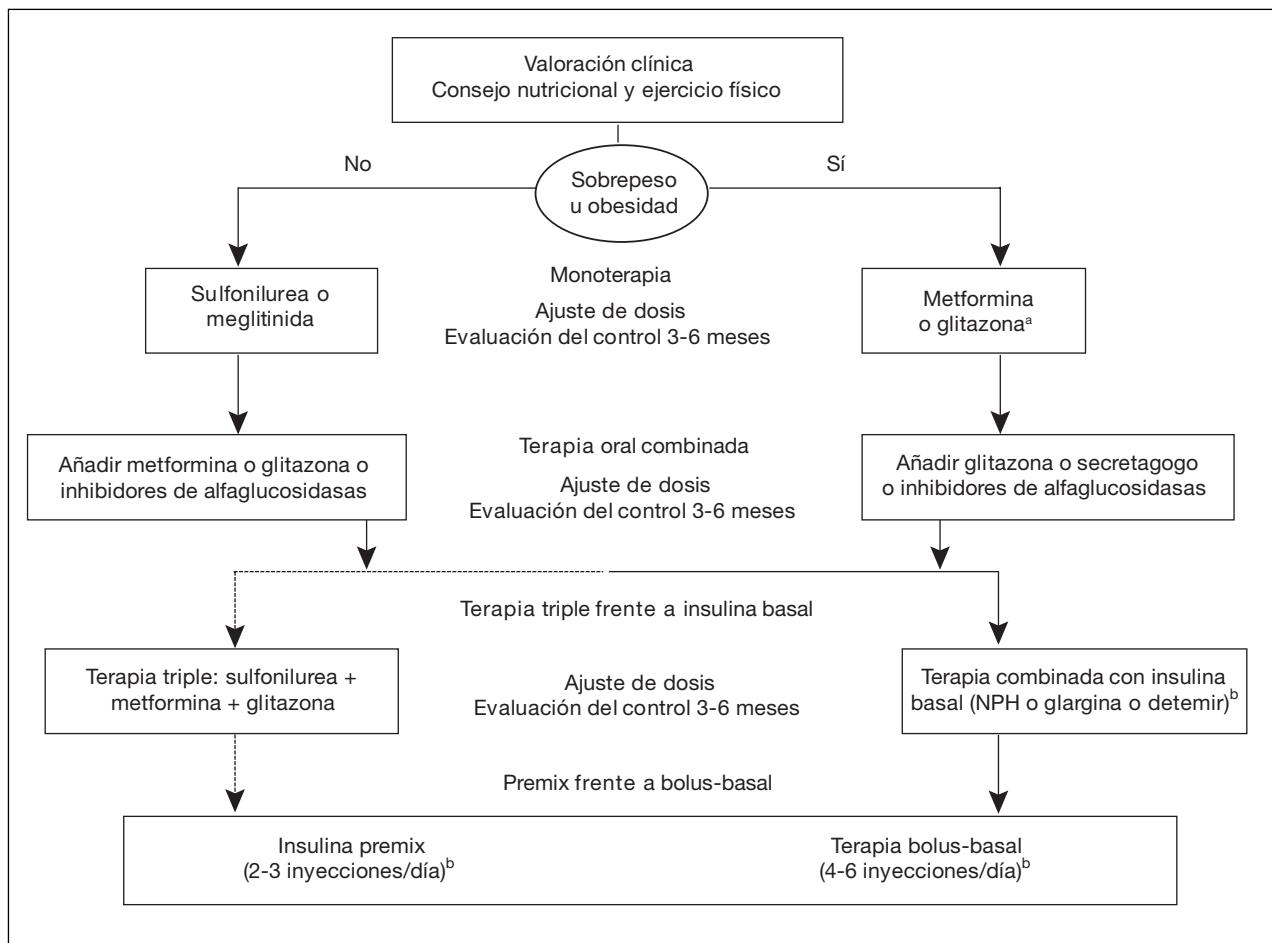


Fig. 1. Algoritmo de tratamiento en la diabetes tipo 2. <sup>a</sup>En caso de intolerancia o contraindicación de metformina. <sup>b</sup>El tratamiento con metformina se mantiene después del inicio del tratamiento con insulina; ocasionalmente, también el tratamiento con secretagogos. El tratamiento con glitazonas está contraindicado.

mejora de la disfunción endotelial, la reducción de la microalbuminuria, el descenso de la presión arterial y la disminución de algunas alteraciones de la coagulación asociadas a la diabetes mellitus. El tratamiento con glitazonas puede inducir retención hídrica y un leve incremento de peso, especialmente en asociación con sulfonilureas. Debe vigilarse la aparición de edemas maleolares. Estos fármacos están contraindicados en pacientes con insuficiencia cardíaca. Finalmente, aunque la hepatotoxicidad es muy rara con ambos fármacos, debe vigilarse la función hepática antes y durante el tratamiento.

#### Inhibidores de las alfa-glucosidasas

La acarbosa y el miglitol son fármacos que inhiben la absorción intestinal de la glucosa, son menos potentes que los anteriores (reducción de la HbA<sub>1c</sub> entre un 0,5 y un 1%), no producen hipoglucemias y pueden asociarse a cualquiera de ellos. Sin embargo, su utilización se ve limitada por los frecuentes efectos secundarios gastrointestinales (flatulencia y diarrea).

#### Tratamiento con insulina

El tratamiento con insulina debe iniciarse cuando el tratamiento combinado con hipoglucemiantes orales, junto a la

dietetoterapia y al cambio en el estilo de vida, no es suficiente para alcanzar o mantener los objetivos del control glucémico (HbA<sub>1c</sub> > 7,5-8%). El deterioro progresivo de la función beta pancreática hace necesaria la introducción de la insulina para restablecer la normoglucemia. Tanto los pacientes como los profesionales no deben de contemplar la insulinoterapia como un castigo, sino como la mejor opción terapéutica para recuperar una buena calidad de vida. El tratamiento con insulina requiere una intensificación de la educación diabetológica y la necesidad de monitorizar las glucemias, si no lo realizaba ya el paciente.

En general, el tratamiento con insulina se comenzará de forma ambulatoria y a dosis bajas, ajustando las dosis con frecuencia (cada 2-4 semanas, inicialmente) hasta conseguir los objetivos de control glucémico. Tras el inicio del tratamiento con insulina, el tratamiento con metformina suele mantenerse. Existen evidencias de que el tratamiento combinado con metformina se asocia con una menor ganancia ponderal y un menor riesgo de hipoglucemias. Ocasionalmente, puede continuarse también el tratamiento con sulfonilureas, cuyos beneficios en combinación con la insulina son menos concluyentes. La insulina puede administrarse mediante plumas inyectoras (habitualmente) o jeringuillas. Tras la inyección subcutánea, la rapidez de absorción está condicionada, entre

otros factores, por la zona de inyección (de mayor a menor rapidez): abdomen > brazo > muslo o nalga. Aunque la infusión subcutánea continua de insulina es eficaz en el tratamiento de la hiperglucemia, no se contempla en nuestro medio como una modalidad terapéutica habitual en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Las diversas alternativas para la insulinitación en estos pacientes se discuten a continuación y se presentan en la figura 1.

### **Insulina basal**

Es la modalidad de tratamiento más sencilla tras el fracaso de los hipoglucemiantes orales. Comenzar con 0,3-0,4 U/kg/día, en monodosis nocturna (antes de la cena o al acostarse) de insulina NPH o insulina glargina (en cualquier momento del día), ajustando las dosis con frecuencia (semanalmente) para conseguir una glucemia en ayunas adecuada (alrededor de 100 mg/dl), tal como se ha demostrado en diversos estudios recientemente publicados. Con insulina detemir, que se administrará normalmente 2 veces al día, las dosis necesarias son más elevadas (~0,8 U/kg/día). Estudios recientes han demostrado que el uso de análogos de insulina de acción prolongada, insulina glargina o detemir, se asocia con una menor frecuencia de hipoglucemias graves y nocturnas frente a la insulina NPH; por ello, puede ofrecer ventajas al permitir una mayor intensidad en el ajuste de dosis. El tratamiento combinado de insulina basal e hipoglucemiantes orales permite alcanzar un control metabólico estable y prolongado en muchos pacientes.

### **Terapia bolus-basal**

La terapia bolus-basal, o múltiples dosis de insulina, es necesaria cuando el tratamiento anterior no es suficiente para conseguir o mantener los objetivos de control metabólico. A diferencia del tratamiento previo, éste utiliza insulina prandial (insulina regular, 30 min antes de la ingesta, o análogos de insulina rápida [insulina lispro o aspart] inmediatamente antes de la ingesta), con la finalidad de controlar la glucemia posprandial. Como insulina basal pueden utilizarse insulina NPH (1-3 inyecciones/día), insulina glargina (1 inyección/día) o insulina detemir (2 inyecciones/día). En general, si la transferencia se realiza desde la pauta anterior, se deben añadir dosis de insulina prandial antes de las ingestas principales (0,10-0,15 U/kg), e incrementar el número de inyecciones, según las necesidades. Este tratamiento requiere un seguimiento frecuente de la glucemia por parte del paciente y un mayor grado de educación diabetológica. La dosificación de la insulina prandial en función de las raciones de hidratos de carbono incrementa aún más la flexibilidad del tratamiento y puede ser ventajoso en pacientes seleccionados y motivados.

### **Terapia con mezclas prefijadas de insulina (insulinas premix)**

Las mezclas de insulina son mezclas prefijadas de insulina prandial (insulina regular o análogos de insulina, insulina Lispro o aspart) y de insulina NPH (NPL, en el caso de Lispro, o NPA, en el caso de aspart). Las mezclas disponibles son: la premix 30/70, en combinación con insulina NPH (un 30% de insulina regular), la premix 25/75 y 50/50, en combinación con NPL (un 25 y un 50% de insulina lispro, respectivamente) y la premix 30/70, en combinación con NPA (un 30% de insu-

lina aspart). Generalmente, el tratamiento se iniciará con dosis moderadas (0,4-0,5 U/kg/día); se distribuirá un 50% de la dosis total diaria antes del desayuno y el resto antes de la cena. En el seguimiento posterior, será necesario realizar el ajuste de dosis y deberá valorarse la necesidad de introducir una dosis adicional de la insulina premix o prandial (insulina regular o análogos de insulina rápida), antes de la comida. Aunque las insulinas premezcladas son ampliamente utilizadas en la diabetes mellitus tipo 2, éstas son menos flexibles y se asocian con una mayor frecuencia de hipoglucemias que las pautas anteriormente descritas. A pesar de estas limitaciones, pueden suponer una alternativa a la terapia bolus-basal en pacientes con HbA<sub>1c</sub> elevadas.

### **BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes, 2006. *Diabetes Care*. 2006;29 Suppl 1:S4-42.
- Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2003;27 Suppl 2:S37-42. Disponible en: <http://www.diabetes.ca>
- Documento 2005 de Consenso entre varias Sociedades Científicas sobre pautas de manejo del paciente diabético tipo 2 en España. Abordaje del control glucémico. *Av Diabetol*. 2005;21 Suppl 1:20-33.
- Goudswaard AN, Furlong NJ, Valk GD, Stolk RP, Rutten GEHM. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4. Art. N.º CD003418. pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD003418.pub2.
- Hermansen K, Davies M, Dereninski T, Martínez Ravn G, Clauson P, Home P, et al. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1269-74.
- IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation; 2005. Disponible en: <http://www.idf.org>
- Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Järvinen H. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:254-9.
- 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; 2001. Disponible en: [http://www.nice.org.uk/pdf/NICE\\_full\\_blood\\_glucose.pdf](http://www.nice.org.uk/pdf/NICE_full_blood_glucose.pdf)
- 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*. 2004M;CD004097.
- National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes-insulin glargin. NICE Technology Appraisal Guidance n.º 53. London: National Institute for Clinical Excellence; 2002. Disponible en: <http://www.nice.org.uk>
- 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-year study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995;28:103-17.
- Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, et al. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care*. 2005;28:260-5.
- Raskin P, Bode BW, Marks JB, Hirsch IB, Weinstein RL, McGill JB, et al. Continuous subcutaneous insulin therapy and multiple daily injection therapy are equally effective in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:2598-603.
- Riddle M, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial. Randomized addition of glargin or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003;26:3080-6.
- Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritzsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargin. A meta-analysis comparing insulin glargin with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:950-5.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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).