

Dr. Alberto Velazquez

Servicio de Medicina Familiar y Preventiva

Hospital Italiano de Buenos Aires

Índice	Pág.
Definición.....	2
Epidemiología.....	2
Construyendo la Historia Clínica	
A. Factores de riesgo .....	3
B. Síntomas por los que consulta y su ocurrencia.....	5
Criterios diagnósticos.....	6
Rastreo de Diabetes.....	7
Reversibilidad.....	8
Complicaciones.....	8
Auto-monitoreo: Controles con hemoglucotest .....	9
Bajar la HgbA1c es la meta pero, ¿Cuánto es el límite?.....	10
Tratamiento.....	13
Tratamiento de la embarazada.....	23
Nuevos tratamientos.....	24
Seguimiento.....	24
Complicaciones.....	27
Adecuación de los tratamientos.....	31
Referencias.....	32

Esta revisión se centra fundamentalmente en la diabetes tipo 2 (DBT 2) o no insulino dependiente ya que es la forma más común de consulta en la atención primaria pero cuando se trate de DBT I o insulino dependiente o diabetes de la embarazada haremos la correspondiente referencia.

## Definición

La diabetes tipo 2 es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por resistencia a la insulina (es decir, la incapacidad del cuerpo para utilizar eficazmente la insulina) y la insuficiente producción de insulina por parte del páncreas, lo que resulta en niveles de glucemia elevados (hiperglucemia). La diabetes tipo 2 se asocia comúnmente con obesidad, inactividad física, HTA, niveles de lípidos sanguíneos alterados y una tendencia a desarrollar trombosis. Por todo esto, los pacientes con DBT tienen un mayor riesgo cardiovascular. Hay alteraciones microvasculares a largo plazo y complicaciones macrovasculares, junto con una reducción de la calidad de vida y la esperanza de vida. (1)

**Si bien los médicos asocian la DBT al estado de hiperglucemia, como se describió en el párrafo anterior centrarse principalmente en el control de este parámetro (glucemia) NO garantiza menor cantidad de eventos cardiovasculares o mortalidad.**

## Datos epidemiológicos

La prevalencia de la DBT en Argentina es de 5 a 10% y su incidencia aumenta con la edad, siendo mayor entre los 60 y 70 años. (2)

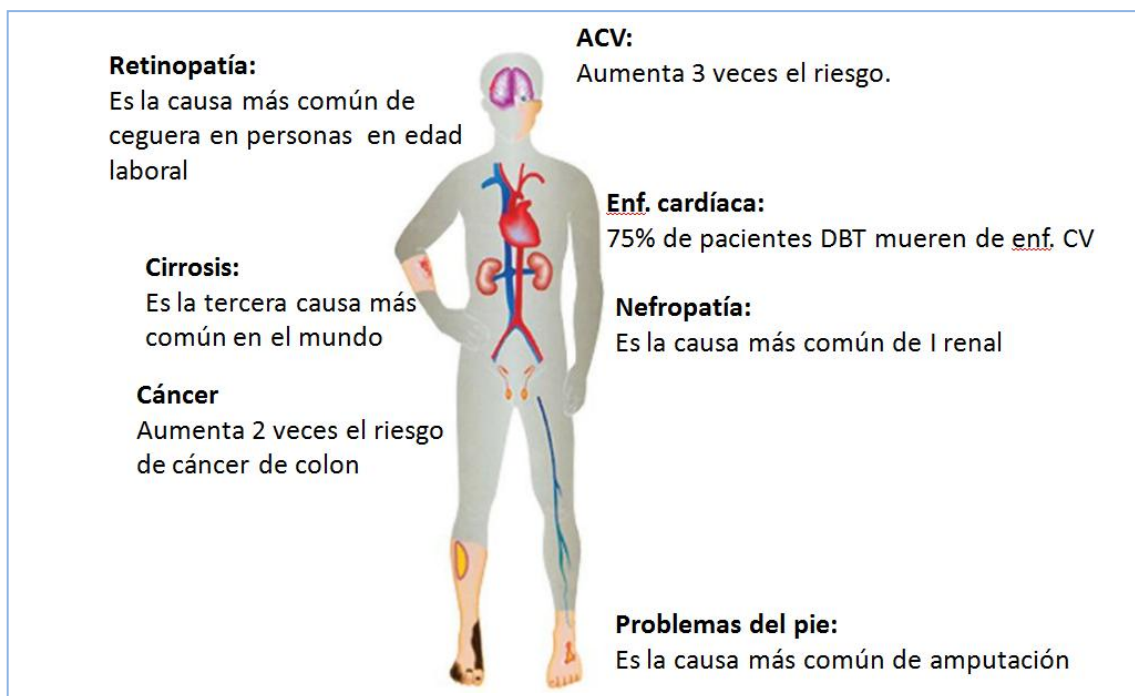
El 90% de los DBT son tipo 2 y el resto se divide entre DBT tipo 1 y otras formas de DBT. La tasa de mortalidad por DBT es de 25 a 30 por c/100.000 habitantes. (3)

La Argentina es uno de los países de Latinoamérica con mayor prevalencia de DBT. El aumento de la morbi-mortalidad se debe a enfermedad cardiovascular y renal. Dentro de ésta se incluyen la enfermedad coronaria (EC), la vasculopatía periférica y la nefropatía. La DBT duplica el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM), anula la protección femenina de padecer IAM antes de la menopausia y confiere un riesgo 30 veces mayor de desarrollar vasculopatía periférica.

Los diabéticos tienen una incidencia de accidente cerebrovascular (ACV) y patología coronaria dos a seis veces superior a la del resto de la población y la mortalidad por causa cardiovascular es cinco veces mayor en los diabéticos comparada con los no diabéticos. El 45% tiene arterioesclerosis obliterante al cabo de 20 años de evolución de la enfermedad y son frecuentes las amputaciones secundarias a úlceras y gangrena. (4)

Figura 1

**Fig.1 Por qué la DBT es importante**



### Construyendo la historia clínica:

#### A) Factores de riesgo:

Muchos pacientes que debutan con diabetes pueden estar asintomáticos, pero es importante recabar información sobre ciertos factores claves que hacen a la sospecha de la enfermedad: aparición repentina de infecciones en piel, candidiasis o infección del tracto urinario. Figura 2

Hay ciertos factores de riesgo que los médicos de familia debemos tener presentes:

#### **\*Edad avanzada\***

Los pacientes mayores tienen mayor riesgo de DBT 2. Pero hay que tener en cuenta que la incidencia de DBT 2 en niños y adolescentes va en aumento en todo el mundo con el aumento de la obesidad infantil.

#### **\*Sobrepeso/obesidad\***

Parece ser el factor desencadenante que conduce a la expresión clínica de la diabetes. Aproximadamente dos tercios de los individuos son obesos cuando se les diagnostica DBT tipo 2.

El índice de masa corporal (IMC) promedio al momento del diagnóstico de DBT en varios estudios fue alrededor de 31 kg/m<sup>2</sup>

**A más aumento del IMC → más riesgo de DBT.**

Varios ensayos clínicos han demostrado que la pérdida de peso se asocia con una aparición más tardía o disminución de la incidencia de diabetes en adultos de alto riesgo.

#### **\*DBT gestacional\***

Casi el 60% de las mujeres que tienen DBT gestacional van a desarrollar DBT manifiesta dentro de los 16 años del parto.

#### **\*Pre-diabetes\***

Es el factor de riesgo más importante para la aparición de DBT 2. La progresión de la pre-diabetes a la DBT 2 manifiesta se produce casi de 2% a 4%/año. Un valor de HbA1c de 5,7% a 6,4% también es un factor de riesgo.

#### **\*Historia familiar de DBT 2\***

Aunque el perfil genético específico que confiere un riesgo aún no ha sido completamente aclarado. Observaciones epidemiológicas dejan pocas dudas sobre el componente genético: Un tercio de los diabéticos tienen antecedentes de padre, madre o ambos con DBT. Un paciente con ambos padres diabéticos tiene el doble de probabilidad de desarrollar DBT que un paciente con padres sin la enfermedad. (5), (6)

#### **\*Ser latino\***

Los latinos tenemos más riesgo de DBT 2.

#### **\*Inactividad física\***

Si bien el impacto en el aumento de riesgo de DBT está mediado, en parte, a través de la obesidad/sobrepeso, estudios de varias intervenciones indican que niveles elevados de actividad física disminuyen la aparición de DBT en adultos de alto riesgo.

#### **\*Síndrome de ovario poliquístico\***

En las pacientes que presentan este síndrome existe un riesgo elevado de desarrollar DBT 2 y deben ser evaluadas periódicamente.

#### **\*Hipertensión arterial (HTA)\***

A menudo se asocia con DBT 2. Los pacientes con tensión arterial (TA)  $\geq 140/85$  deben tener algún análisis de glucemia debido a la alta prevalencia de diabetes.

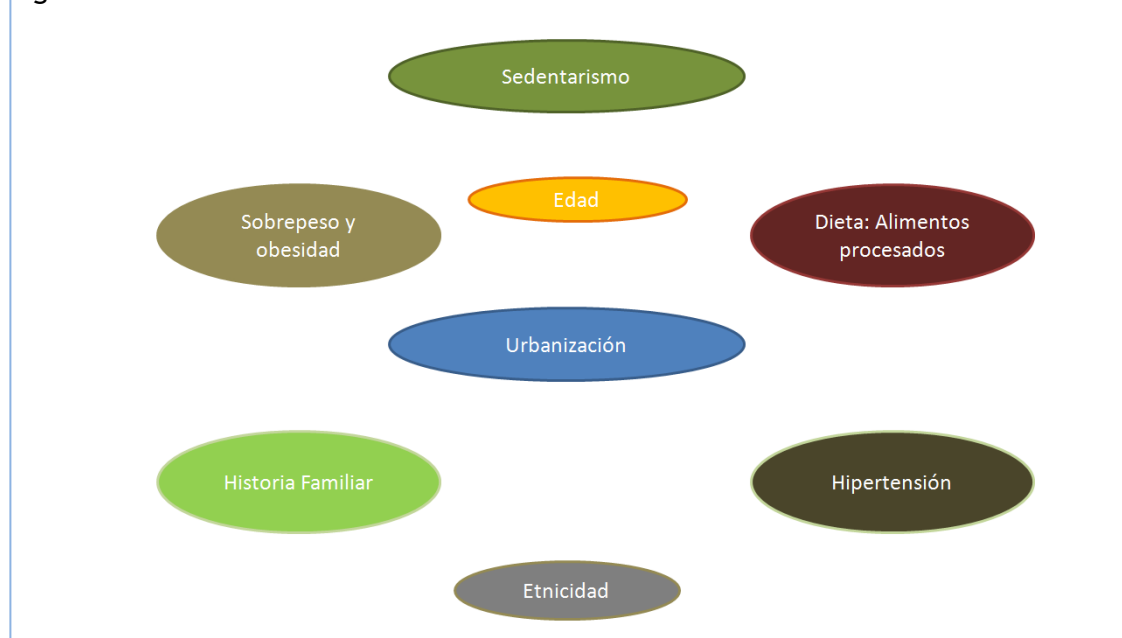
#### **\*Dislipidemia\***

Especialmente rastrear glucemia en pacientes con HDL-c bajo y/o triglicéridos elevados: los pacientes con este perfil lipídico tienen alta prevalencia de diabetes.

#### **\*Enfermedad cardiovascular (CV)\***

Es importante rastrear DBT en pacientes con enfermedad vascular periférica y/o enfermedad coronaria.

Fig. 2 Factores asociados a la DBT



#### Otros criterios

Una teoría unificadora postula la existencia de un síndrome metabólico que incluye DBT, HTA, dislipidemias y obesidad, y predispone a la enfermedad coronaria, accidente cerebro vascular (ACV) y enfermedad arterial periférica.

Sin embargo, esta teoría no es universalmente aceptada como clínicamente más útil que la evaluación de factores de riesgo cardiovascular individual.

El American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) han puesto de relieve una serie de factores de riesgo de enfermedad cv aterosclerótica, que incluyen:

- Proteína C-reactiva:  $\geq 2$  mg/L
- Calcio en las arterias coronarias: Resultado  $\geq 300$  unidades Agatston o  $\geq 75\%$  según edad, sexo y origen étnico.
- Índice brazo - tobillo  $<0,9$ .

#### B) Síntomas de consulta y su probabilidad de ocurrencia

La mayoría de los pacientes DBT 2 cursan en forma asintomática durante un largo tiempo.

- |                                |               |
|--------------------------------|---------------|
| • Cansancio                    | (Frecuente)   |
| • Visión borrosa               | (Frecuente)   |
| • Parestesias                  | (Frecuente)   |
| • Polidipsia                   | (Infrecuente) |
| • Polifagia                    | (Infrecuente) |
| • Poliuria                     | (Infrecuente) |
| • Nocturia                     | (Infrecuente) |
| • Pérdida de peso involuntaria | (Infrecuente) |
| • Acantosis nigricans*         | (Infrecuente) |

\* La acantosis nigricans es más frecuente en la obesidad y se caracteriza por hiperqueratosis e hiperpigmentación en los pliegues cutáneos. (Figura 3)

Fig. 3 Acantosis nigricans



#### Criterios de DBT

Son los siguientes:

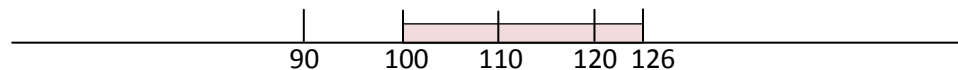
- Hemoglobina glicosilada (HbA1c)  $>6.5\%$
- Glucemia en ayunas (8 hs de ayuno)  $\geq 126$  mg/dL\*
- Glucemia al azar (no se requiere en ayunas)  $\geq 200$  mg/dL
- Prueba de tolerancia oral a la glucosa con 75 g de glucosa (PTOG 75) luego de dos horas  $\geq 200$  mg/dL\*

\*Estos resultados deben ser confirmados por otra prueba en un día distinto, salvo que existan signos de descompensación metabólica. La PTOG 75 no se recomienda para el uso clínico de rutina.

Existen dos categorías de sujetos que no cumplen con los criterios para el diagnóstico de diabetes pero cuyos valores de glucemia tampoco son normales.

a. Los pacientes con glucemia en ayunas mayor o igual a 100mg/dL (5,6mmol/L) y menor de 126mg/dL (7mmol/L) tienen **glucemia en ayunas alterada**. (Figura 4)

Fig. 4 Glucemia en ayunas alterada



b. Aquellos que presentan un valor de glucemia mayor o igual a 140mg/dL (7,73mmol/L) y menor de 200mg/dL (11,1mmol/L) luego de dos horas de una carga oral de 75g de glucosa (PTOG a las dos horas) (con glucemia en ayunas menor a 126mg/dL) tienen tolerancia a la glucosa disminuida o padecen **intolerancia oral a la glucosa (IOG)**.

Se ha observado recientemente que a esta categoría corresponden los pacientes con valores de HbA1C entre 5,7 y 6,4%.

La glucemia en ayunas alterada, la tolerancia a la glucosa disminuida y la alteración de la HbA1C no son entidades clínicas “per se” sino factores de riesgo para el desarrollo de DBT futura como así también, de enfermedad cardiovascular. (7)

#### **Cuándo NO utilizar HgbA1c PARA EL DIAGNÓSTICO**

- Sospecha de DBT 1 a cualquier edad.
- En niños y jóvenes.
- Embarazo - actual o reciente.
- DBT de reciente comienzo de los síntomas.
- Pacientes con alto riesgo de DBT que están gravemente enfermos.
- Pacientes que toman medicamentos que pueden causar hiperglucemia rápida, por ej. esteroides o antipsicóticos.
- Daño pancreático agudo o cirugía pancreática.
- Insuficiencia renal.
- Pacientes con infección por VIH.
- Hemoglobinopatías.

Otros estudios a considerar para el diagnóstico:

- Lípidos (en ayunas): Puede dar:  $\uparrow$  LDL-c,  $\downarrow$  HDL-c, y/o  $\uparrow$  triglicéridos
- Cetonuria: (-)
- Índice brazo-tobillo: es anormal cuando  $\leq 0.9$
- Albuminuria: puede estar aumentada
- Creatininemia y clearance: Puede evidenciar una Insuficiencia renal.
- ECG: Puede mostrar isquemia previa
- Fondo de ojo con dilatación pupilar: Puede evidenciar retinopatía

#### **Rastreo de DBT**

Hay buena evidencia para rastrear DBT 2 a personas con una TA  $\geq 135/80$  mmHg.

La Fuerza de Tareas Americana (8) le adjudica un grado de **recomendación B**.

¿Por qué rastrear?

Hay mucha evidencia que demuestra que la DBT 2 se puede prevenir o al menos retrasar su presentación clínica varios años cuando los pacientes tienen intolerancia a la glucosa o hiperglucemia de ayuno.

Cambios en el estilo de vida incluyen:

- Pérdida de peso mediante restricción calórica.
- Reducción de la ingesta de grasas.
- Aumento de ejercicio.

Todas estas acciones reducen el riesgo de desarrollar DBT 2 casi 6 años en casi dos tercios de los pacientes.

Puede que haya creciente evidencia de mejores resultados en ciertas poblaciones que son rastreadas tempranamente para detectar DBT 2 ya que la identificación temprana de la enfermedad permite una intervención que evita complicaciones.

Sin embargo, la recomendación de rastrear a la **población asintomática con una TA  $\leq$  a 135/80 es I** (insuficiente). (Figura 5)

Fig. 5 Recomendación de la Fuerza de Tareas Americana sobre rastreo de DBT en personas asintomáticas.

Población	Recomendación	Grado
Adultos con TA elevada	Pacientes asintomáticos con una TA $\geq$ 135/80	<b>B</b>
Adultos normotensos	Pacientes con una TA $\leq$ 135/80	<b>I</b>

## LA DBT 2 ES REVERSIBLE

Los umbrales de glucosa para los criterios diagnósticos son arbitrarios y son elegidos en base a los riesgos de futuras complicaciones.

Lo bueno es que las personas con DBT 2 pueden cambiar su estado de enfermedad, lo que se hace sorprendentemente evidente cuando pierden muchos kilos (habitualmente por la cirugía de la obesidad (bypass, manga gástrica) o por dietas muy bajas en calorías.

Aquellos que cumplen los criterios de DBT 2 antes de la intervención pueden tener un perfil normal de glucemia después de una pérdida sustancial de peso (10 - 20%).

## COMPLICACIONES DE LA DBT

### TEMPRANAS

Como se dijo anteriormente, muchas personas pueden haber tenido DBT 2 durante un buen número de años antes del diagnóstico. También pueden haber tenido otras anomalías relacionadas a la hiperglucemia antes de alcanzar los criterios para DBT 2, como intolerancia a la glucosa o hiperglucemia en ayunas.

Hay que recordar que el metabolismo anormal de la glucosa y otros riesgos cardiovasculares relacionados comienzan a causar complicaciones de la DBT.

Por lo tanto, al momento del diagnóstico es importante detectar si hay complicaciones tales como retinopatía, nefropatía, neuropatía, disfunción eréctil y enfermedad cardiovascular.



Esto es especialmente importante en las personas con DBT 2 menores de 40 años y aquellas que están en mayor riesgo de tener hígado graso no alcohólico.

Otro aspecto a considerar es que la DBT 2 es una enfermedad CV.

**La principal causa de muerte en la DBT 2 es la enfermedad cardiovascular: infarto agudo de miocardio (IAM), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o ACV.**

La mayor reducción del riesgo y el objetivo principal para el tratamiento de la DBT 2 es la reducción de la presión arterial, el colesterol y el tabaquismo.

Mientras el peso y el control de la glucosa parecen dominar las discusiones entre los médicos cuando tratan un paciente con DBT, recordá que el riesgo cardiovascular es quizás el más importante.

#### Mortalidad de causa CV a los 6 años

Sin DBT ni otros FRCV	3,2/1.000
Con DBT	15,9/1.000

La microalbuminuria es un marcador muy importante e incluso de mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, así como también de daño renal.

**RECORDÁR REVISAR LAS POSIBLES COMPLICACIONES EN CADA VISITA.**

En cada cita con una paciente con DBT 2 habrá que considerar: (9)

- ① Revisarle los pies.
- ② Preguntarle si concurre al oftalmólogo.
- ③ Preguntarle por síntomas de enfermedad cardiovascular (IAM, IC, TIA).
- ③ En los hombres, interrogar acerca de la disfunción eréctil.
- ⑤ Pedir una muestra de microalbuminuria si no la tiene en el último año.

## Auto-monitoreo: Controles con hemoglucotest

### Información Clave

**El control glucémico muy estricto NO demostró reducir el riesgo cv en la DBT 2.**

El automonitoreo puede ser útil para guiar la dieta y el ejercicio en pacientes tratados con fármacos orales, pero **tiene efectos poco claros sobre la calidad de vida y la incidencia de hipoglucemia**. (26)

Los pacientes deben ser advertidos que los ajustes frecuentes de medicamentos son habituales y no necesariamente son un signo de falla de adherencia que genere culpa.

NO se debe ofrecer rutinariamente auto-monitoreo en adultos con diabetes tipo 2.

Excepciones donde se puede recomendar el automonitoreo:

Pacientes con insulina.

Pacientes con evidencia de episodios de hipoglucemia.

Pacientes en tratamiento con hipoglucemiantes orales en riesgo de hipoglucemia al conducir o manejar maquinarias.

Pacientes DBT embarazada o que planean quedar embarazadas.

El uso del auto-monitoreo identifica rápidamente si no tiene un buen control y permite que el paciente ajuste el tratamiento de forma proactiva con insulina, requiere educación del paciente y fácil acceso a los miembros del equipo de salud.

Los pacientes tratados con insulina deberían controlar la glucemia antes de las comidas y antes de acostarse. La frecuencia óptima no está clara.

### **Bajar la HgbA1c es la meta pero, ¿Cuánto es el límite?**

El objetivo general es que mantengan una HbA1c cercana a 7%.

Tener en cuenta que los pacientes de más edad, los que tienen una esperanza de vida limitada, los que tienen enfermedad cv conocida, y otros pacientes con mayor riesgo de hipoglucemia severa deberían personalizar sus metas de tratamiento menos agresivamente (HbA1c entre 7% - 7,9%).

El CDC para el Control y la Prevención de Enfermedades elaboró en 2011 (1) un informe muy alentador: el IAM, ACV, y la hiperglucemia se han reducido en los pacientes con DBT.

Sin embargo, un nuevo informe dice que durante el mismo período de tiempo, de 1999 a 2011, comenzó una alarmante tendencia opuesta a la hipoglucemia, y las tasas de ingresos hospitalarios por hipoglucemia se han incrementado en un 11,7%.

De hecho, hubo un 40% más de ingresos por hipoglucemia que por hiperglucemia en los 12 años.

La tasa de mortalidad a 1 año después de la admisión por hipoglucemia fue superior (22,6%) que la mortalidad después de una admisión por hiperglucemia (17,6%) en 2010.

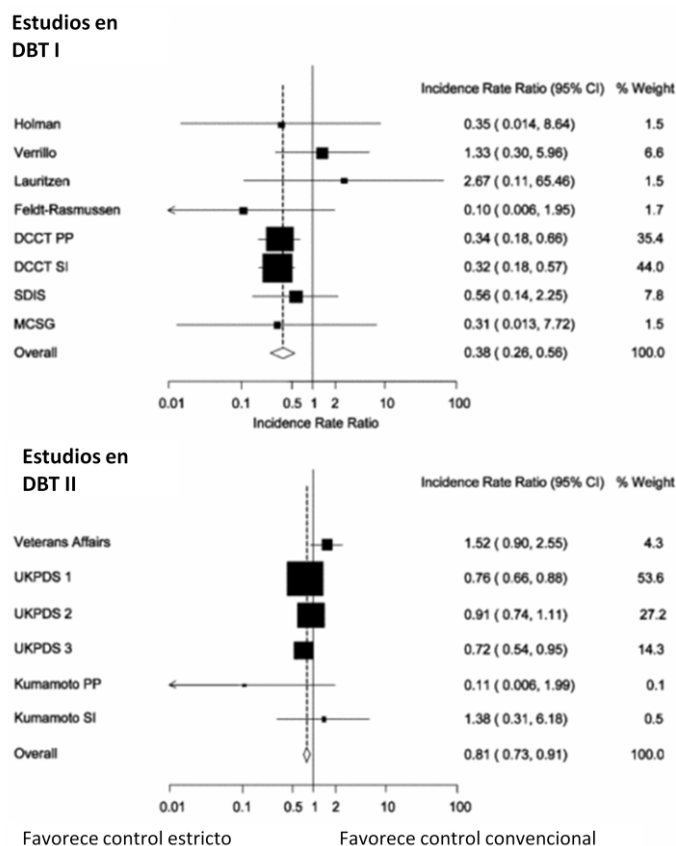
Actualmente los pacientes experimenten más eventos adversos probablemente relacionados con el tratamiento excesivo de DBT (hipoglucemia).

La lucha por alcanzar un nivel demasiado bajo de Hgb A1c pone a los pacientes en riesgo de sufrir este efecto adverso peligroso. (7)

Hay varios trabajos que bajaron los niveles de hemoglobina glicosilada “lo más que se pueda” y ahí se encontraron evidencias contradictorias.

El estudio inglés (UKPDS) demostró que el control estricto de la glucemia en los DBT 2 disminuía los efectos microvasculares pero no así los macrovasculares. Figura 9

Fig. 9 En estos meta-análisis se observa que en la DBT tipo 1, el control estricto mejora la angiopatía macrovascular, mientras que en el gráfico de abajo están todos los trabajos relacionados a pacientes DBT 2 en el no se demuestra mejora de la macroangiopatía.



Una parte del estudio siguió a 3277 pacientes por 10 años. En él hubo 2 ramas y la rama metformina particularmente redujo el riesgo de desarrollar IAM y el riesgo de mortalidad.

	Control usual	Metformina
▪ Reducción del riesgo de IAM	15%, p=0.01	33%, p=0.005
▪ Muerte de cualquier causa	13%, p=0.007	27%, p=0.002

Estudios en contra del control estricto

Por otra parte el estudio VADT estudió a 1791 pacientes por 5.6 años con distintas metas de HbA1c (8.4% vs 6.9%)

Este Estudio NO encontró diferencias significativas en complicaciones macrovasculares ni microvasculares

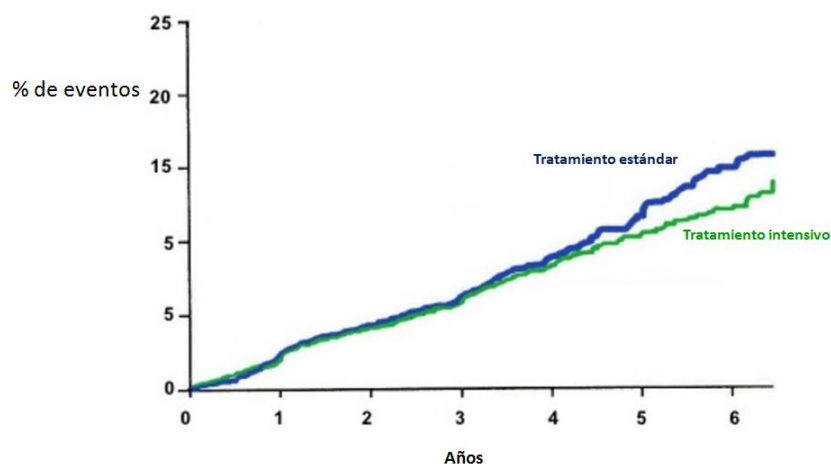
En el 2008 se publica el estudio ACCORD con dos cohortes de pacientes DBT 2.

Cohorte muy estricto: Meta de Hgb A1c < 6

Cohorte menos estricto: Meta de Hgb A1c 7 - 7.9

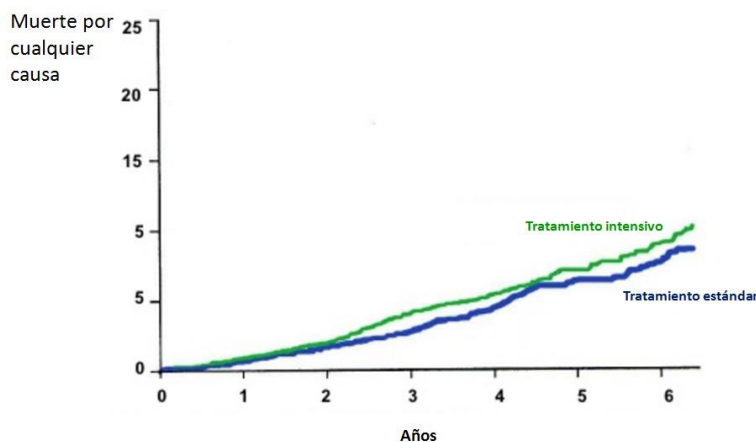
En este estudio, si bien mejoró un resultado compuesto por IAM no fatal Figura 10

Figura 10. Estudio ACCORD: La rama tratamiento intensivo tuvo menor número de eventos CV en relación al tratamiento menos intensivo



Pese a este resultado alentador, el estudio llevó a más muertes en el grupo control muy estricto que en el menos estricto 257 vs 203 (el riesgo relativo aumentó en un 22%) Las muertes parecieron ser más eventos cardiovasculares. La hipótesis fue por hipoglucemia (Síndrome de muerte en la cama). Figura 11

Fig. 11 Estudio Accord: Mortalidad en las dos ramas.



Esto llevó a las guías inglesas del NICE 2015 a denominar CUIDADO CENTRADO EN EL PACIENTE

- Al tratar con adultos mayores con DBT 2, en particular se debe prestar atención a su salud en general y al cuidado social necesario.
- Los pacientes DBT tienen más probabilidades de tener condiciones médicas coexistentes y de tomar muchos medicamentos.
- Puede que el beneficio de reducir el riesgo no sea tan grande.

## CUIDADOS INDIVIDUALIZADOS

- Adoptar un enfoque individualizado teniendo en cuenta las preferencias personales, comorbilidades, riesgos de polifarmacia, y la capacidad de beneficiarse de intervenciones a largo plazo debido a la expectativa de vida reducida
- Considerar bajar la HbA1c según cada paciente

Especial cuidado en:

- Ancianos o ancianos frágiles.
- Personas con pocas probabilidades de beneficiarse con una reducción importante a largo plazo.
- Personas en los que el tratamiento intensivo no sería apropiado, por ej, con comorbilidades importantes.

## Tratamiento

La piedra angular del tratamiento para todos los pacientes con diabetes es que tiendan a un automanejo de su enfermedad haciendo hincapié en los cambios de estilos de vida, y un seguimiento adecuado.

### Cambios de estilo de vida

Aunque la farmacoterapia suele estar indicada en los pacientes con HbA1c > 7%, los cambios de estilo de vida son muy importantes en el tratamiento de la diabetes para todos los pacientes. (10)

### Alcohol

El uso moderado de alcohol (2 copas diarias en hombres y 1 para las mujeres) es aceptable, pero el uso excesivo de alcohol aumenta el riesgo de hipoglucemia.

### Dejar de fumar

**Dejar de fumar es imprescindible**

Todos los pacientes deben ser asesorados acerca de dejar de fumar. (11)

### Dieta

La terapia nutricional implica **limitar la ingesta de calorías para lograr el peso recomendado** y educar al paciente a seleccionar un menú diversificado y atractivo para la elección de los alimentos. El asesoramiento en alimentación, de preferencia por un nutricionista, debe adaptarse a las necesidades de cada paciente en particular. (12)

La combinación óptima de hidratos de carbono, grasas y proteínas depende del estado renal, lípidos, índice de masa corporal y nivel de control de la glucemia, entre otros factores. Las grasas saturadas deben limitarse a < 7% de las calorías y las proteínas se

deberían limitar a 0,8 g/kg en aquellos con un clearance de creatinina estimado < de 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

Preguntar siempre por el consumo de bebidas azucaradas (incluyendo mate, leche, gaseosas, jugos de fruta, terma, etc.).

### Ejercicio

Se recomienda actividad física moderada como sea tolerada. La ACC/AHA ha recomendado que, en general, los adultos deben realizar de 3 a 4 sesiones de actividad física aeróbica a la semana, cada sesión dura un promedio de 40 minutos de moderada a vigorosa intensidad. (13)

Por lo general se recomienda caminar con calzado adecuado. Además, ejercicio de resistencia 3 veces a la semana que se dirige a todos los grupos musculares.

Los pacientes con enfermedad cardíaca grave o sintomática pueden requerir una ergometría antes de comenzar o al aumentar los niveles de actividad física.

También se recomienda 20 minutos de entrenamiento de fuerza suave 2 o 3 veces por semana en días no consecutivos cuando sea posible.

### Manejo de hipoglucemiantes

La DBT 2 es una enfermedad progresiva, iniciar el tratamiento con hipoglucemiantes lo antes posible y/o intensificar la farmacoterapia es imprescindible para alcanzar y mantener los objetivos clínicos.

La elección del fármaco debe ser individualizada, teniendo en cuenta los valores del paciente y las preferencias, los perfiles de efectos adversos y las ventajas/desventajas de cada agente. (14), (15)

#### Metformina

Para la mayoría de los pacientes, la metformina (biguanida) será la terapia inicial, pero a veces, la insulina puede ser necesaria para la hiperglucemia marcada.

**La farmacoterapia inicial hipoglucemiante es (habitualmente) con**

**METFORMINA**

La metformina es la primera elección de terapia en ausencia de contraindicaciones debido a su perfil de seguridad y posible beneficio cardiovascular.

Las personas que no pueden tomar metformina debido a contraindicaciones o intolerancia pueden o bien utilizar un agente alternativo no insulino dependiente o empezar el tratamiento con insulina basal. (16)

La metformina es el único hipoglucemiante oral que puede causar pérdida de peso.

**Eficacia:** es el único fármaco en DBT 2 capaz de disminuir la morbilidad cv, además de la microvascular.

**Posología:** el rango de dosis es de 500 a 2550mg por día (dosis máxima), vía oral (VO). La dosis diaria promedio es 1500mg. La mayoría de los pacientes utilizan dos a tres

comprimidos de 500mg por día, divididos en 2 a 3 tomas diarias, o 2 comprimidos de 850mg de liberación prolongada (AP). La droga debe tomarse con las comidas. Para evitar la intolerancia digestiva se aconseja comenzar con medio comprimido de 500mg durante 3 a 5 días con la cena y, si es bien tolerado, se va aumentando la dosis y se agrega la dosis del almuerzo hasta llegar a la dosis promedio al cabo de dos a tres semanas. Luego, se ajusta la dosis en base a los valores de glucemia y de HbA1C, teniendo en cuenta que las dosis submáximas pueden ser tan o más eficaces que la dosis máxima, con menos efectos adversos.

#### **Efectos adversos:**

**El principal efecto adverso de la metformina es gastrointestinal (diarrea, plenitud, náuseas).**

El adelgazamiento puede verse luego de haber recibido altas dosis de la droga durante un tiempo prolongado.

Dentro de las reacciones adversas menos frecuentes se encuentran la hipersensibilidad cutánea y la disminución de la absorción de vitamina B12.

#### **Cuidado con:**

Se debe suspender con un clearance  $<30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ .

Considerar reducir la dosis con un clearance de  $40 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ .

Se puede continuar si una mujer que la venia recibiendo se embaraza y se puede continuar si comienza con insulina.

La insulina basal-bolo también se utiliza como tratamiento inicial (sin metformina) para las personas con niveles elevados de glucemia  $> 300 \text{ mg\%}$  o para las embarazadas.

Si la metformina se utiliza como tratamiento inicial y no se logra alcanzar las metas después de 3 meses, se puede añadir otros agentes basado en la evaluación individualizada de un beneficio clínico, consideraciones de seguridad, costos y preferencia del paciente.

#### **Sulfonilureas**

**Mecanismo de acción:** las sulfonilureas (SU) ejercen su acción mediante el aumento de la sensibilidad de las células pancreáticas a la acción de la glucosa

La absorción gastrointestinal es completa y la efectividad sobre la glucemia posprandial es mayor cuando se administran 30 minutos antes de las comidas.

Si bien la vida media de los compuestos más utilizados es corta, la duración del efecto permite en general una sola dosis diaria cuando ésta es pequeña.

El metabolismo es hepático; por ello se debe ajustar la dosis cuando se altera la función del hígado pero son de elección en pacientes renales o ancianos (aunque en estos casos se deben usar con mucho cuidado ya que el riesgo de hipoglucemia grave es mayor).

**Indicaciones:** En la actualidad su utilización como monoterapia es poco frecuente ya que han sido desplazadas por la metformina a menos que esta no se tolere.

**Posología:** Todas las SU se indican **30 minutos antes de las comidas**, vía oral (algunos las indican junto con las comidas). Es importante recordarle al paciente que **no debe olvidarse de comer** después de tomar la pastilla por la posibilidad de **hipoglucemia**. La

duración del efecto alcanza las 24hs con todas las SU, por lo que pueden darse en una sola toma diaria antes de la comida principal (puede ser almuerzo o cena) siempre y cuando la dosis sea baja (hasta 10mg para glibenclamida y glipizida, y hasta 4mg para glimepirida). Habitualmente se comienza con una dosis baja una vez por día y se va aumentando la dosis cada una a dos semanas hasta alcanzar la meta de glucemia o hasta llegar a la dosis máxima (en tomas divididas en dos a tres tomas diarias).

**El principal efecto adverso de las SU consiste en la hipoglucemia (6%).**

Otro efecto adverso de considerable valor clínico es el aumento de peso (aproximadamente de 2 a 3kg), consecuencia de la mayor secreción de insulina que producen.

**Contraindicaciones:** Son **contraindicaciones absolutas** para recibir SU las indicaciones que requieren insulino terapia:

- 1) DBT secundaria a insuficiencia pancreática con acidosis o coma.
- 2) Las situaciones clínicas agudas graves como traumatismos, infecciones, cirugías mayores e hiperalimentación enteral o parenteral.
- 3) Embarazo y lactancia.

En los pacientes ancianos y en aquellos con insuficiencia renal crónica con clearance de creatinina mayor a 30mL/min conviene elegir glipizida, gliclazida o glimepirida. Si el clearance es menor a 30mL/min debe usarse insulina. Todas las SU se acumulan en los pacientes con alteración de la función hepática y en los ancianos.

#### **Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4):**

Sitagliptina, saxagliptina, linagliptina o alogliptina.

Su **mecanismo de acción** es a través de la inhibición de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4) que es la enzima que inactiva las hormonas incretinas. Estas hormonas, incluido el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y el péptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP) son liberadas por el intestino a lo largo del día y sus niveles aumentan en respuesta a las comidas. Las incretinas forman parte de un sistema endógeno que participa en la homeostasis de la glucosa. Si las concentraciones de glucosa son normales o elevadas, el GLP-1 y el GIP aumentan la síntesis y liberación de insulina de las células beta pancreáticas. (17)

La **dosis** de sitagliptina es de 100 mg/día, de linagliptina 5mg/ día, saxagliptina 2,5-5 mg/día, y vildagliptina 50-100mg/día.

Todas estas drogas se indican una sola vez al día, cerca o lejos de las comidas. Si se usan en combinación con insulina y/o sulfonilureas puede ser necesario disminuir las dosis de estos últimos. Son relativamente nuevas y caras.

**Efectos adversos:** En general son bien tolerados en estudios a corto plazo. Existen algunos reportes de pancreatitis aguda. No presentan efectos sobre el peso corporal o riesgo de hipoglucemia.



## Glitazonas:

Pioglitazona, rosiglitazona

Su **mecanismo de acción** es a través de aumentar la sensibilidad a la insulina logrando una mayor respuesta a la hormona en los órganos periféricos (hígado, músculo) que resulta en una mejor utilización celular de la glucosa. En presencia de insulina estas drogas disminuyen la gluconeogénesis, la síntesis de glucosa y la síntesis de triglicéridos hepáticos, aumentan la captación de glucosa y su utilización en el músculo esquelético y disminuyen la producción de ácidos grasos del tejido adiposo. No afectan la secreción de insulina. (18)

En cuanto a su **eficacia**, es necesario identificar a los individuos respondedores ya que se ha visto que la mitad de los pacientes no responden nada y la otra mitad lo hace disminuyendo en 3g la HbA1C (acción que lleva entre 4-6 meses).

La respuesta se observa entre las tres y seis semanas luego de la dosis inicial, pero el efecto completo puede demorar hasta seis meses.

**Posología:** Rosiglitazona es de 2 a 4mg/día VO, en una o dos tomas y la dosis máxima 8mg/día. La pioglitazona se administra en una dosis de 15 a 30mg, una vez al día y su dosis máxima es 45mg/día.

**Efectos adversos:** Las tiazolidinedionas pueden reducir la glucemia con eficacia en pacientes resistentes a la insulina, pero aumentan más del doble el riesgo de ICC, con frecuencia causan aumento de peso y edema, pueden causar anemia, y aumentar las tasas de fractura en mujeres postmenopausicas.

## Agonistas Péptido glucagón-1 (GLP-1):

Exenatida, liraglutida o lixisenatide.

Son análogos de acción prolongada del péptido similar al glucagón, *glucagon like peptide 1* (GLP-1). El GLP-1 es una hormona incretina secretada por las células del íleon y yeyuno en respuesta a la comida, que produce una estimulación en la secreción de insulina y una reducción en la secreción de glucagón, asimismo como un enlentecimiento del vaciado gástrico, incrementa la sensación de saciedad, aumenta la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos, y aumento de la masa de las células beta del páncreas con mejoramiento de su funcionalidad.

En cuanto a la posología, para el **exenatide** la dosis inicial es de 5mcg dos veces al día sc, 60 minutos antes de las comidas; si no se alcanzan las metas luego de un mes de tratamiento, se puede incrementar la dosis a 10mcg dos veces al día, sc. Existe una presentación de liberación prolongada cuya dosis es de 2mg una vez por semana, sc. Para el **liraglutide**, la dosis inicial recomendada es 0,6mg/día sc durante una semana y luego aumentar a 1,2mg/día sc. Si con esta dosis no se alcanza la meta, se puede incrementar hasta 1,8 mg/día sc. En caso de olvido de una dosis, se debe continuar el tratamiento al día siguiente. En caso de suspensión del tratamiento por más de tres días se debe iniciar nuevamente con dosis de 0,6 mg/día para evitar los síntomas gastrointestinales.

Las guías del NICE las recomiendan utilizar en pacientes con un IMC  $\geq 35$  o pacientes con tendencia a la obesidad o un IMC menor pero que se beneficien al perder peso.

Los **efectos adversos** más comunes son gastrointestinales (náuseas y vómitos (en 30 a 40% de los pacientes), diarrea y estreñimiento) y ceden con el tiempo de uso. Pueden provocar hipoglucemia menor (especialmente cuando se asocian a SU), reacciones en el lugar de inyección (prurito, nódulos, eritema), y dolor de cabeza. Fueron reportados casos de pancreatitis aguda y de falla renal. Estudios con ratas mostraron una relación con el carcinoma medular de tiroides.

### **Inhibidores del co-transportador2 sodio-glucosa:**

Canagliflozin o dapagliflozina

En el 2015 se alertó sobre estos últimos por riesgos de cetoacidosis, infecciones del tracto urinario, y otras enfermedades graves.

Más de 70 casos de cetoacidosis se han informado a la FDA, así como 19 casos de urosepsis y pielonefritis "que amenazan la vida".

Los 19 casos de infecciones graves del tracto urinario se produjeron en los pacientes tratados con canagliflozina o dapagliflozina. (19)

### **Esquema de tratamiento detallado**

En DBT 2, si la metformina está contraindicada o no tolerada, considerar el tratamiento farmacológico inicial con:

- a. (-) dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) o
- b. pioglitazona o
- c. sulfonilurea.

No ofrecer o continuar con pioglitazona si tiene alguno de los siguientes:

ICC o antecedentes de insuficiencia cardíaca

Insuficiencia hepática

Cetoacidosis diabética

Cáncer de vejiga (antecedente o actual)

Hematuria macroscópica no investigada

### **Intensificación**

#### **Primera intensificación**

a) Si el tratamiento farmacológico inicial con metformina no ha controlado la HbA1c por debajo del umbral acordado con el paciente en forma individual se puede intensificar y considerar la terapia dual con:

metformina y sulfonilurea o

metformina y (-)DPP-4 o

metformina y pioglitazona.

b) Si la metformina está contraindicada o no se tolera y el tratamiento inicial no controló la HbA1c por debajo del umbral acordado, considerar la terapia dual con:

Sulfonilurea + pioglitazona o

Sulfonilurea + (-)DPP-4 o

(-)DPP-4 + pioglitazona

#### **Segunda intensificación**

En los adultos con DBT 2, si la terapia dual con metformina y otro fármaco, no han controlado la HbA1c por debajo del umbral acordado:

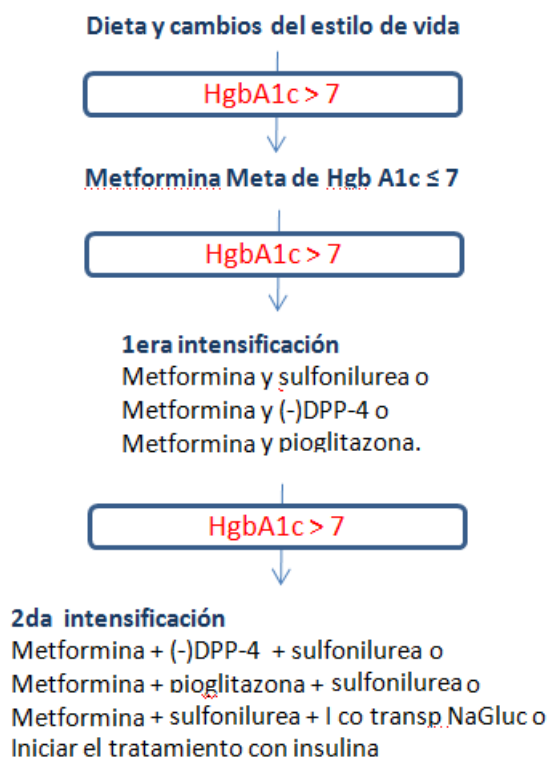
Terapia triple:

Metformina + (-)DPP-4 + sulfonilurea o

Metformina + pioglitazona + sulfonilurea o

Iniciar el tratamiento con insulina

Cuando los regímenes de 3 fármacos con metformina y un hipoglucemiante oral fallan se puede cambiar a insulina basal (la metformina se puede continuar). (20)



### El tratamiento con insulina

Se requiere tratamiento con insulina para la hiperglucemia grave y es una opción cuando la monoterapia con metformina o múltiples fármacos son inadecuados.

Normalmente se inicia con insulina de acción prolongada basal (glargina o detemir) antes de acostarse. Sin embargo, muchos pacientes tendrán que usar una de acción prolongada basal de insulina una vez al día y de acción rápida antes de cada comida.

La NPH y las insulinas de acción corta (regular) son otras opciones.

Pasos para la insulinización

→ Dosis de inicio 10 a 12 UI (0,1-0,2 UI/ Kg de peso)

→ Se ajusta según la glucemia en ayunas en los 3 a 7 días subsiguientes, con objetivo de 80/130 mg%

Luego:

\* Si la HgbA1c > 7 o glu posprandial (2 hs) > 180 mg% o si se usan > 0,5 UI/kg (35 UI): Se agregan insulinas rápidas antes de las comidas.

\* De la cantidad total de insulina en el día: 2/3 AM y 1/3 PM,

\* 50% de la insulina total sería insulina basal (NPH o lentas) y 50% rápidas (cristalina o ultrarápidas):

Antes de las Comidas

- Se puede usar régimen mixto (basal y rápida premezcla) 70/30 en dos veces diarias antes de las principales comidas en pacientes con rutinas estables.

- Insulina rápida o corriente: del total dividir en tres partes antes de tres comidas (ej. Desayuno, almuerzo y cena).

Si se aumenta la dosis de insulina, cualquier sulfonilurea deberá disminuirse, excepto metformina que se puede continuar.

Se prefiere la dosificación flexible, pero la insulina premezclada es una opción para los pacientes que podrían beneficiarse de los regímenes de insulina simplificados.

Se recomienda tratamiento con insulina en el momento del diagnóstico si el nivel de glucemia en ayunas es > 300 mg/dl, o si una glucemia al azar es > 350 mg/dl.

Para estos pacientes con hiperglucemia marcada, la metformina puede ser utilizada conjuntamente, en ausencia de náuseas, vómitos o disminución del volumen.

La hipoglucemia <70 mg/dl es la complicación potencial más grave de la terapia con insulina. Otro efecto secundario significativo es el aumento de peso. Los efectos secundarios menos comunes pueden incluir hambre, náuseas, sudoración, irritación en el lugar de la inyección, o anafilaxia.

### **Dosis de corrección de insulina**

Cuando la insulina basal-bolo es utilizada por pacientes motivados y expertos, la dosis de insulina de acción rápida que se administra antes de cada comida puede basarse en el contenido de carbohidratos de la próxima comida o ajustado por la actividad física prevista.

Dosis Correccional de insulina de acción rápida también se pueden aplicar sobre la base de las lecturas de glucemia antes de las comidas.

Un método aceptable para determinar un algoritmo de corrección es dividir 1800 por la dosis diaria total de insulina para producir la reducción esperada de azúcar en sangre por unidad de insulina. Por ejemplo, para un paciente que se aplica 60 unidades de insulina/día, la disminución esperada de glucemia por unidad de insulina sería  $1800/60=30$  mg/dl

## Control de TA

Los adultos con DBT 2 tienen el doble de probabilidad de morir de un ACV o un IAM en comparación con aquellos sin diabetes, y tienen 40 veces más probabilidad de morir de complicaciones macrovasculares que microvasculares de la diabetes.

El objetivo principal es el tratamiento de la HTA.

La meta es llevarlo a una TA <140/90 mmHg.

La Asociación Americana de Diabetes recomienda una meta <140/80 mmHg.

A veces necesitarás combinar medicación para alcanzar esas metas.

Los fármacos antihipertensivos de preferencia para iniciar son:

- Diurético tiazídico
- Bloqueador de los canales de calcio
- IECA o ARA II

Todas las personas con enfermedad renal crónica (clearance <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> en menores de 70 años o personas de cualquier edad con albuminuria >30 mg de albúmina/g de creatinina con cualquier clearance) deben recibir un IECA o ARA II como parte de su tratamiento.

Los β-bloqueantes no están contraindicados en personas con DBT, pero son menos preferidos y pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia.

Los IECA pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia en combinación con insulina o sulfonilurea. (21),(22),(23)

### Opciones principales

- hidroclorotiazida: 12.5 a 50 mg o clortalidona: 12.5 a 25 mg vo una vez al día **y/o**
- enalapril: 5-40 mg vo una vez al día o dividida en 2 dosis **o**
- perindopril: 4-8 mg vo una vez al día **o**
- losartán: 25-100 mg vo una vez al día o dividido en 2 dosis **o**
- valsartán: 80-320 mg vo una vez al día o dividido en 2 dosis **y/o**
- amlodipina: 2,5 a 10 mg vo una vez al día **o**
- felodipino: 2,5 a 10 mg vo una vez al día, máximo 20 mg / día **o**
- nifedipina: 30-60 mg por vía oral (de liberación prolongada) una vez al día

## Control de dislipidemias

Las guías inglesas NICE sugieren clasificar el riesgo cardiovascular para los pacientes con DBT para individualizar el tratamiento con estatinas.

Sugiere comenzar con 20 mg de atorvastatina si las personas con DBT 2 tienen un riesgo CV > 10% a 10 años calculado usando la calculadora QRISK2.

La recomendación para prevención secundaria (pacientes que han tenido un evento cardiovascular) en DBT 2 es ofrecer 80 mg.

La Asociación Americana de Diabetes recomienda darle estatinas dentro de los cambios del estilo de vida, independientemente de los valores basales de lípidos, para las personas con enfermedad cardiovascular manifiesta, o para aquellos sin enfermedad cardiovascular que son > de 40 años y tienen 1 o más factores de riesgo cv.

Las estatinas deben ser consideradas para los adultos que son más jóvenes o de menor riesgo cuyo LDL-c está en > 100 mg/dL con los cambios del estilo de vida. La meta principal para las personas:

- Sin enf cv manifiesta es un LDL-c <100 mg/dL.
- Con enf cv manifiesta <70 mg/dl

O reducir el LDL-c aproximadamente 30% a 40% del valor basal.

Complicaciones como la elevación de enzimas musculares, miositis o rabdomiólisis pueden obligar a no darle estatinas.

### **Tratamiento antiplaquetario**

Varios estudios demostraron la efectividad de la aspirina para la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos y no diabéticos, con dosis que varían entre 75-162mg/día.

No existe evidencia que sugiera la recomendación de una dosis específica dentro de este rango, sin embargo, las dosis más bajas podrían producir menos efectos adversos.

Es recomendación de tipo A utilizar aspirina (75 a 162mg/día) para prevención secundaria en pacientes diabéticos con antecedentes de infarto de miocardio, by-pass vascular, ictus o accidente isquémico transitorio, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente o angina de pecho.

En prevención primaria, está recomendada en pacientes con riesgo cardiovascular aumentado (riesgo mayor al 10 % en 10 años), que incluye a la mayoría de los hombres mayores de 50 años y mujeres mayores de 60 años con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

No se recomienda la indicación de aspirina en pacientes diabéticos con bajo riesgo cardiovascular (RCV a 10 años menor al 10%, ), que incluye a hombres menores de 50 años y mujeres menores de 60 años sin factores de riesgo adicionales para ECV), ya que el riesgo de sangrado es mayor a los posibles beneficios. Como se deduce de lo anterior, ya no se considera que la diabetes per se implique un riesgo cardiovascular superior a 20%, sino más bien que una suma de factores de riesgo para ECV agregados a la DBT o la larga duración de la enfermedad pueden equiparar ese riesgo.

El clopidogrel (75mg/día) se recomienda como alternativa a la aspirina para los pacientes con enfermedad cardiovascular y alergia a la aspirina documentada.

### **El tratamiento de la embarazada**

Control estricto de la glucemia antes del embarazo y durante el mismo optimiza los resultados maternos y fetales.

La AAD recomiendan los siguientes objetivos en mujeres embarazadas con DBT 2 preexistente:

60-99 mg/dL antes de las comidas

100-129 mg/dL pico postprandial y HbA1c <6%.

Según el NICE

Glucemia preprandial 63-106 mg/dL y  
1 hora postprandial 140 mg/d).

En la práctica clínica, la insulina se usa cuando el tratamiento nutricional no logra alcanzar estas metas. La insulina NPH se combina con insulina de acción rápida.

NO se pueden dar en el embarazo:

- Las insulinas de acción prolongada.
- IECA
- Estatinas.

El examen de la retina se debe realizar antes y durante el embarazo.

Las pacientes embarazadas con diabetes requieren la supervisión en un centro especializado cuando sea posible.

### Nuevos tratamientos

- **La cirugía bariátrica**

Ensayos clínicos aleatorios han demostrado un beneficio en materia de control de la glucemia y la reducción de los marcadores de factores de riesgo cardiovascular en el corto plazo (por ejemplo, 1 año) en personas con DBT 2, así como para una posible prevención de la misma. Se requiere un seguimiento a más largo plazo para evaluar el efecto sobre la mortalidad y las complicaciones cardiovasculares clínicas.

- **Canela**

La canela tiene una historia tradicional de propiedades antidiabéticas.

Estudios clínicos aleatorizados han dado resultados mixtos, pero la canela puede ser útil para mejorar el control glucémico. Es necesario más estudios para confirmar el papel, la dosis óptima y los efectos a largo plazo.

- **Salsalato**

El salsalato es un profármaco no acetilado de salicilato, se encontró que en un pequeño ensayo aleatorio bajó la HbA1c. Requiere más estudios de seguridad renal y cardíaca del fármaco.

### Insulina de acción ultra-lenta basal

La insulina degludec es un nuevo análogo de la insulina con una mayor duración de la acción. Ha sido aprobada en Japón y Europa y está bajo revisión por la FDA.

### Seguimiento

La atención diabética óptima requiere afianzar la relación con el paciente a largo plazo, el uso apropiado de los especialistas cuando sea necesario, y un control periódico de la TA, la HbA1c, el consumo de tabaco, y el uso de estatinas/aspirina.

La mayoría de los pacientes requieren estudios cada 3 - 4 meses, y algunos pacientes pueden beneficiarse con mayor frecuencia de visitas (mensuales), sobre todo cuando está motivado para mejorar su cuidado.

Se recomienda un enfoque de equipo multidisciplinario.

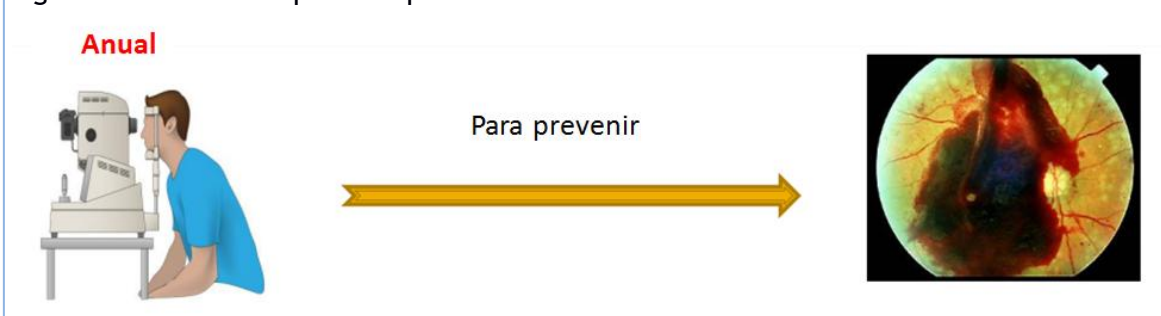
La preparación del paciente para el cambio es un fuerte predictor de mejora de la atención, y la disposición para el cambio puede variar a través de los distintos tratamientos que necesita el paciente: estatinas/aspirina, hipoglucemiantes, el tabaquismo, la actividad física y nutrición.

Los médicos de familia debemos hacer una evaluación rápida de qué está dispuesto a cambiar, y dirigir la atención al dominio con el máximo potencial a cambiar.

Se recomienda el siguiente seguimiento periódico de las complicaciones:

#### Examen del ojo con dilatación cada 1 a 2 años (Figura 7)

Fig. 7 Examen ocular por el especialista



La retinopatía diabética se clasifica en:

**NO PROLIFERATIVA** (con exudados duros, microaneurismas y hemorragias menores), que no está asociada con deterioro visual

y

**PROLIFERATIVA** (con manchas algodonosas y neovascularización), que se asocia con pérdida de la visión. Los cambios en el flujo sanguíneo retiniano ocurren después de varios años de diabetes. Estos cambios provocan isquemia retinal, que a su vez promueve factores de crecimiento que estimulan la proliferación de nuevos vasos sanguíneos.

Este proceso conduce a la cicatrización y fibrosis.

El tejido fibroso puede traccionar la retina, que puede causar desprendimiento de retina con pérdida de visión resultante. Los nuevos vasos también pueden ser más permeables y provocan edema macular.

El control de la glucemia disminuye la incidencia y la progresión de la retinopatía.

Controlar la TA también parece ejercer un efecto beneficioso. Una vez que se establece retinopatía proliferativa o edema macular, la visión puede ser conservada mediante la fotocoagulación con láser.

Los ensayos clínicos aleatorios no han probado efecto beneficioso con aspirina sobre la incidencia o progresión de la retinopatía proliferativa o pérdida de la visión. Al mismo tiempo, otros estudios no han demostrado daños en el sistema óptico de los pacientes que deben tomar aspirina para la protección cardiovascular. Aunque los fármacos hipolipemiantes, tales como atorvastatina, se han asociado en algunos estudios con menores tasas de retinopatía, no alteran el curso de la retinopatía establecida y no se indican en este paciente. La evidencia dice que si el paciente mejora su control glucémico puede lograr un modesto empeoramiento de la retinopatía diabética en los estadios iniciales, pero no hay ninguna evidencia de que mejore la retinopatía. (24), (25)



**Pruebas de función renal: anual.**

**Examen de pies:** Anual o más frecuentemente, incluida la evaluación de los reflejos aquileano, pulso pedio, sensación vibratoria y test del monofilamento.

Debido al avance de la enfermedad, las comorbilidades y la no adhesión al estilo de vida o medicamentos, sólo el 40% al 50% alcanzan niveles recomendados de HbA1c, presión arterial, y LDL-c. La recaída a estados incontrolados de 1 o más de estos datos en el plazo de 1 año es habitual. La recaída suele ser asintomática; por eso es necesario monitorear frecuentemente los parámetros clínicos para detectar recidiva precoz.

Entre todos aquellos con HbA1c < 7%, aproximadamente 20% a 30% experimentará una recaída a la HbA1c > 7% dentro de 1 año.

### **Las causas de un mal control glucémico**

Pensá en

- Depresión
- Lesiones musculo-esqueléticas
- Artritis
- Stress familiar o laboral
- Abuso de sustancias
- Infecciones ocultas
- Uso de medicamentos que elevan la glucemia (corticoides).

El hecho que no tenga un buen control de TA y de lípidos también es un fenómeno común. Se puede citar más seguido ya sea con el médico o con la enfermera.

## Complicaciones:

Los programas de dieta combinada y promoción de la actividad física son EFICACES EN LA DISMINUCIÓN DE LA INCIDENCIA DE DIABETES Y EL MEJORAMIENTO DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN LAS PERSONAS CON MAYOR RIESGO.

La pregunta sería ¿eficaces en qué?

Un meta-análisis sobre resultados cardiovasculares en pacientes DBT (impedir un ACV, un IAM o arteriopatía periférica), NO mostró que haya reducción de los mismos. (27)  
NO sólo es el control de la glucemia la clave, hay otras alteraciones aún no dilucidadas.  
Corregir la glucemia es lo que se sabe pero por ahora la evidencia muestra que no basta.

	Marco de tiempo	Probabilidad de Aparición
Nefropatía	largo plazo	baja
Retinopatía	largo plazo	baja
Amputación	largo plazo	baja
Enfermedad cardiovascular	variable	alta
Insuficiencia cardíaca congestiva	variable	alta
ACV	variable	alta
Infección	variable	Media
Enfermedad periodontal	variable	Media
Hipoglucemia relacionada con el tratamiento	variable	Media
Neuropatía autonómica o periférica	variable	Media
Depresión	variable	Media
Apnea obstructiva del sueño	variable	Media
Cetoacidosis diabética	variable	baja
Estado hiperosmolar no cetónico	variable	baja

## Nefropatía

La enfermedad renal crónica es generada por la TA no controlada y la hiperglucemia, y aumenta el riesgo de enf cv de 4 a 10 veces. La albuminuria establece un diagnóstico de enf renal crónica.

Por lo tanto controlar la TA.

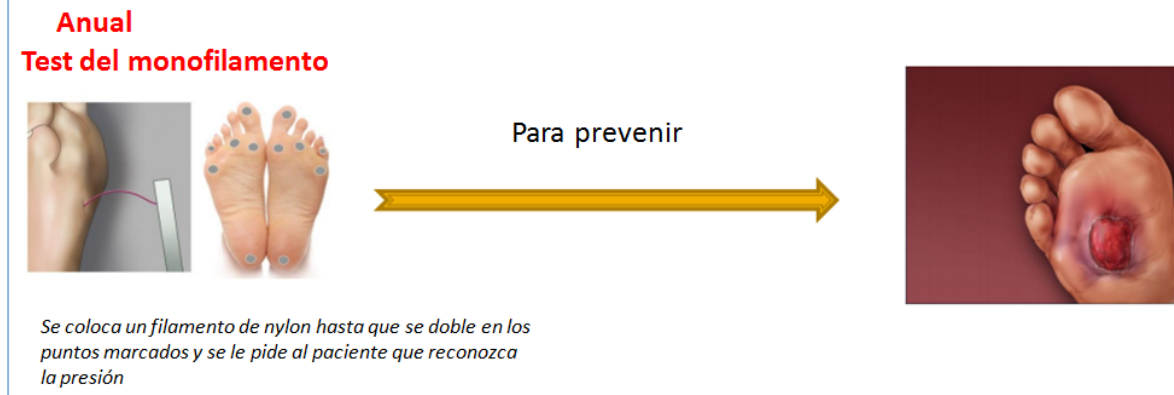
También son importantes el uso de IECA o ARA II, y optimizar el control de glucemia. Interconsultá con el urólogo cuando el clearance de creatinina sea  $< 30\text{ml/min/1.73m}^2$ , para delinear el manejo expectante de la enfermedad renal en etapa terminal. Insuficiencia renal predispone a los pacientes a anemia e hipoglucemia; en la I renal, puede ser necesario reducir la dosis de insulina.

## Amputación

Estudios de hace muchos años hablaban de un riesgo de por vida de casi un 7%. Cohortes más recientes determinaron un riesgo más bajo: 4/1000.

El riesgo está agravado por la neuropatía y por la enf. vascular periférica. Figura 8

Fig. 8 Control anual de la sensibilidad del pie



Se puede reducir aún más si:

- deja de fumar.
- Manejo de la hiperglucemia.
- Controlar la TA.
- Tratar la dislipemia.
- Uso de calzado a medida en pacientes con neuropatía conocida.
- Manejo rápido y agresivo de las infecciones en las extremidades inferiores.

## CV

Los adultos con DBT 2 tienen el doble de probabilidades de morir de un ACV o IAM en comparación con aquellos sin diabetes, y son más de 40 veces más probabilidades de morir de complicaciones macrovasculares que microvasculares de la diabetes. Para reducir el riesgo cardiovascular se deben controlar la TA, triglicéridos, y el tabaquismo.

El uso de estatinas, IECA, metformina y aspirina puede reducir el riesgo cardiovascular.

### Información Clave

*Un control muy estricto de la glucosa NO ha demostrado que disminuye el riesgo cardiovascular en la diabetes tipo 2.*

La disnea puede ser una señal temprana de enf CV progresiva; deberás tener un bajo umbral para la evaluación cardíaca.

## ICC

La diabetes es un factor de riesgo para la ICC, pero...

### Información Clave

*El control de glucemia NO mejora el pronóstico.*

Ocurre en hasta un 10% de los pacientes con diabetes.

Acordate de: IECA - Diuréticos y otros medicamentos si los requiere.

Debés descartar causas tales como IAM, Fibrilación Auricular, trastornos de la tiroides, anemia, o problemas cardíacos estructurales subyacentes.

## ACV

Relacionado con PA no controlada, la glucosa y los lípidos.

El riesgo es mayor en mujeres que en hombres.

## Infección

La hiperglucemia compromete las defensas y las infecciones bacterianas pueden aparecer por varios mecanismos incluyendo alteración de la fagocitosis.

La normalización de la glucemia reduce el riesgo de infecciones, especialmente cistitis, celulitis, y neumonía.

Vacunación: Sí, reduce el riesgo de infección neumocócica grave, Hemophilus influenzae, y gripe.

### Enfermedad periodontal

La DBT 2 se asocia a enfermedad periodontal, pero no se ha establecido la causalidad. En un estudio epidemiológico, la enfermedad periodontal es un factor pronóstico independiente de la incidencia de diabetes. El riesgo bidireccional se ha postulado. El control de la enfermedad periodontal y la hiperglucemia son mutuamente beneficiosos. El cuidado dental preventivo de rutina es importante para las personas con DBT 2.

### Hipoglucemias

Fundamentalmente con insulina y/o sulfonilureas, solos o en combinación con otros medicamentos. Definido como síntomas ocasionales con glucemias iguales o menores de 70 mg%, la hipoglucemia es frecuente en los pacientes que están tratando de lograr una HbA1c < 7%.

La hipoglucemia se asocia generalmente con síntomas típicos: palpitaciones, sudoración, temblores, ansiedad y hambre. La hipoglucemia grave, es aquella con niveles tan bajos de glucemia que requiere la ayuda de otra persona o de personal médico para tratarla, es poco frecuente, y menos común en la DBT 2 que en la tipo 1.

### Neuropatía autónoma o periférico

Las manifestaciones de la neuropatía autonómica incluyen: disfunción eréctil, diarrea, o hipotensión ortostática. (28)

### Depresión

Cuando las metas o la adherencia al tratamiento son difíciles de lograr, pensá en depresión.

Los cuestionarios pueden ayudar a hacer el diagnóstico.

La prevalencia de depresión es mayor en las personas con diabetes. (29)

### Apnea obstructiva del sueño

La apnea obstructiva del sueño es común en adultos con sobrepeso y obesidad, y se ha asociado con resistencia a la insulina y el metabolismo de la glucosa alterada.

Se necesitan más estudios para evaluar el efecto de la presión positiva continua (CPAP) en el control glucémico.

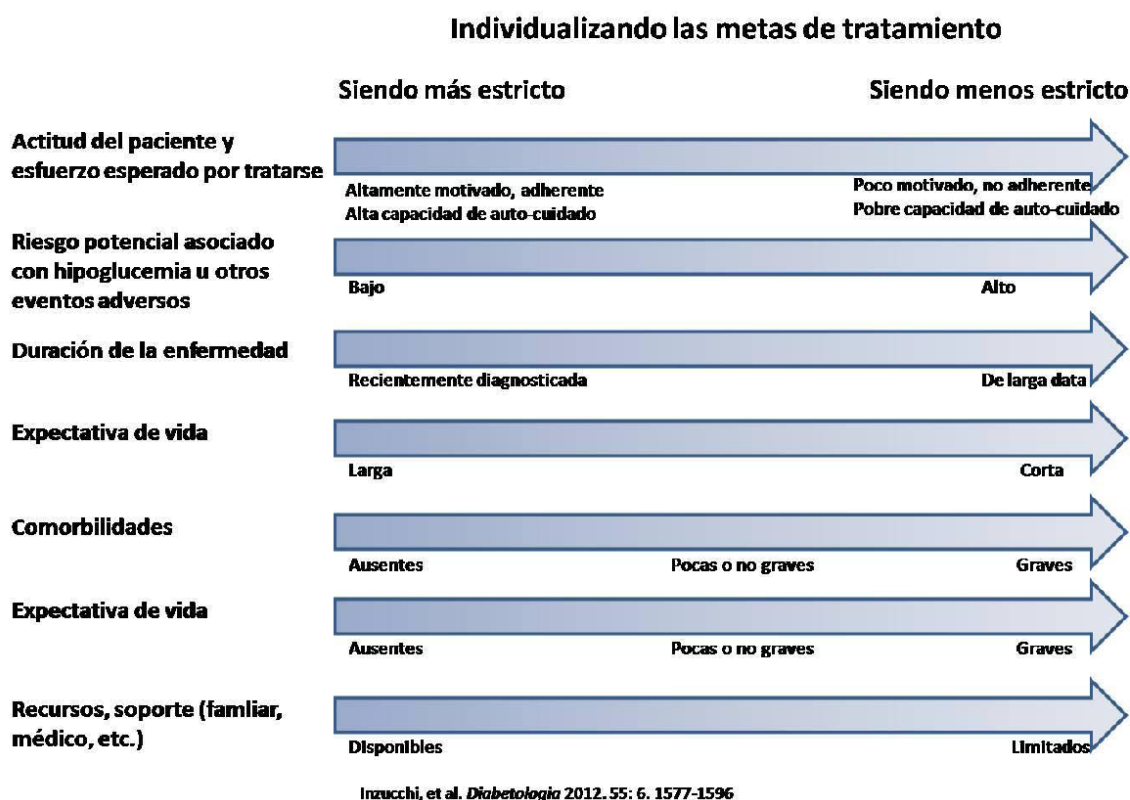
### Cetoacidosis DBT y estados hiperosmolares

La hidratación, el tratamiento con insulina parenteral, y el seguimiento y corrección de los desequilibrios de electrolitos son importantes para una terapia exitosa.

## GUÍAS MÁS ADECUADAS A INDIVIDUOS Y NO A LA POBLACIÓN

Muchas veces seguir estándares clínicos de metas determinadas para los DBT no es lo adecuado debido a diferencias geográficas y socioculturales que hacen a un país tan vasto. Un acercamiento más individual siempre es necesario y esa función es propia de la medicina familiar. Hay ciertas condiciones que permiten ser más estricto con los valores de laboratorio y otras podemos exigir un poco más.

El siguiente esquema nos ayudará a actuar en consideración. (30) (31)



EN CASO DE ENFERMEDADES CONCURRENTES O CIRUGÍAS LAS PERSONAS CON DBT PUEDEN REQUERIR MÁS TRATAMIENTO.

Las personas que sufren el estrés de algún trauma, cirugía, enfermedad aguda, o tratamiento con ciertos fármacos (como los corticoides) pueden alterar la glucemia. Así también, las personas con intolerancia a la glucosa pueden desarrollar un perfil que se asemeja a la DBT 2 con una marcada hiperglucemia.

Incluso aquellos con glucemia normal pueden, dado suficiente estrés fisiológico, tener hiperglucemia. Las personas con DBT 2 pueden requerir mayor tratamiento y éste debe ser anticipado.

Para controlar la hiperglucemia, la insulina puede ser necesaria y es el medio más flexible y rápido de control. Los que ya están con insulina a menudo necesitan más dosis durante la enfermedad aguda.

## Referencias

- (1) U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. prospective diabetes study 16: overview of six years' therapy of type 2 diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995;44:1249-58.
- (2) Ferrante D, Virgolini M. Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2005: resultados principales. Prevalencia de factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares en la Argentina. *Rev. argent. cardiol.* v.75 n.1 Buenos Aires ene./feb. 2007
- (3) Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003 Jan. 26 Suppl 1:S5-20.
- (4) Bacha F, Lee S, Gungor N, Arslanian SA. From pre-diabetes to type 2 diabetes in obese youth: pathophysiological characteristics along the spectrum of glucose dysregulation. *Diabetes Care*. 2010 Oct. 33(10):2225-31.
- (5) Wheeler E, Barroso I. Genome-wide association studies and type 2 diabetes. *Brief Funct Genomics*. 2011 Mar. 10(2):52-60
- (6) Billings LK, Florez JC. The genetics of type 2 diabetes: what have we learned from GWAS? *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Nov;1212:59-77.
- (7) [Guideline] Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010 Jan. 33 Suppl 1:S62-9.
- (8) U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Type 2 Diabetes Mellitus in Adults. Disponible en: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/diabetes-mellitus-type-2-in-adults-screening>
- (9) [http://www.foroaps.org/hitalba-pagina-articulo.php?cod\\_producto=3524](http://www.foroaps.org/hitalba-pagina-articulo.php?cod_producto=3524)
- (10) Tucker ME. New diabetes guidelines ease systolic blood pressure target. December 20, 2012. *Medscape Medical News*. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/776543>.
- (11) Ford ES, Malarcher AM, Herman WH, Aubert RE. Diabetes mellitus and cigarette smoking: findings from the 1989 National Health Interview Survey. *Diabetes Care* 1994; 17:688.
- (12) Freeman WL. The dietary management of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the obese patient. *Prim Care* 1988; 15(2): 327-52.
- (13) Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care* 2010; 33:e147
- (14) Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2012 Jun. 55(6):1577-96.
- (15) Sheehy AM, Flood GE, Tuan WJ, et al. Analysis of guidelines for screening diabetes mellitus in an ambulatory population. *Mayo Clin Proc* 2010; 85:27.
- (16) DeFronzo RA et al. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333(9): 541-9.
- (17) Hansen KB, Vilsboll T, Bagger JI, Holst JJ, Knop FK. Increased postprandial GIP and glucagon responses, but unaltered GLP-1 response after intervention with steroid hormone, relative physical inactivity, and high-calorie diet in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Feb. 96(2):447-53.
- (18) Aljabri K, Kozak SE, Thompson DM. Addition of pioglitazone or bedtime insulin to maximal doses of sulfonylurea and metformin in type 2 diabetes patients with poor glucose control: a prospective, randomized trial. *Am J Med* 2004;116:230-5.
- (19) <http://miradaprofesional.com/ampliarpagina.php...>
- (20) Chacra AR, Davidson JA, et al. An Algorithm for the Treatment of Type 2 Diabetes in Latin America. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2005 (7); 148-160.
- (21) Tucker ME. New diabetes guidelines ease systolic blood pressure target. December 20, 2012. *Medscape Medical News*.
- (22) ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1575.

- (23) Adler, AI, Stratton, IM, Neil, HA, 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.
- (24) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20193825>
- (25) Aiello LP, Gardner TW et al. Diabetic Retinopathy (technical review). *Diabetes Care* 1998; 21: 143-156.
- (26) Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, et al. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, non-insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 262-267.
- (27) <http://annals.org/article.aspx?articleid=2395729#tab10Div>
- (28) Bril V, England J, Franklin GM, et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2011; 76:1758.
- (29) Sullivan MD, Katon WJ, Lovato LC, Miller ME, Murray AM, Horowitz KR, et al. Association of Depression With Accelerated Cognitive Decline Among Patients With Type 2 Diabetes in the ACCORD-MIND Trial. *JAMA Psychiatry*. 2013 Oct 1. 70(10):1041-7.
- (30) *Diabetología* 2012. 55:6. 1577-1596
- (31) Redberg, R Hospital Admissions for Hypoglycemia Now Exceed Those for Hyperglycemia in Medicare Beneficiaries *JAMA Intern Med*. 2014; 174(7) : 1125.