



**CONSEJO GENERAL
DE COLEGIOS OFICIALES
DE FARMACÉUTICOS**

Punto Farmacológico nº 129

Diabetes

Noviembre 2018



DIABETES MELLITUS

SUMARIO

- *Introducción*
- *Definición*
- *Epidemiología y costes de la diabetes*
- *Aspectos clínicos y pronósticos*
 - o *Diagnóstico*
 - o *Neuropatía diabética*
 - o *Nefropatía diabética*
 - o *Retinopatía diabética*
 - o *Riesgo cardiovascular*
 - o *Anemia*
- *Etiopatogenia*
- *Tratamiento*
 - o *Objetivos generales*
 - o *Tipos de tratamiento y criterios de selección*
 - o *Prevención y tratamiento de las complicaciones de la diabetes*
 - o *Terapias extrafarmacológicas*
- *El papel del farmacéutico asistencial*
 - o *Eficiencia de la detección en farmacia comunitaria*
 - o *Atención farmacéutica en diabetes mellitus*
 - o *La importancia de la adherencia al tratamiento*
 - o *Educación en diabetes*
- *Bibliografía*

INTRODUCCIÓN

El *Día Mundial de la Diabetes* se celebra cada año el 14 de noviembre, aniversario de Frederick Banting quien, junto con Charles Best, fueron los descubridores de la insulina en 1921. Se trata de la campaña de concienciación sobre la diabetes más importante del mundo, instaurada por la *Federación Internacional de Diabetes* (FID) y la *Organización Mundial de la Salud* (OMS) en 1991, como respuesta al alarmante aumento de los casos de diabetes en el mundo. En 2007, *Naciones Unidas* celebró por primera vez este día tras la aprobación en diciembre de 2006 y su propósito es dar a conocer las causas, los síntomas, el tratamiento y las complicaciones asociadas a la enfermedad (FD, 2018).

El *Día Mundial de la Diabetes* recuerda que la incidencia de esta grave afección se halla en aumento y continuará esta tendencia si no se emprenden acciones para prevenirla. La Federación Internacional de Diabetes (FID) centrará el *Día Mundial de la Diabetes 2018-19* en "**La familia y la Diabetes**" con los objetivos de aumentar la conciencia del impacto que la diabetes tiene en la familia y la red de apoyo de los afectados, y promover el papel de la familia en la gestión, cuidado, prevención y educación de la diabetes. En este sentido, cabe indicar que más de 425 millones de personas viven actualmente con diabetes, de las que la mitad aproximadamente no está diagnosticada. Las familias tienen un papel clave que desempeñar al abordar los factores de riesgo modificables para la diabetes tipo 2 y deben contar con educación, recursos y entornos para vivir un estilo de vida saludable.

DEFINICIÓN

La diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por **hiperglucemia persistente** (niveles de glucosa en sangre permanentemente elevados), y aparece como consecuencia de defectos en la secreción y/o acción de la insulina. La **hiperglucemia crónica** se asocia con lesiones a largo plazo en diversos órganos, particularmente ojos, riñón, nervios, vasos sanguíneos y corazón, fundamentalmente – pero no solo – debido a la afectación de vasos de pequeño calibre (complicaciones microangiopáticas) y a los vasos grandes (complicaciones macroangiopáticas).

El valor normal de la glucemia – normoglucemia – tras un ayuno de 8 h es de 70 a 110 mg/dL, por lo que los valores que se encuentran persistentemente entre 110 y 125 mg/dL se consideran como **estados prediabéticos**, caracterizados por una alteración de la glucemia en ayunas o *glucosa basal alterada*, valores entre 140-200 mg/dL, a las 2 horas de la **sobrecarga oral de glucosa** (SOG)¹, es decir, alteración de la tolerancia a la glucosa o *intolerancia a la glucosa* y tasas de *hemoglobina glucosilada A_{1c}* (HbA_{1c}) del 5,5% al 6,4%. En estos estados, si bien el riesgo microangiopático es igual al del individuo sano normoglucémico, el riesgo cardiovascular es mayor y, con el tiempo, existe la posibilidad de conversión a diabetes mellitus de tipo 2 (Escalada, 2013).

¹ Ingestión de 75 g de glucosa en ayunas.

En definitiva, los criterios para el **diagnóstico de diabetes mellitus** son los siguientes: niveles de glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L), o ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) a las 2 horas durante la realización de un test de tolerancia oral a la glucosa, o síntomas de hiperglucemia (poliuria, polidipsia o pérdida inexplicada de peso) junto con una determinación casual (cualquier momento del día sin tener

en cuenta el periodo de tiempo después de la última comida) de glucemia ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L), o porcentajes de *hemoglobina glucosilada A_{1c}* (HbA_{1c}) superiores al 6,5%.

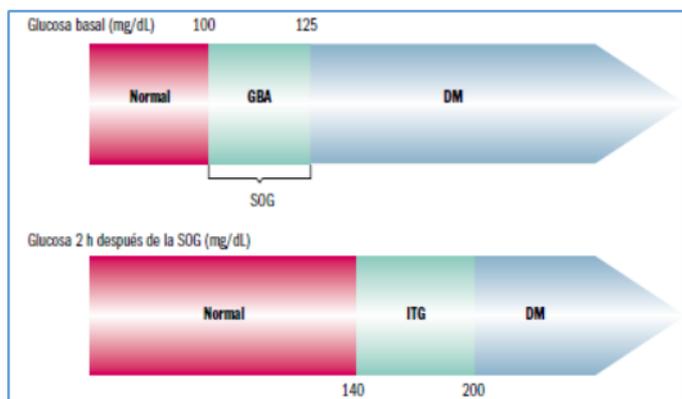


Figura 1. Categorías de tolerancia a la glucosa. GBA (glucosa basal alterada); ITG (intolerancia a la glucosa); DM (diabetes mellitus); SOG (sobrecarga oral de glucosa; 75 g en ayunas).

La **diabetes gestacional** implica una situación de hiperglucemia diagnosticada durante el embarazo, cuyo diagnóstico se siguen diferentes criterios, aunque actualmente el más utilizado es el de niveles de glucemia en ayunas ≥ 92 mg/dL, y ≥ 180 al acabo de una hora tras SOG (75 g) en ayunas y ≥ 153 mg/dL a las dos horas.

CLASIFICACIÓN

Los tipos más importantes de diabetes mellitus, por su prevalencia y repercusión sobre la salud, son la diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) y de tipo 2 (DM2). También son importantes la diabetes gestacional (DG) y las de tipo MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*):

- **Diabetes mellitus de tipo 1 (DM1)**, de etiología autoinmune, traumática o idiopática. En este tipo de diabetes hay una pérdida completa o mayoritaria de las células que producen insulina en el páncreas.
- **Diabetes mellitus de tipo 2 (DM2)**, donde hay una combinación de la resistencia al efecto de la insulina en los tejidos, con una sobreproducción inicial de ésta (aunque insuficiente para cubrir las mayores necesidades derivadas de la resistencia); con el paso del tiempo, la producción de insulina puede disminuir ante el fallo del páncreas por mantener la sobreproducción. Es la forma más común de diabetes, hasta el punto de que supone en torno al 90% de todos los casos de diabetes en la Unión Europea.
- **Diabetes mellitus gestacional (DMG)**, inducida por el desarrollo del embarazo. Una hiperglucemia persistente durante el embarazo aumenta las probabilidades de que el bebé nazca prematuro, presente un peso anómalo (por defecto o por exceso), o tenga hipoglucemia u otros problemas de salud al nacer (dismorfogénesis); asimismo, puede aumentar el riesgo de aborto espontáneo o de muerte fetal. No obstante, las mujeres con diabetes pueden tener bebés completamente sanos, siempre que se controlen su glucemia antes y durante el embarazo. Si lo hacen, el riesgo de defectos de nacimiento es prácticamente el mismo que en los bebés nacidos de mujeres que no tienen diabetes.

- **Diabetes de tipo MODY** (*Maturity Onset Diabetes of the Young*). Debida a defectos genéticos de la función de la célula β . Es un tipo de diabetes similar a la DM2, cuyo inicio típico se produce a edades maduras (≥ 45 años), pero con una edad precoz de presentación (< 25 años). No obstante, no debe confundirse con la observada en las últimas décadas, de aparición de DM2 en población infantil debido a la obesidad, debida a la dieta inadecuada y la falta de ejercicio físico; los pacientes con diabetes tipo MODY, por el contrario, no tienen por qué ser obesos. En cualquier caso, la diabetes tipo MODY es mucho menos frecuente que la DM2 (2-5% de todos los casos de DM).
- **Otros tipos específicos**, generalmente asociados a defectos genéticos que afectan a la función de las células beta pancreáticas, o la acción de la insulina, asociada a alteraciones del páncreas exocrino, a endocrinopatías, a infecciones, a síndromes genéticos, o inducida por fármacos.
 - Defectos genéticos en la acción insulínica (insulino-resistencia de tipo A, leprechaunismo, etc.)
 - Enfermedades del páncreas exocrino (pancreatitis, traumatismos y pancreatocistomía, neoplasias, fibrosis quística, hemocromatosis, pancreatopatía fibrocalculosa, etc.)
 - Endocrinopatías (acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, hipertiroidismo, somatostatina, aldosteronoma, etc.)
 - Fármacos (pentamidina, ácido nicotínico, glucocorticoides, hormonas tiroideas, diazóxido, β -adrenérgicos, tiazidas, fenitoína, interferón α , inhibidores de proteasa, clozapina)
 - Infecciones (rubeola congénita, citomegalovirus, etc.)
 - Formas no comunes de diabetes inmunológicas (síndrome de hombro rígido, anticuerpos contra el receptor de insulina, etc.)
 - Otros síndromes genéticos asociados ocasionalmente con la diabetes (síndromes de Down, de Klinefelter, de Turner, de Wolfram, de Laurence-Moon-Bardet-Biedl, de Prader-Willi y otros, porfiria, corea de Huntington, distrofia miotónica, ataxia de Friedreich), etc.

EPIDEMIOLOGÍA Y COSTES DE LA DIABETES

Las proporciones de la diabetes son ya epidémicas en la mayor parte del mundo; de hecho, más de 425 millones de personas viven actualmente con diabetes, de las que la mitad aproximadamente no está diagnosticada. Las familias tienen un papel clave que desempeñar al abordar los factores de riesgo modificables para la diabetes tipo 2 y deben contar con educación, recursos y entornos para vivir un estilo de vida saludable.

De todas las variedades de diabetes, la DM2 es con mucho la más común ($> 90\%$ de los casos) y, de hecho, se ha convertido en uno de los problemas sanitarios más graves de nuestro tiempo. Por otro lado, resulta alarmante el aumento de la prevalencia de la DM2 en niños y adolescentes, probablemente por el aumento del sobrepeso, estimándose en que en estas edades la prevalencia de los nuevos casos es del 45%. Por otro lado parece que tan solo un 30-40% de los diabéticos en tratamiento consiguen el control metabólico, lo que hace que la morbilidad sea de tres a cuatro veces mayor en los pacientes con DM2 que en la población en general.

Desde 1980, la prevalencia de diabetes en los adultos ha venido aumentando en la mayoría de los países. Junto con el crecimiento demográfico y el envejecimiento, este aumento casi ha cuadruplicado el número de adultos con diabetes en todo el mundo. La presencia de la diabetes, tanto en términos de

prevalencia y del número de adultos afectados, ha aumentado más rápidamente en los países de bajos y medianos ingresos que en los países de ingresos altos.

Una amplia revisión (*NCD-RisC, 2016*) ha agrupado los datos procedentes de estudios poblacionales que hubiesen recogido datos sobre la diabetes a través de la medición de sus biomarcadores. Se utilizó un modelo jerárquico bayesiano para estimar las tendencias de prevalencia de diabetes definidos como una glucemia en ayunas de 7,0 mmol/L (126,1 mg/dL) o más, diagnóstico clínico de diabetes o el uso de la insulina u otros fármacos antidiabéticos en 200 países y territorios en 21 regiones, de 1980 a 2014.

Se utilizaron datos procedentes de 751 estudios que incluían a 4.372.000 adultos de 146 países. Los resultados mostraron que la prevalencia global de la diabetes ajustada por edad aumentó del 4,3% (IC_{95%} 2,4 a 7,0) en 1980 al 9,0% (IC_{95%} 7,2 a 11,1) en el año 2014 en los hombres y del 5,0% (IC_{95%} 2,9 a 7,9) al 7,9% (IC_{95%} 6,4 a 9,7) en las mujeres. El número de adultos con diabetes en el mundo aumentó de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014 (28,5% debido al aumento de la prevalencia, el 39,7%, debido al crecimiento de la población y el envejecimiento, y el 31,8%, debido a la interacción de estos dos factores). La prevalencia de la diabetes en adultos en 2014 fue más baja en el noroeste de Europa y el más alto en la Polinesia y Micronesia, con una diferencia de casi el 25%, seguido de Melanesia y el Oriente Medio y el norte de África.

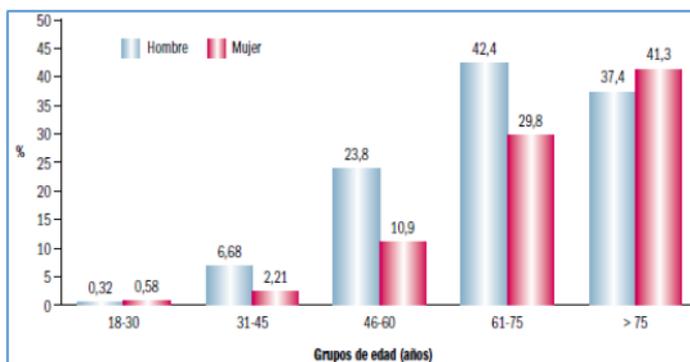
Entre 1980 y 2014 hubo pocos cambios en la prevalencia de diabetes en las mujeres adultas en Europa occidental continental, aunque la prevalencia total aumentó a causa del envejecimiento de la población. Por el contrario, la prevalencia en adultos aumentó en 15 puntos porcentuales en los hombres y las mujeres en la Polinesia y Micronesia. En 2014, Samoa Americana tuvo la más alta prevalencia nacional de la diabetes (> 30% en ambos sexos), con prevalencia en adultos también superior al 25% en algunas islas de la Polinesia y Micronesia.

Si las tendencias post-2000 continúan, la probabilidad de cumplir la meta mundial de detener el aumento de la prevalencia de la diabetes en el año 2025 en el nivel en el que se encontraban en 2010 en todo el mundo es menor al 1% para los hombres y es del 1% para las mujeres. Solo nueve países para los hombres y 29 países para las mujeres, sobre todo en Europa occidental, tienen un 50% o más de probabilidad de cumplir la meta mundial.

Por lo que respecta a **España**, la primera fase del estudio *di@bet.es* (*Soriguer, 2012*) concluía que casi el 30% de la población española tenía alguna alteración metabólica relacionada con los glúcidos (hidratos de carbono). En concreto, la prevalencia global de la diabetes mellitus ajustada por edad y sexo fue de 13,8% (IC_{95%} 12,8 a 14,7%), de los cuales aproximadamente la mitad desconocía su diabetes (6,0%; IC_{95%} 5,4 a 6,7%). Las tasas de prevalencia ajustados por sexo correspondientes a la alteración de la glucemia en ayunas eran del 3,4% (IC_{95%} 2,9 a 4,0%), las de intolerancia a la glucosa eran del 9,2% (IC_{95%} 8,2 a 10,2%), y la combinación de ambas del 2,2% (IC_{95%} 1,7 a 2,7%). La prevalencia de la diabetes y la regulación de la glucosa aumenta significativamente con la edad ($p < 0,0001$), y es mayor en hombres que en mujeres ($p < 0,001$). En general, en la mayoría de los países europeos, la prevalencia de la diabetes y de intolerancia a la glucosa es moderada o baja (<10% en personas menores de 60 años y 10 a 20% en personas de 60 a 80 años).

En el caso particular de la **diabetes de tipo 2** (DM2), los resultados del estudio di@bet.es situaban en 2012 la prevalencia total de la DM2 en el 12% (de los que el 3,9% era desconocida para los pacientes). Adicionalmente, se detecta una prevalencia de obesidad del 28,2%, de hipertensión arterial del 41,2%, de síndrome metabólico del 20,8% y de sedentarismo del 50,3%.

En este sentido, en relación a la relación entre la diabetes tipo 2 y el resto de factores de riesgo, el estudio confirmó la asociación ente diabetes, obesidad e hipertensión arterial (ambas duplican el riesgo de diabetes); el determinante papel del nivel de estudios, tanto para el riesgo de ser obeso (no tener estudios cuadruplica el riesgo frente a tener estudios universitarios), como diabético o hipertenso (no tener estudios duplica el riesgo en ambos casos); la importancia de la actividad física (las personas que no hacen ejercicio en su tiempo libre tienen un 50% más de posibilidades de ser obesas, y las personas obesas y con diabetes hacen la mitad de ejercicio que las personas delgadas o sin diabetes). Finalmente, es destacable la existencia de una proporción significativa de personas con diabetes que desconocían serlo (casi el 4% de la población).



En definitiva, la diabetes tipo 2 (DM2) se ha convertido en uno de los problemas sanitarios más graves de nuestro tiempo. Los resultados de la segunda fase del estudio di@bet.es, indican una tasa de 11,58 casos por 1.000 personas-año. En base a esta incidencia, en un año 386.000 personas desarrollan la enfermedad metabólica en todo el país (Benito, 2018).

Figura 2. Prevalencia de la diabetes mellitus de tipo 2 en España (estudio di@bet.es, 2012). Distribución por sexos y grupos de edad (%).

En cuanto a la **diabetes mellitus de tipo 1** (DM1), en España cada año se diagnostican entre 10 y 20 niños menores de 14 años por 100.000 niños en total. De estos datos se deduce que 1 de cada 1.000 niños en esta edad es diabético y que hay en torno a 10.000 niños con DM1. España está entre los países con tasas más bajas de la Unión Europea, donde los extremos se sitúan entre 11,3 (Rumanía) y 52,5 (Finlandia). Es muy relevante que en prácticamente todos los países de la UE muestren aumentos significativos anuales en la incidencia, que van desde 0,6% hasta 9,3%, con tasas globales de aumento anual del 3,9% (IC_{95%} 3,6 a 4,2) y con aumentos en los grupos de edad del 5,4% para 0 a 4 años, del 4,3% de 5 a 9 años y del 2,9% de 10 a 14 años. En 2020, el número previsto de nuevos casos se duplicará en niños menores de 5 años y habrá una distribución más pareja en todos los grupos de edad que en la actualidad (29%, 37% y 34%, respectivamente) (Patterson, 2009).

La literatura médica internacional presenta cifras muy dispares de incidencia de **diabetes gestacional** (DG), desde el 1,4% hasta el 16,1%. Este hecho se debe a las diferencias en la prevalencia de la enfermedad de los grupos étnicos estudiados, y fundamentalmente a las distintas estrategias y criterios diagnósticos utilizados. En general, se considera que la prevalencia de GD es de aproximadamente el 2-5% de los embarazos normales y depende de la prevalencia de la misma población para DM2 (Ashwal,

2015). En las últimas décadas se ha detectado un aumento importante por el incremento en el peso y en la edad media materna.

En relación a los costes de la diabetes mellitus, un grupo de investigadores españoles (*Mata-Cases, 2015*) llevaron a cabo un estudio (*Diabetes mellitus Cost Study, eCostesDM*) con el objetivo de determinar el consumo de recursos y los costes atribuibles a la **diabetes mellitus de tipo 2** (DM2), desde la perspectiva del sistema de salud de España en comparación con sujetos no diabéticos, a través de un análisis retrospectivo de impacto económico durante 2011, incluyendo a 126.811 pacientes con DM2 en Cataluña. Los costes anuales totales incluyeron visitas de atención primaria, hospitalizaciones, derivaciones, pruebas de diagnóstico, tiras de prueba de *autotest*, medicamentos y diálisis. Para cada paciente, se seleccionó aleatoriamente un control emparejado por edad, sexo y médico de una base de datos de población.

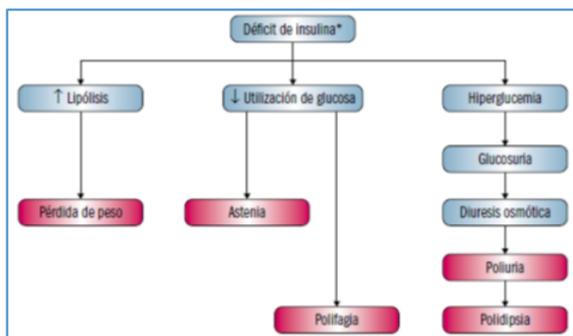
Los resultados mostraron que el coste promedio anual por paciente fue de 3.110 € y 1.804 € para sujetos diabéticos y no diabéticos, respectivamente (diferencia 1.306 €, es decir, aumento del 72% del coste). Los costes de hospitalizaciones fueron de 1.303 € y 802 € (aumento del 62%), y los costes de medicamentos fueron de 925 € y 489 € (aumento del 89%) en sujetos diabéticos y no diabéticos, respectivamente. En pacientes diabéticos tipo 2, las hospitalizaciones y los medicamentos tuvieron el mayor impacto en el costo total (42% y 30%, respectivamente), generando aproximadamente el 70% de la diferencia entre sujetos diabéticos y no diabéticos.

Los pacientes con un control glucémico deficiente (hemoglobina glucosilada >7%) tuvieron un coste promedio de 3.297 € frente a 2.849 € para los pacientes con control satisfactorio. En ausencia de complicaciones macrovasculares, los costes promedio fueron de 3.008 € para diabéticos y 1.612 € para no diabéticos, mientras que la presencia de complicaciones macrovasculares incrementó los costes a 4.815 € y 3.307 €, respectivamente. En conclusión, los costos estimados más altos para los pacientes con diabetes tipo 2 en comparación con los sujetos no diabéticos se deben principalmente a hospitalizaciones y medicamentos, y son más altos entre los pacientes diabéticos con un control glucémico deficiente y complicaciones macrovasculares.

ASPECTOS CLÍNICOS Y PRONÓSTICO

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de diabetes en muchas ocasiones se hace al detectar de forma casual niveles elevados de glucosa en sangre (análisis realizados por otros motivos). Sin embargo, cuando los niveles de glucosa están elevados, pueden aparecer síntomas como la poliuria (exceso de eliminación de orina, ya que el



exceso de glucosa en sangre se elimina por orina y esto arrastra agua), polidipsia (exceso de sed por la pérdida de líquidos por orina), pérdida de peso (la eliminación de glucosa por la orina supone pérdida de calorías), aumento de apetito (por la pérdida de calorías por orina), cansancio (por la pérdida de calorías) (Figura 3).

Figura 3. Clínica de la diabetes mellitus. *Déficit absoluto o relativo.

En los pacientes con DM1, la falta absoluta de insulina puede dar lugar a la metabolización intensa de grasas para conseguir energía y esto genera acetona, con el consiguiente olor del aliento a manzana. En situaciones más graves, con niveles de glucosa muy elevados en sangre, pueden llegar a producirse cuadros clínicos tan severos como el coma hiperosmolar o el coma cetoacidótico. Por el contrario, en el caso de la DG, el diagnóstico se hace en base a la realización de test específicos, destinados a la detección precoz en el curso del embarazo, por lo que lo habitual es que la paciente este asintomática (no hay síntomas por hiperglucemia).

El pronóstico del paciente con DM depende fundamentalmente del grado de control de su enfermedad, es decir, de lo bien o mal controlados que tenga sus niveles de glucosa en sangre. Ello es debido a la clara relación existente entre los niveles circulantes de glucosa y la aparición de complicaciones derivadas de la diabetes, especialmente las **complicaciones microangiopáticas** (neuropatía, nefropatía y retinopatía diabéticas). No hay que olvidar que la diabetes mal controlada es la principal causa de ceguera, de diálisis y de amputación no traumática de las extremidades inferiores en los países desarrollados. Como regla general, se recomienda mantener niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) por debajo del 7% para evitar y/o retrasar la aparición de dichas complicaciones.

No obstante, cabe agregar que son las **complicaciones macroangiopáticas** la causa fundamental de mortalidad en los pacientes con diabetes, debido a la aparición de arteriopatía coronaria, cerebrovascular y periférica. Por ello, además del buen control glucémico, es necesario actuar para controlar el resto de factores de riesgo cardiovascular, como son hipertensión arterial, la hiperlipidemia (especialmente de las lipoproteínas de baja densidad, LDL), el tabaquismo, la ausencia de ejercicio regular y una inadecuada alimentación.

Se estima que la **retinopatía diabética** afecta a más del 20% de los diabéticos en el momento del diagnóstico y, de hecho, es la principal causa de ceguera en el mundo occidental entre los adultos menores de 75 años. Asimismo, la **nefropatía diabética** afecta al 15-20% de los pacientes diagnosticados de DM2 y es, asimismo, la principal causa de insuficiencia renal terminal. Por su parte, la **neuropatía diabética** es registrada en el 10-15% de los pacientes en el momento del diagnóstico y hasta en el 70% de todos los diabéticos, siendo la primera causa de amputación no traumática de las extremidades inferiores (*Pedro-Botet, 2016*).

Es particularmente relevante que la diabetes multiplique por un factor de 2 a 4 la **mortalidad de origen cardiovascular**, siendo la enfermedad arteriosclerótica la causa primordial de la morbimortalidad de este origen en la diabetes. En este sentido, se apunta que tres de cada cuatro diabéticos fallecerán por este motivo (75% aterosclerosis coronaria; 25% enfermedad cerebrovascular o arterial periférica). Según el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), el 50% de los diabéticos presentaban complicaciones en el momento del diagnóstico. Se estima que el diagnóstico de DM2 conlleva de promedio una reducción de 7 años en la esperanza de vida, así como un incremento de la edad vascular de hasta 15 años. A pesar de las numerosas iniciativas clínicas llevadas a cabo en las últimas décadas con el fin de lograr un control glucémico más estricto, la enfermedad cardiovascular sigue siendo la principal causa de muerte entre los pacientes diabéticos.

NEUROPATÍA DIABÉTICA

La neuropatía diabética implica la lesión de las fibras nerviosas, que puede afectar a todo el cuerpo (pero con mayor frecuencia a los de piernas y pies, así como manos y brazos), como consecuencia de la

hiperglucemia crónica. En función de los nervios afectados, los síntomas pueden ir desde dolor y entumecimiento en las extremidades hasta alteraciones funcionales del aparato digestivo, las vías urinarias, los vasos sanguíneos y el corazón. En algunas personas, estos síntomas son leves; en otras, la neuropatía diabética puede ser dolorosa, incapacitante e incluso mortal.

Los signos y síntomas de la neuropatía diabética pueden variar según el tipo de neuropatía y los nervios afectados. Existen cuatro tipos principales de neuropatía diabética, que pueden aparecer solos o conjuntamente. Muchos se manifiestan gradualmente, y es posible que no sean percibidos por el paciente hasta que se haya producido un daño considerable.

Los signos y síntomas de la neuropatía periférica generalmente empeoran por la noche, siendo los más frecuentes: entumecimiento o reducción de la capacidad de sentir dolor o cambios de temperatura a nivel local, dolores o calambres punzantes, aumento de la sensibilidad al tacto (incluso hasta el peso de la sábana puede impedir dormir), debilidad muscular, pérdida de los reflejos (principalmente en los tobillos), del equilibrio y la coordinación. Como consecuencia de esto, es frecuente la existencia de problemas graves en los pies, como úlceras, infecciones, deformidades y dolor en los huesos y en las articulaciones.

La diabetes puede afectar los nervios del sistema nervioso autónomo (**neuropatía autonómica**) del corazón, la vejiga, los pulmones, el estómago, los intestinos, los órganos sexuales y los ojos, lo que puede causar: insensibilidad a la hipoglucemia; infecciones urinarias, retención urinaria o incontinencia; estreñimiento, diarrea no controlada o una combinación de los dos; vaciamiento lento del estómago (gastroparesia), lo que provoca náuseas, vómitos, hinchazón y pérdida del apetito; dificultad para tragar; disfunción eréctil en los hombres y sequedad vaginal y otras dificultades sexuales en las mujeres; aumento o disminución de la sudoración; incapacidad del cuerpo para nivelar la presión arterial y la frecuencia cardíaca, lo que produce descensos bruscos de la presión arterial después de sentarte o de pararte que pueden provocarte un desmayo (síncope) o aturdimiento; problemas para regular la temperatura corporal; cambios en la manera en la que los ojos se adaptan de la luz a la oscuridad y aumento de la frecuencia cardíaca en reposo.

La **radiculoplexopatía** afecta los nervios de los muslos, las caderas, los glúteos o las piernas. También conocida como *amiotrofia diabética*, *neuropatía femoral* o *neuropatía proximal*, esta afección es más frecuente en personas con diabetes tipo 2 y adultos mayores (ancianos). Los síntomas suelen presentarse en un lado del cuerpo (unilateral), aunque, en algunos casos, pueden extenderse al otro lado (bilateral). Los síntomas más comunes son dolor intenso y repentino en la cadera, muslo o glúteos; atrofia o debilitamiento de los músculos del muslo; hinchazón abdominal y adelgazamiento

La **mononeuropatía** o *neuropatía focal* implica la lesión de un nervio específico, generalmente del rostro, del torso o de las piernas. Suele manifestarse repentinamente, presentándose con mayor frecuencia en los adultos mayores. A pesar de que la mononeuropatía puede causar dolor intenso, por lo general, no provoca problemas a largo plazo. Los síntomas suelen disminuir y desaparecer por sí solos en un período que puede ir de unas semanas a algunos meses. Los signos y síntomas dependen del nervio afectado: dificultad para enfocar los ojos, visión doble y dolor detrás de un ojo; parálisis en un lado del rostro (parálisis facial); dolor en la tibia, pie, parte inferior de la espalda o pelvis, parte frontal del muslo, pecho o abdomen.

Sin embargo, en ocasiones la mononeuropatía se produce cuando se comprime un nervio. En concreto, el **síndrome del túnel carpiano** es el tipo más frecuente de neuropatía por compresión en personas con

diabetes, caracterizado por el entumecimiento u hormigueo en los dedos (principalmente en el pulgar, el índice, el dedo mayor y el dedo anular) o en toda la mano, y la sensación de debilidad en la mano manifestada por la tendencia a dejar caer objetos.

NEFROPATÍA DIABÉTICA

La nefropatía diabética o enfermedad renal diabética es una complicación muy frecuente de la diabetes, tanto de la DM1 como de la DM2, llegando a afectar hasta el 40% de los pacientes diabéticos. Implica la reducción de la capacidad de los riñones para eliminar los productos de desecho y los líquidos adicionales del cuerpo. Tras varios años, la afección acaba dañando el sistema de filtración glomerular renal, pudiendo desembocar en insuficiencia renal, potencialmente mortal.

Durante las primeras etapas de la nefropatía diabética suele ser asintomática, pero en las últimas etapas, los signos y síntomas incluyen hipertensión arterial, presencia de proteínas en la orina (proteinuria), hinchazón de los pies, los tobillos, las manos o los ojos, mayor necesidad de orinar (poliuria), confusión o dificultad para concentrarse, pérdida de apetito, náuseas y vómitos, picores persistentes y fatiga.

RETINOPATÍA DIABÉTICA

Es causada por el daño a los vasos sanguíneos de la retina. Al principio, la retinopatía diabética puede no tener síntomas o solo problemas leves de visión, pero a largo plazo, puede causar la pérdida parcial o completa de la visión. Puede afectar a cualquier persona con DM1 o DM2 y está directamente relacionada con la duración de la diabetes y la falta de control de los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c). A medida que la enfermedad avanza, algunos de los síntomas que pueden aparecer son la percepción de manchas o hebras oscuras que flotan en la vista (moscas volantes), visión borrosa o variable, percepción alterada de los colores, áreas oscuras o vacías de la visión. Por lo general, la retinopatía diabética afecta a ambos ojos.

La microangiopatía diabética en la retina muestra alteraciones específicas como son los microaneurismas, los exudados duros o blandos, las microhemorragias intrarretinianas, dilataciones venosas arrosariadas y anomalías microvasculares intrarretinianas. Todas estas alteraciones causan el cierre capilar con la consiguiente isquemia o extravasación del contenido intravascular al estroma provocando edema.

RIESGO CARDIOVASCULAR

Aunque es abundante la evidencia clínica que soporta la utilidad del tratamiento antidiabético en la prevención del riesgo cardiovascular, hasta el momento los datos a muy largo eran bastante escasos y poco sistemáticos. Con el objetivo de analizar los efectos a largo plazo (30 años) de la hiperglucemia y de la presión arterial, la diabetes y el tratamiento antihipertensivo sobre la incidencia de la enfermedad cardiovascular en pacientes con DM2, un reciente estudio (*Jansson, 2013*) procedió a recopilar la información disponible sobre un conjunto de 740 pacientes con DM2 sujetos a seguimiento clínico en un centro de atención primaria en Suecia, entre 1972 y 2001.

Los resultados obtenidos mostraron que durante el período de seguimiento, la incidencia acumulada de **enfermedad cardiovascular** aumentó significativamente en un 52% con el sexo masculino (riesgo relativo, $rr= 1,52$; $IC_{95\%} 1,25$ a $1,85$), en un 5% con la edad ($rr= 1,05$; $IC_{95\%} 1,04$ a $1,07$), en un 3% con el

año de aparición de diabetes ($rr= 1,03$; $IC_{95\%} 1,01$ a $1,05$), en un 4% con el índice de masa corporal, IMC ($rr= 1,04$; $IC_{95\%} 1,02$ a $1,07$), en un 4% con la presión arterial media ($rr= 1,04$; $IC_{95\%} 1,02$ a $1,05$) y en un 15% con el número de los eventos cardiovasculares anteriores ($rr= 1,15$; $IC_{95\%} 1,10$ a $1,21$), y disminuyó significativamente en un 64% con el tratamiento con sulfonilureas ($rr= 0,64$; $IC_{95\%} 0,49-0,84$), en un 57% con insulina ($rr= 0,57$; $IC_{95\%} 0,33$ a $0,98$) y en un 69% con los antagonistas de los canales de calcio ($rr= 0,69$; $IC_{95\%}: 0,48$ a $0,99$). La incidencia acumulada de **infarto de miocardio** aumentó significativamente con el sexo masculino, la edad, el IMC, la presión arterial media, el número de eventos anteriores de infarto de miocardio y el tratamiento diurético, y se redujo con el tratamiento con metformina. La incidencia acumulada de **accidente cerebrovascular** aumentó con la edad, el año de inicio de la diabetes, la presión arterial media y el número anterior de accidentes cerebrovasculares.

En particular, la **reducción de peso** en pacientes con DM2 y con sobrepeso u obesidad, fue estudiada (*Look AHEAD, 2013*) en un amplio grupo de 5.145 pacientes con estas características. Se les asignó aleatoriamente a una intervención intensiva de estilo de vida promoviendo la pérdida de peso mediante la reducción de la ingesta de calorías y aumentar la actividad física (grupo de intervención) o recibir apoyo y educación sobre la diabetes (grupo de control). La variable primaria utilizada para medir los resultados fue un parámetro compuesto por la tasa de mortalidad por causas cardiovasculares, infarto no fatal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por angina, todo ello durante un máximo de seguimiento de 13,5 años. Aunque el estudio fue detenido antes de tiempo (9,6 años), los resultados mostraron una pérdida de peso mayor en el grupo de intervención que en el grupo de control durante todo el estudio (8,6% frente a 0,7% en 1 año; 6,0% frente a 3,5% al final del estudio). Asimismo, la intervención intensiva también produjo una mayor reducción de la hemoglobina glucosilada y en otras variables metabólicas; sin embargo, la variable primaria, de **morbimortalidad cardiovascular, no fue significativamente diferente**: 1,83 y 1,92 eventos por 100 personas-año, respectivamente; con una reducción no significativa de la tasa de riesgo en el grupo de intervención del 5% ($RR= 0,95$; $CI_{95\%} 0,83$ a $1,09$; $p= 0,51$).

ANEMIA

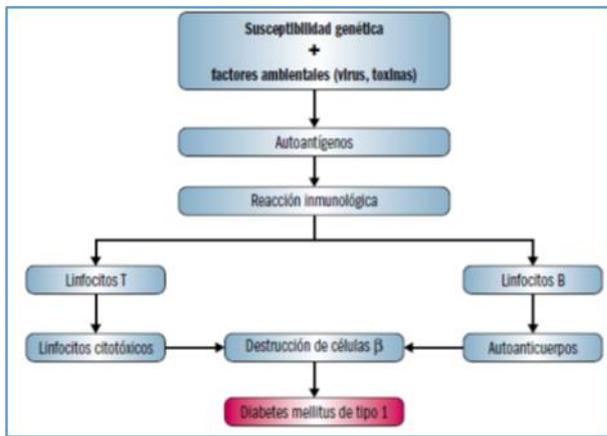
La DM2 duplica, al menos, el riesgo de anemia, aunque generalmente están presentes otros factores de riesgo modificables; la anemia se asocia con un mayor riesgo de muerte. Esta es la principal conclusión que se desprende de los datos procedentes de la Fase II del *Fremantle Diabetes Study* (FDS2; $n=1551$, edad media 65,7 años, 51,9% varones) y del *Busselton Diabetes Study* (BDS, $n=186$, edad media 70,2 años, 50,0% varones), junto con 186 participantes sin diabetes en el BDS participantes (*Gauci, 2017*). En cada muestra se determinó la prevalencia de anemia (hemoglobina $\leq 130g/L$ en varones y $\leq 120g/L$ en mujeres).

Los resultados mostraron que la prevalencia basal de anemia era del 11,5% en los participantes de FDS2, el 17,8% en los del SDB y el 5,4% en los participantes sin diabetes del SDB. En FDS2, el 91,6% de los pacientes tenían al menos otro factor de riesgo (vitamina B12 sérica $<140pmol/L$, ferritina sérica $<30\mu g/L$ o saturación de transferrina $<20\%$, testosterona sérica $<10nmol/L$ en varones, terapia con glitazona, tasa de filtración glomerular estimada, eGFR, $<60mL/min 1,73m^2$, malignidad, hemoglobinopatía). Durante la fase seguimiento del FDS2 – una media de $4,3\pm 1,2$ años – murieron más pacientes anémicos que no anémicos (28,7 vs 8,0%; $P<0,001$). Después del ajuste para otros predictores independientes (edad, sexo masculino, raza, estado civil, tabaquismo, eGFR), la anemia se asoció con un aumento de 57% en la mortalidad ($p=0,015$).

ETIOPATOGENIA

La mayoría de los casos de DM1 tienen un origen **autoinmune**², lo que da lugar a la destrucción selectiva de las células β pancreáticas (productoras de insulina). En su etiología se entremezclan factores genéticos y ambientales (Figura 4). La susceptibilidad genética predispone a la aparición de la DM1, fundamentalmente a través del *sistema mayor de histocompatibilidad* (HLA), existiendo HLA de riesgo (predisponentes) y HLA protectores. Sobre dicha predisposición genética, actúan desencadenantes ambientales, no del todo conocidos.

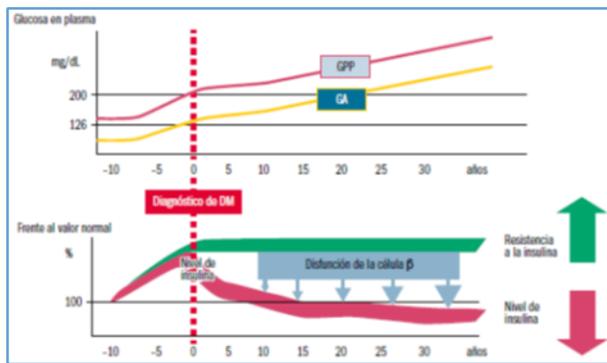
Se han barajado diversas teorías, como algunas infecciones víricas (enterovirus, rubeola, Coxsackie, citomegalovirus), factores dietéticos (déficit de vitamina D, proteínas de leche de vaca, nitritos, etc.) y otros diversos (toxinas como el aloxano, factores psicosociales, geográficos, factores ante- y perinatales, etc.). La autoinmunidad origina una producción de *autoanticuerpos* contra antígenos de las células



β pancreáticas, que se pueden identificar en sangre y ayudan en el diagnóstico del tipo de diabetes (anticuerpos anti-islole o ICA, antidecarboxilasa del ácido glutámico o GAD, anti-proteína tirosina fosfatasa o IA2 y anti-insulina). Los pacientes con DM1 también tienen más riesgo de desarrollo de otras enfermedades autoinmunes (Hashimoto, Graves-Basedow, Addison, enfermedad celiaca, vitíligo, etc.).

Figura 4. Etiopatogenia de la diabetes mellitus de tipo 1 (DM1).

La DM2 está relacionada con la **resistencia a la insulina** (RI), pero se requiere adicionalmente de un **deterioro de la función de la célula β pancreática**. Para vencer la RI, la célula β inicia un proceso que termina en el aumento de la masa celular, produciendo mayor cantidad de insulina (hiperinsulinismo), que inicialmente logra compensar la RI y mantener los niveles de glucemia normales. Sin embargo, con el tiempo, la célula β pierde su capacidad para mantener la hiperinsulinemia compensatoria, produciéndose un déficit relativo de insulina con respecto a la RI. Aparece finalmente la hiperglucemia,



inicialmente en los estados posprandiales (tras las comidas) y luego en ayunas, a partir de lo cual se establece habitualmente el diagnóstico de DM2. El proceso de déficit de insulina se asocia con una predisposición genética, de tal manera que no todos los individuos desarrollarán DM2, a pesar de presentar RI.

Figura 5. Etiopatogenia de la diabetes mellitus de tipo 2. GA: glucosa en ayunas; GPP: glucosa posprandial.

² El resto de los casos se deben a la destrucción del páncreas o de las células β de los islotes de Langerhans pancreáticos, por motivos de origen traumático, quirúrgico o por otros.

La **persistencia de la hiperglucemia** es la responsable principal de las complicaciones más comunes de la diabetes a largo plazo: retinopatía, nefropatía y neuropatía, debido fundamentalmente a que las algunas de las proteínas presentes en la sangre y en el interior de las células sufren un proceso de **glucosilación**³; es decir, la progresiva incorporación de moléculas de glucosa sobre diferentes proteínas. Esta glucosilación altera las características físicas y químicas de dichas proteínas y, en definitiva, su actividad biológica. La consecuencia es el deterioro acumulado de algunas funciones fisiológicas, especialmente relacionadas con el mantenimiento de la homeostasis interna y con los vasos sanguíneos, muy especialmente los de pequeño calibre y en particular los capilares; de hecho, de ahí derivan la buena parte de las complicaciones a largo plazo de la DM.

Adicionalmente, un estado de hiperglucemia prolongado conduce a la activación y/o sobreutilización de vías metabólicas alternativas para la glucólisis que dan lugar a metabolitos que acaban por acumularse provocando diversas alteraciones; éste es el caso de la neuropatía diabética, asociada a un deterioro de la capa mielínica de las conducciones nerviosas periféricas.

Por todo lo anterior, se considera que el nivel de glucosilación de la hemoglobina, es decir, la proporción de **hemoglobina glucosilada** (HbA_{1c}) se considera el mejor marcador biológico de los riesgos crónicos asociados a la diabetes y, de hecho, hay datos robustos que demuestran que la disminución del porcentaje de hemoglobina glucosilada mejora el pronóstico de los pacientes diabéticos y disminuye el riesgo a sufrir enfermedades micro y macrovasculares.

TRATAMIENTO

OBJETIVOS GENERALES

Teniendo en cuenta todo lo anterior, el objetivo general del tratamiento de la diabetes mellitus consiste en la consecución de un buen control metabólico de la glucemia, con el fin de evitar o retrasar la aparición de las complicaciones agudas y crónicas, tanto en pacientes con DM1 como con DM2. No obstante, si el control estricto de la glucemia se realiza en pacientes con una diabetes muy evolucionada, con complicaciones avanzadas o con patologías asociadas graves, no solo no se consigue una mayor prevención cardiovascular, sino que la mortalidad puede incluso aumentar.

Por consiguiente, el primer objetivo de la terapia antidiabética es alcanzar y mantener las cifras estables de glucemia tan próximas como sea posible al rango de los no diabéticos. Asimismo, el control de la presión arterial y de la lipemia son factores fundamentales en la reducción del riesgo cardiovascular, hasta el punto de que pequeños logros en estos objetivos tienen una repercusión importante en la morbilidad y mortalidad cardiovascular. En cualquier caso el principal marcador biológico que permite establecer una relación con la evolución de la enfermedad es la tasa (%) de **hemoglobina glucosilada** o **hemoglobina A1c (HbA_{1c})**. En este sentido, las recomendaciones terapéuticas actuales definen los siguientes objetivos:

- Conseguir un valor de HbA_{1c} **inferior al 7%** ha demostrado reducir las complicaciones microvasculares de la diabetes. Además, es importante conseguir este objetivo lo más rápidamente

³ Es muy frecuente encontrar el término “glicosilación”, en lugar de “glucosilación”, aunque en español el término más adecuado

posible tras el diagnóstico de diabetes, puesto que también se asocia a una reducción a largo plazo de eventos macrovasculares; es decir, un buen control precoz de la glucemia tiene efectos años después (“memoria metabólica”).

- Se puede establecer un objetivo más ambicioso (**HbA_{1c} < 6,5%**) para determinados pacientes, si se puede conseguir sin provocar hipoglucemias significativas u otros efectos adversos del tratamiento. Los pacientes más apropiados serían aquellos con una duración corta de la enfermedad, edad menor de 70 años, ausencia de complicaciones microvasculares significativas, larga expectativa de vida y sin enfermedad cardiovascular significativa.
- Por otra parte, también hay pacientes en los que se deberían establecer objetivos menos ambiciosos (**HbA_{1c} < 7,5%**), particularmente aquellos con historia de hipoglucemias graves, expectativa de vida limitada, complicaciones micro- o macrovasculares avanzadas, comorbilidad importante, y aquellos con una larga duración de su diabetes en los que es difícil alcanzar el objetivo general a pesar de una adecuada educación diabético lógica, un adecuado programa de monitorización glucémica y el uso de dosis eficaces de múltiples antidiabéticos, incluyendo la insulina.

No puede olvidarse que la hiperglucemia es un factor de riesgo cardiovascular más en el paciente con diabetes, y que existen otros factores de riesgo asociados, como dislipemia, hipertensión, obesidad o tabaquismo. Estos condicionan en gran parte la posible aparición de complicaciones y la supervivencia del paciente. Por ello, se recomienda explícitamente el control de estos factores complementarios de riesgo, ya que esta aproximación terapéutica ha demostrado ser muy eficaz. En particular, la importancia del control del peso corporal en los pacientes con diabetes de tipo 2 o con síndrome metabólico está siendo cada vez más resaltada (*Garber, 2012*), por los efectos deletéreos que produce la obesidad y el sobrepeso sobre el propio control metabólico y las complicaciones cardiovasculares.

TIPOS DE TRATAMIENTOS Y CRITERIOS DE SELECCIÓN

DIABETES MELLITUS DE TIPO 1 (DM1)

Existen alternativas terapéuticas con más o menos futuro para el tratamiento del paciente con DM1 (trasplante pancreático, trasplante de islotes (TI), terapia celular, inmunomoduladores), pero en el momento actual la insulina es el único tratamiento para el paciente con DM1. Los tipos de insulina y sus presentaciones se muestran en la tabla 1.

La administración de insulina en el paciente con DM1 debería copiar lo que hace un páncreas sano; es decir, administrar una o dos dosis de insulina lenta (para suministrar una cantidad de insulina basal) y la administración de tantas dosis de **insulina rápida** como ingestas haga el paciente, para controlar los niveles de glucemia posingesta. Recordemos que el paciente con DM1 es por definición insulino deficiente y, por ello, lo habitual es tener que administrar insulina rápida cada vez que el paciente come. Esta pauta se conoce como **pauta bolobasal** o de dosis múltiples.

(atendiendo a su etimología) es el glucosilación.



Acción	Tipo	Tiempo de acción (h)*	Uso s.c.	Forma
Rápida	Lispro (Humalog®)	0,25/0,5-1,5/3-4/4-6	· Preprandial (10 min) · De-co-me-ce c/2-4 h	· Viales 100 UI/mL
	Aspart (NovoRapid®)			· Plumas 100 UI/mL
	Glulisina (Apidra®)			· Vial bomba
Corta	Regular (Actrapid® o Humulina regular®)	0,5-1/2-3/4-6/6-8	· Preprandial (30 min) · De-co-me o ce c/4-6 h	Ídem
Intermedia	NPH (Humalog NPL®, Insulatard®)	2-4/6-10/10-16/14-18	De y me o ce o al acostarse c/8-12 h	· Viales 100 UI/mL
	NPH + regular (Mixtard 30 FlexPen®)			· Plumas 100 UI/mL
Bifásicas	NPH + lispro (Humalog Mix KwikPen® 25-50)	Según proporción	De-co-me o ce c/8-12 h	· Viales 100 UI/mL
	NPH + aspart (NovoMix Flexpen® 30-50-70)			· Plumas 100 UI/mL
	NPH + aspart (NovoMix Flexpen® 30-50-70)			· Plumas 100 UI/mL
Análogos prolongados	Glargina (Lantus®)	Inicio 2 h	20-24 h	Viales y plumas (100 UI/mL)
	Detemir (Levemir®)	Inicio 1-1,5 h	6-24 h (según dosis)	Plumas 100 UI/mL

c/: cada; ce: cena; co: comida; de: desayuno; me: merienda
* Los números expresan, por este orden: el inicio de la acción/la acción máxima/la duración de la acción/el final de la acción

Tabla 1. Tipos de insulina

Por su duración de 24 horas en muchos pacientes y por la menor tasa de hipoglucemias, sobre todo nocturnas, se suele utilizar la **insulina glargina** como insulina lenta o basal, aunque también puede utilizarse la **insulina detemir** (se puede utilizar en dosis única, pero se necesitan frecuentemente 2 dosis al día) o **insulina NPH** (2-3

dosis al día). En cuanto a la insulina rápida, se administra antes de cada una de las ingestas. Por regla general, antes del desayuno, de la comida y de la cena. Para ello, podemos utilizar cualquiera de los análogos de **insulina rápida** (lispro, aspart, glulisina) o incluso **insulina regular**.

La dosis de insulina lenta o insulina basal se titula en función de los niveles plasmáticos de glucemia **en ayunas**. La dosis de insulina rápida se decide fundamentalmente en función de la glucemia preprandial y de la ingesta de carbohidratos de la comida correspondiente. Sin embargo, para confirmar si la elección de la dosis ha sido correcta habrá que medir regularmente la glucemia posprandial. También influye la realización de ejercicio previo o la administración posterior de insulina.

Por otra parte, para el correcto ajuste de la dosis de insulina es imprescindible medir el nivel en sangre de la glucosa, por lo que lo habitual es medir a diario la glucemia en ayunas, antes de comer, antes de cenar y al acostarse. Ocasionalmente (según la edad, el control glucémico, etc.), también se solicita la medición de la glucemia posprandial (2 horas después de terminar de desayunar, comer y cenar). También es importante entrenar al paciente en el recuento de raciones de carbohidratos, principio inmediato fundamental en las oscilaciones de los niveles de la glucosa plasmática.

La dosis a administrar varía según los pacientes, y puede oscilar de 0,5 a 1 U/kg de peso. De esta dosis total, generalmente el 40-50% se administra como insulina basal, y el resto como insulina prandial o rápida. La elección de la pauta depende del estilo de vida y de las preferencias del paciente. En general, se prefiere la administración de los **análogos de insulina de acción rápida y de acción prolongada**, sin pico, por ser más fisiológicos que las insulinas regular y NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*).

En el tratamiento de la DM1 lo más usual es inyectar el análogo de insulina basal antes de la cena o al acostarse y modificar la dosis dependiendo del nivel de glucemia antes del desayuno y de madrugada. Cuando se utiliza insulina glargina en la cena o antes de acostarse, no es infrecuente (20%) observar un incremento de la glucemia a partir de media tarde, coincidiendo con una disminución de su acción. Lo más recomendable es administrar una dosis baja de análogo rápido a media tarde junto con una porción de carbohidratos. Otra alternativa puede ser recomendar que el paciente practique ejercicio a esas horas. Cuando se administra insulina detemir como insulina basal en la DM1, suelen ser necesarias dos dosis. Solo cuando se ponen más de 0,4 U/kg/día de detemir, la duración de acción se prolonga a más de 20 horas, siendo posible usar una sola dosis en algunos casos.

Con estas pautas de insulina, no es recomendable tomar colación de carbohidratos ni a media mañana ni a media tarde, a menos que el paciente haga ejercicio o se ponga una dosis adicional de análogo rápido. Como el uso de los análogos prolongados de insulina no está autorizado en el embarazo, hay que utilizar insulina NPH como insulina basal (2-3 dosis al día), aunque existen series publicadas de pacientes que han utilizado durante el embarazo insulina glargina y detemir, sin encontrar aumento de malformaciones ni otros problemas asociados.

Cuando no se consiguen los objetivos de buen control glucémico con la pauta de múltiples dosis de insulina o en otras circunstancias (hipoglucemias graves recurrentes), se puede plantear la utilización de **infusores subcutáneos continuos de insulina (ISCI) o bombas de insulina**. Es considerada la forma más fisiológica de insulino terapia, pero precisa de una educación diabetológica avanzada y es un tratamiento caro. Son sistemas que se componen de una bomba portátil que infunde insulina rápida y de un equipo de infusión que termina en una cánula flexible insertada en el tejido celular subcutáneo (generalmente, en el abdomen) con ayuda de una aguja de inserción. El equipo de infusión se cambia cada 3-4 días. El análogo de insulina rápida se infunde de forma basal (a ritmos variables) y se administran bolos preprandiales antes de cada ingesta (o como corrección en caso de hiperglucemias posprandiales).

Hay datos clínicos contrastados que muestran que en los pacientes con diabetes de tipo 1, la utilización de bombas de insulina se ha asociado con una menor mortalidad cardiovascular que el tratamiento convencional con inyecciones múltiples de insulina. En este sentido, el Registro Nacional Sueco de Diabetes ha llevado a cabo un estudio en el que incluyó a 18.168 personas con diabetes tipo 1, de las que 2.441 estaban utilizando bombas de insulina y las restantes 15.727 utilizaban múltiples inyecciones diarias de insulina (Steineck, 2015). Se realizó un seguimiento clínico de 6,8 años, totalizando 114.135 personas-año. Con los pacientes que utilizaron múltiples inyecciones diarias como referencia, las tasas de riesgo ajustadas para el tratamiento con bomba de insulina fueron significativamente más bajas: 0,55 (IC_{95%} 0,36 a 0,83) para la enfermedad coronaria mortal; 0,58 (IC_{95%} 0,40 a 0,85) para la enfermedad cardiovascular mortal (incluyendo tanto enfermedad coronaria como accidente cerebrovascular) y 0,73 (IC_{95%} 0,58 a 0,92) para todas las causas de mortalidad. Las diferencias absolutas fueron de 3,0 eventos de enfermedad coronaria fatal por 1000 años-persona, de 3,3 para la enfermedad cardiovascular mortal y de 5,7 para todas las causas de mortalidad.

Sin embargo, a pesar de su clara indicación en casos bien seleccionados, el tratamiento con ISCI también tienen sus inconvenientes. Además de su elevado coste (en relación al del tratamiento convencional de inyecciones subcutáneas), las bombas de insulina se asocian a infecciones, inflamación y lipohipertrofia de la zona de inserción del catéter. La interrupción de la infusión durante más de una hora puede provocar hiperglucemia y cetosis, aunque en los modelos actuales esto es menos frecuente. Tienen una relativamente alta tasa de abandono (hasta un 30% de los pacientes), debido fundamentalmente a su incomodidad para dormir, realizar ejercicio físico, aseo personal o mantenimiento de relaciones sexuales, entre otros motivos.

DIABETES MELLITUS DE TIPO 2 (DM2)

El objetivo del tratamiento farmacológico de la DM2 es conseguir un control metabólico optimizado con la máxima seguridad posible, debiéndose plantear como objetivo más ambicioso el de una HbA_{1c} < 6,5% en las primeras fases de la enfermedad y el más pragmático del <7,5% en fases más avanzadas o con riesgo de hipoglucemias.

A pesar de todo, se estima que más del 40% de los pacientes con DM2 no alcanzan los objetivos terapéuticos previstos, por lo que es necesario disponer del mayor número posible de estrategias farmacológicas capaces de facilitar la consecución de dichos objetivos. En este sentido, las opciones actualmente disponibles para tratar la DM2 consisten en:

- **Aporte exógeno de insulina o de análogos insulínicos.**
- **Aumento de la sensibilidad a la insulina endógena:**
 - **Biguanidas:** metformina.
 - **Activadores del receptor hormonal nuclear PPAR γ** (*receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas*). *Tiazolidindionas:* pioglitazona, rosiglitazona.
- **Aumento de la secreción/liberación de insulina endógena:**
 - *Sulfonilureas:* glibenclamida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, glisentida.
 - *Metiglinidas y análogos:* nateglinida, repaglinida.
 - *Incretinomiméticos*
 - *Agonistas del receptor de GLP-1 (Glucagon-like peptide 1; péptido 1 similar al glucagón), ArGLP-1:* albiglutida, dulaglutida, exenatida, liraglutida, lixisenatida.
 - *Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 (iDPP-4):* linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina.
- **Inhibición de la reabsorción tubular renal de glucosa:**
 - *Inhibidores del SGLT2 (cotransportador de sodio y glucosa):* canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina.
- **Reducción de la absorción digestiva de glucosa:**
 - *Inhibidores de las α -glucosidasas:* acarbosa, miglitol.
 - *Fibra vegetal y derivados:* goma guar, etc.

La **metformina** es una biguanida que se utiliza desde hace más de 40 años en Europa. Incrementa la actividad de la enzima proteincinasa activada por el monofosfato de adenosina (AMP), inhibe la glucólisis aeróbica en el músculo esquelético y favorece la glucólisis anaeróbica; por lo tanto, incrementa el consumo de glucosa en el músculo y, a nivel hepático, inhibe la gluconeogénesis. La actividad clínica principal de la metformina es reducir la resistencia hepática a la insulina y, por consiguiente, la gluconeogénesis y la producción de glucosa.

La metformina no incrementa la secreción de insulina, ni produce hipoglucemia. Disminuye levemente la absorción intestinal de glucosa, y puede favorecer la pérdida de peso. En tratamientos a largo plazo, sobre todo en pacientes con hiperglucemia importante, provoca una reducción del 10 al 20% en los niveles de triglicéridos, ya que disminuye la síntesis hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), y se ha comunicado una ligera disminución en los niveles de colesterol total y una pequeña elevación en las cifras de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) (5-10%). También se ha descrito una mayor actividad fibrinolítica y pequeñas reducciones en las concentraciones

plasmáticas del factor inhibidor de la activación del plasminógeno de tipo I, así como efectos beneficiosos sobre el endotelio vascular y algunos parámetros cardiovasculares.

La principal limitación de uso de la metformina es la insuficiencia renal. De hecho, se recomienda disminuir la dosis a la mitad cuando el filtrado baja de 45 mL/min y suspender el tratamiento cuando baja de 30 mL/min.

La *acidosis láctica* es una complicación metabólica que, aunque rara, es grave y lleva asociada una elevada tasa de mortalidad si no se aplica el tratamiento inmediato, todo lo cual parece deberse a la acumulación de metformina. Básicamente, la acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia, eventualmente seguidos por coma. Aunque la mayoría de casos de acidosis láctica notificados en pacientes tratados con metformina se han producido en pacientes diabéticos con insuficiencia renal grave.

Un reciente estudio (*Lazarus, 2018*) ha cuantificado la asociación entre el uso de metformina y la hospitalización con acidosis en todo el rango de la tasa de filtración glomerular estimada (eTFG; *estimated glomerular filtration rate, eGFR*). La cohorte seleccionada de pacientes consistió en 75.413 pacientes (media de edad de 60 años, 51% mujeres), con evaluación dependiente del tiempo de la etapa de eTFG desde enero de 2004 hasta enero de 2017; los resultados se replicaron en 67.578 usuarios nuevos de metformina y 14.439 nuevos usuarios de sulfonilureas de 2010 a 2015. En total, se registraron 2.335 hospitalizaciones por acidosis en una mediana de seguimiento de 5,7 años (2,5-9,9). En comparación con el tratamiento alternativo de la diabetes, el uso de metformina no se asoció con la incidencia global de acidosis (tasa ajustada de riesgo HR=0,98; IC_{95%} 0,89 a 1,08) ni en pacientes con eTFG de 45 a 59 ml/min/1,73 m² (HR=1,16; IC_{95%} 0,95 a 1,41) y eTFG 30 a 44 ml/min/1,73 m² (HR=1,09; IC_{95%} 0,83 a 1,44). En cambio, sí se asoció con un mayor riesgo de acidosis a la eTFG inferior a 30 ml/min/1,73 m² (HR= 2,07; IC_{95%} 1,33 a 3,22). Los resultados fueron consistentes cuando los nuevos usuarios de metformina se compararon con los nuevos usuarios de sulfonilurea (HR=0,77 para eTFG 30-44 ml/min/1,73 m²; IC_{95%} 0,29 a 2,05).

El uso prolongado de metformina se ha asociado con un leve incremento del riesgo de padecer la **enfermedad de Alzheimer**; por el contrario, tal riesgo no parece existir con otros antidiabéticos, como las sulfonilureas, las tiazolidinodionas o la insulina, según se desprende de un amplio estudio epidemiológico de tipo caso-control realizado a partir de la *General Practice Research Database (GPRD)*, del Reino Unido (*Imfeld, 2012*). A partir dicha base de datos, se identificaron 7.086 personas mayores de 65 años con un diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer entre los años 1998 y 2008, junto con el mismo número de controles sin la enfermedad. Los resultados mostraron que, en comparación con los no usuarios a largo plazo, los usuarios de 60 o más prescripciones de metformina presentaron un aumento del 71% en el riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer (OR ajustada= 1,71; IC_{95%} 1,12 a 2,60), aunque no se observó ninguna tendencia coherente con el aumento de número de prescripciones. Por su parte, el uso prolongado de otros antidiabéticos, como las sulfonilureas (OR= 1,01; IC_{95%} 0,72 a 1,42), las tiazolidindionas (OR= 0,87; IC_{95%} 0,31 a 2,40) o la insulina (OR= 1,01; IC_{95%} 0,58 a 1,73), no se relacionó con un incremento estadísticamente significativo del riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer.

Las **glitazonas** o **tiazolidinedionas** son agentes sensibilizadores de la insulina que actúan como ligandos para el receptor activado por proliferación de peroxisomas γ a nivel nuclear (PPAR γ), que incrementan la utilización de glucosa por el músculo y disminuyen la liberación hepática de glucosa. La primera

glitazona utilizada clínicamente fue la **troglitazona**, que fue retirada del mercado rápidamente por hepatotoxicidad. Posteriormente se han utilizado la **rosiglitazona** y la **pioglitazona** con escasos informes en cuanto a afectación hepática, pero con incremento de trastornos cardiovasculares en pacientes con DM2 que han utilizado la rosiglitazona, por lo cual hoy en día esta retirada en Europa. En nuestro país, por tanto, solo contamos con la pioglitazona. Su utilización es escasa porque los pacientes tratados con pioglitazona suelen experimentar aumento de peso (aunque a expensas de grasa subcutánea), edemas, anemia dilucional y aumento del riesgo de fractura ósea en mujeres posmenopáusicas. Aunque se pueden utilizar en la insuficiencia renal avanzada, están contraindicadas en la insuficiencia cardíaca.

Las **sulfonilureas** actúan como secretagogos de insulina, estimulando la liberación de esta hormona por las células β ; de aquí que entre sus efectos adversos más frecuentes se encuentren las hipoglucemias, que, dependiendo del tipo de sulfonilurea empleada, pueden llegar a ser graves. Existen las sulfonilureas de primera generación: tolbutamida, tolazamida y clorpropamida, entre otras, que se utilizaban a mediados del siglo XX (ya abandonadas). Después se incorporan las sulfonilureas de segunda generación, con mayor potencia y mejores resultados farmacocinéticos, como la glibenclamida, la gliburida, la glicazida y la glipizida, y la llamada *de* tercera generación glimepirida.

Durante muchos años estos medicamentos se consideraron como fármacos de primera línea en el tratamiento de la DM2, pero en la actualidad se prefiere dejar a las sulfonilureas como fármacos de segunda o tercera línea o para los pacientes que no toleran la metformina. Están contraindicadas en la insuficiencia renal (filtrado <30 mL/min).

Las **meglitinidas** o **glinidas** son secretagogos insulínico de acción rápida, que se han venido empleando en el manejo de la DM2 para evitar principalmente la hiperglucemia posprandial. La **repaglinida** tiene una acción hipoglucemiante superior a la **nateglinida** y es la que se utiliza en nuestro entorno. La posibilidad de hipoglucemias con estos fármacos es mucho menor que con las sulfonilureas, ya que tienen una semivida de eliminación más corta y además se eliminan por vía hepatobiliares, lo que permite su utilización en pacientes con insuficiencia renal.

Las **incretinas** forman parte de un sistema endógeno implicado en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa; son liberadas en el intestino de forma continua a lo largo del día, siendo incrementados sus niveles fisiológicamente en respuesta a la presencia de comida. Las principales incretinas son el *péptido similar al glucagón* (GLP-1) y el *polipéptido inhibitorio gástrico* o *péptido insulínotropico dependiente de glucosa* (GIP).

Cuando la glucemia es normal o está por encima de los valores fisiológicos, GLP-1 y GIP provocan un incremento de la síntesis y liberación de insulina por parte de las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas; en este sentido, se las considera responsables del 50-70% de la insulina liberada tras las comidas. Adicionalmente, el GLP-1 reduce la secreción de glucagón – la principal hormona hiperglucemiante – por las células alfa pancreáticas. La combinación del incremento de los niveles de insulina con la reducción de los de glucagón conduce a una disminución de la producción hepática de glucosa, lo cual se traduce en una reducción efectiva de la glucemia. Por el contrario, cuando el estado existente es de hipoglucemia, no se produce ninguna estimulación de la liberación de insulina ni supresión de la de glucagón, por lo que no se bloquea la respuesta de este último para contrarrestar fisiológicamente la hipoglucemia. Sin embargo, la actividad de estas incretinas está limitada fisiológicamente por el enzima *dipeptidilpeptidasa 4* (DPP-4), que las hidroliza de forma muy rápida tras su liberación (1,5-5 minutos).

Se han desarrollado fármacos que recuperan los niveles plasmáticos y la acción de GLP-1; es decir, son **medicamentos con efecto incretina (incretinomiméticos)**. Se pueden clasificar en 2 grupos: los **inhibidores de la enzima degradadora de GLP (iDPP4)** y los **incretinomiméticos resistentes a la degradación por la enzima DPP4 (arGLP-1)**. Hasta el momento, se han comercializado en nuestro país 4 fármacos correspondientes al grupo de los iDPP4: sitagliptina, vidagliptina, saxagliptina y linagliptina, que, administrados por vía oral, incrementan la secreción de insulina e inhiben la secreción de glucagón para aumentar los niveles de GLP-1 y GIP. Los fármacos pertenecientes a los arGLP-1 actualmente comercializados en España son albiglutida, dulaglutida, exenatida, liraglutida y lixisenatida.

Con el fin de comparar las eficacias de los inhibidores de SGLT-2 con los agonistas de GLP-1 e inhibidores de DPP-4 sobre la mortalidad y las variables cardiovasculares, se ha realizado metanálisis de red con 236 ensayos clínicos aleatorizados que incluían 176.310 participantes con diabetes tipo 2 y un seguimiento de al menos 12 semanas, comparando los diferentes tratamientos entre sí o el placebo o ningún tratamiento (*Zheng, 2018*). Como variable primaria del estudio, se determinó la tasa de mortalidad por todas las causas; como variables secundarias se estudiaron la mortalidad cardiovascular (CV), la incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca (IC), de infarto de miocardio (IM) y de angina inestable y accidente cerebrovascular; como variable de seguridad se determinaron los eventos adversos e hipoglucemia. En total, se incluyeron en el metanálisis.

Los resultados mostraron que los inhibidores de SGLT-2 (diferencia de riesgo absoluta, DR= -1,0%; cociente de riesgos instantáneos, HR=0,80; IC_{95%} 0,71 a 0,89) y los agonistas de GLP-1 (DR=-0,6%; CRI=0,88; IC_{95%} 0,81 a 0,94) fueron asociados con una mortalidad por todas las causas significativamente menor que los grupos de control. Los inhibidores de SGLT-2 (DR= -0,9%; HR=0,78; IC_{95%} 0,68 a 0,90) y agonistas de GLP-1 (RD= -0,5%; HR=0,86; IC_{95%} 0,77 a 0,96) se asociaron con una mortalidad menor que los inhibidores de DPP-4. Estos últimos no se asociaron significativamente con una menor mortalidad por cualquier causa (RD= 0,1%; HR=, 1,02; IC_{95%} 0,94 a 1,11) que los grupos de control. Los inhibidores de SGLT-2 (RD= -0,8%; HR=0,79; IC_{95%} 0,69 a 0,91) y agonistas de GLP-1 (RD= -0,5%; HR=0,85; IC_{95%} 0,77 a 0,94) se asociaron significativamente con una menor mortalidad CV que los grupos de control. Los inhibidores de SGLT-2 se asociaron significativamente con tasas más bajas de eventos de insuficiencia cardíaca (RD= -1,1%; HR=0,62; IC_{95%} 0,54 a 0,72) e IM (RD= -0,6%; HR=0,86; IC_{95%} 0,77 a 0,97) que los grupos de control. Los agonistas de GLP-1 se asociaron con un mayor riesgo de eventos adversos que llevaron a la retirada del paciente del ensayo que los inhibidores de SGLT-2 (RD=5,8%; HR=1,80; IC_{95%} 1,44 a 2,25) e inhibidores DPP-4 (DR=3,1%; HR=1,93; IC_{95%} 1,59 a 2,35).

En definitiva, según este metanálisis, el uso de inhibidores de inhibidores del co-transportador de sodio-glucosa (SGLT-2) o de agonistas del péptido 1 análogo al glucagón GLP-1 (GLP-1) se asoció con una menor mortalidad que el de los inhibidores de dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4), el placebo o ningún tratamiento. De hecho el uso de inhibidores de DPP-4 no se asoció con una menor mortalidad que el placebo o ningún tratamiento

Actualmente se están ensayando fármacos diseñados para ejercer un efecto agonista combinada y equilibrado sobre el receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) y el receptor de glucagón, con el objetivo de facilitar el control glucémico y la reducción de peso, en pacientes con diabetes tipo 2 que presenten sobrepeso u obesidad (la gran mayoría). Los resultados obtenidos hasta ahora (*Ambery, 2018*) indican una notable reducción (en torno al 33%) del área bajo la curva de la glucosa durante las primeras cuatro horas (AUC₀₋₄), así como una significativa reducción del peso corporal.

La **canagliflozina**, la **dapagliflozina** y la **empagliflozina** son miembros del grupo más modernos de agentes antidiabéticos. Actúan potenciando la eliminación de glucosa por vía renal, bloqueando el proceso de reabsorción tubular activa de la glucosa filtrada procedente de la sangre, impidiendo que retorne de nuevo a la sangre, mediante un mecanismo basado en el **bloqueo del co-transportador de glucosa y sodio de tipo 2 (SGLT-2; Sodium Glucose co-transporter type 2)**. Este co-transportador está presente, en una u otra variante (SGLT-1 o SGLT-2) en casi todos los tejidos, aunque la variante implicada más activamente en la absorción intestinal de glucosa en el intestino el SGLT-1, mientras que a nivel renal es el SGLT-2; en este sentido, la empagliflozina es unas 5.000 veces más activo sobre SGLT-2 que sobre SGLT-1 y la canagliflozina lo es unas 330 (la dapagliflozina lo es 500 veces), lo que determina que la actividad se manifieste casi exclusivamente a nivel renal. No se ha observado que el tratamiento crónico con empagliflozina o canagliflozina produzca ninguna regulación al alza de SGLT-2.

La cantidad de glucosa eliminada con la orina en los pacientes tratados con este tipo de fármacos depende del nivel de glucemia y de la tasa de filtración glomerular (TFG) renal específicos de cada paciente, pero es independiente de la secreción de insulina y de la susceptibilidad tisular a ésta; por otro lado, tampoco altera la producción endógena fisiológica de glucosa en respuesta a la hipoglucemia. La excreción media de glucosa a través de la orina es de 70-85 (mediana de 78) g/día con dosis de 10 mg/24 h de empagliflozina, lo que corresponde a una restricción media calórica de alrededor de 280 kcal/día. En el caso de la canagliflozina, la excreción urinaria de glucosa es de 77 y 119 g/día, con dosis de 100 y 300 mg/24 h, respectivamente, correspondientes a una restricción calórica de 308 y 476 kcal/día.

La glucosuria producida por los *inhibidores de SGLT-2* induce una diuresis osmótica (debido al aumento de la concentración de glucosa en la orina, se produce una secreción de agua para reducir la presión osmótica de la orina) que, en término medio, implica un incremento de 300 a 500 ml/día de orina emitida. Esto va acompañado al inicio del tratamiento de un incremento transitorio (2-3 días) de la eliminación urinaria de sodio (aunque sin repercusión sobre la concentración sérica de sodio), así como de ácido úrico, aunque en este caso la reducción de los niveles plasmáticos de éste puede ser significativa, de hasta 2 mg/dl (aunque habitualmente, entre 0,3 y 0,9 mg/dl).

Un aspecto relevante es su beneficioso efecto sobre el peso, que no es debido tan solo al incremento de la diuresis sino también a una reducción calórica asociada a la pérdida de glucosa con la orina (250-500 kcal/día). Este efecto es particularmente útil en pacientes con DM2, frecuentemente con sobrepeso o incluso obesos; ese es, precisamente, un colectivo donde los análogos de GLP-1 (exenatida, etc.) tienen también un papel relevante y donde los inhibidores del SGLT-2 podrían competir cumplidamente. Aunque muy modesto, hay también un efecto hipotensor que, al menos, no complica el tratamiento de la hipertensión que se asocia a la DM2 – y a la hiperlipemia – en el síndrome metabólico.

Con las dosis autorizadas para estos medicamentos, la excreción de glucosa a través de la orina oscila entre 70 y 120 g/día, lo que incrementa obviamente el riesgo de crecimiento de microorganismos en la orina, particularmente de bacterias y de hongos; además, induce una diuresis osmótica con un incremento significativo de hasta 0,5 l/día de la orina miccionada. El problema de las infecciones genitourinarias no debería minusvalorarse, habida cuenta de que la mayoría de los pacientes con DM2 son personas maduras o ancianas, donde este tipo de infecciones no son infrecuentes y en las que las complicaciones de este tipo pueden llegar a ser bastante serias.

Es relevante la notificación de casos graves de cetoacidosis diabética ligados a canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina, que recomienda realizar la determinación de cuerpos cetónicos en los pacientes tratados con estos fármacos (AEMPS, 2015). Asimismo, el tratamiento con canagliflozina podría incrementar el riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores, sin que por el momento no pueda descartarse que dapagliflozina y empagliflozina también puedan asociarse a este riesgo. Por ello, se deberá considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con canagliflozina en aquellos pacientes que desarrollen complicaciones importantes en los pies y realizar una adecuada monitorización de los pacientes en tratamiento con cualquier SGLT-2 que presenten, entre otros, factores de riesgo para amputación, e insistirles en la importancia de un adecuado cuidado preventivo del pie diabético. No puede excluirse que este riesgo se asocie también al resto de medicamentos del grupo farmacológico (EMA, 2017)

Las **α -glucosidasas** son enzimas encargadas de la degradación de los carbohidratos hasta monosacáridos. Se encuentran ubicadas en las microvellosidades del epitelio del intestino delgado, y producen una ruptura de los disacáridos y carbohidratos complejos, lo que facilita su absorción.

Entre los principales medicamentos de este grupo se encuentran comercializados en España la **acarbosa**, y el **miglitol**, aunque la que más se ha investigado ha sido la acarbosa. Tiene un probado efecto en la reducción de los picos de hiperglucemia posprandial, aunque hay que comenzar a dosis bajas e ir aumentando lentamente para mejorar la tolerancia digestiva. Los principales efectos adversos encontrados son de tipo gastrointestinal, como las diarreas, el meteorismo y el dolor abdominal. En dosis altas se ha señalado hepatotoxicidad. Es un fármaco que no produce hipoglucemias ni se asocia a aumento del peso corporal. Las contraindicaciones serían en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, gastroparesia, filtrado glomerular menor de 30 mL/min e insuficiencia hepática.

El tratamiento se divide en varios escalones terapéuticos. En el **primer escalón** o, y si la hiperglucemia no es excesiva (HbA_{1c} : 6,5-8,5%), la **metformina** es el fármaco de elección. Sólo en casos de intolerancia o contraindicación se recomienda usar otros fármacos alternativos. Si se observa intolerancia, debe reducirse de nuevo a la dosis previa tolerada y reintentar el incremento con un lapso de tiempo mayor. Si la hiperglucemia es elevada ($HbA_{1c} > 8,5\%$), el tratamiento inicial debe realizarse de entrada con varios fármacos orales en combinación o bien iniciar el uso de insulina.

Como alternativas al tratamiento con metformina, en caso de contraindicación o intolerancia, se proponen las siguientes: iDPP4, glinidas, inhibidores SGLT2, sulfonilureas (gliclazida o glimepirida), glitazonas (pioglitazona), inhibidores de α -disacaridasas e incluso insulina basal. Si el control glucémico al inicio está muy descompensado ($HbA_{1c} > 9\%$), se justificaría empezar de entrada con terapia combinada (doble terapia).

Características	METFORMINA
Eficacia (HbA_{1c})	Alta
Riesgo de hipoglucemia	Bajo
Efecto sobre el peso	Neutro o Pérdida
Efectos adversos	Gastrointestinales Acidosis láctica
Coste	Bajo

Tabla 2. Primer escalón de la terapia de la DM2 (monoterapia)

El **segundo escalón** consiste en la adición de un segundo fármaco de acción sinérgica, para lo que se dispone de diversas opciones que deben individualizarse en función de las características de cada paciente. No es conveniente esperar más

de 3-6 meses con niveles de HbA_{1c} elevados. En general, se pretende que tengan un mecanismo de acción diferente y complementario. Se deben evaluar de forma especial los posibles efectos adversos y el coste para la selección del segundo agente asociado. Cualquiera de los fármacos orales asociados a metformina es posible que reduzca la HbA_{1c} alrededor del 1%. Si el paciente no responde, se debe investigar un posible incumplimiento terapéutico y si, a pesar de la adecuada adherencia, no se alcanzan los objetivos, sustituir o añadir otro agente con diferente mecanismo de acción.

Tabla 3. Segundo escalón de la terapia de la DM2 (terapia doble)

METFORMINA +						
Características	SULFONILUREAS (SU)	TIAZOLIDINDIONAS (TZD)	Inhibidores DPP-4 (iDPP-4)	Inhibidores SGLT2 (iSGLT2)	Agonistas del receptor de GLP-1 (arGLP-1)	INSULINA BASAL
Eficacia (HbA1C)	Alta	Alta	Intermedia	Intermedia	Alta	Muy alta
Riesgo de hipoglucemia	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alto
Efecto sobre el peso	Aumento	Aumento	Neutro	Pérdida	Pérdida	Aumento
Efectos adversos	Hipoglucemia	Edema Insuficiencia cardiaca	Infrecuentes	Genitourinarios Deshidratación	Gastrointestinales	Hipoglucemia
Coste	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Alto	Variable

Las guías de práctica clínica incorporan una sulfonilurea como terapia más validada y con mayor experiencia para la asociación inicial con metformina. La toma única (gliclazida) puede mejorar el cumplimiento terapéutico. Sin embargo, las sulfonilureas producen un incremento en el peso y aumentan el riesgo de hipoglucemias, especialmente la glibenclamida. La repaglinida es un secretagogo de acción rápida con un supuesto menor riesgo de hipoglucemias. Respecto a la pioglitazona, destacan los efectos secundarios como el aumento de peso, la aparición de edemas, anemia, fracturas e insuficiencia cardiaca en algunos grupos de pacientes, por lo que se han limitado mucho sus indicaciones.

El grupo de las incretinas –iDPP4 y arGLP-1 – y los inhibidores SGLT2 de la presentan como ventajas evidentes frente a las sulfonilureas y las glinidas el bajo riesgo de hipoglucemias y su neutralidad en el peso. Además, su potencia en cuanto a la reducción de la HbA_{1c} es similar a la de las sulfonilureas.

Los inhibidores de α -glucosidasas actúan enlenteciendo la absorción intestinal de los polisacáridos. Su acción es prandial y no aumentan el riesgo de hipoglucemias en combinación con metformina. Sin embargo, su eficacia en términos de disminución de HbA_{1c} es escasa y los efectos gastrointestinales intensos, aunque no graves.

El **tercer escalón** implica la introducción de insulina basal como opción preferente frente a la triple terapia oral, que se reservará sólo para los casos de resistencia a la insulinización; un **cuarto escalón** (la incorporación de un cuarto agente antidiabético) solo tiene, por el momento, la consideración de terapia experimental.

Tabla 4. Tercer escalón de la terapia de la DM2 (terapia triple)

COMBINACIONES POSIBLES	TRIPLES					
	METFORMINA + SULFONILUREAS (SU) +	TIAZOLIDINODIONAS (TZD) +	Inhibidores DPP-4 (iDPP-4) +	Inhibidores SGLT2 (iSGLT2) +	Agonistas del receptor de GLP-1 (arGLP-1) +	INSULINA BASAL +
SULFONILUREAS (SU)		+	+	+	+	+
TIAZOLIDINODIONAS (TZD)	+		+	+	+	+
Inhibidores DPP-4 (iDPP-4)	+	+				+
Inhibidores SGLT2 (iSGLT2)	+	+	+			+
Agonistas del receptor de GLP-1 (arGLP-1)	+	+				+
INSULINA	+	+	+	+	+	

En pacientes obesos con diabetes tipo 2 tratadas con sulfonilureas y metformina, la incorporación de un análogo de GLP-1 se asocia con una menor incidencia de eventos adversos cardiovasculares graves, en comparación con la adición de insulina como el tercer agente hipoglucemiante, según se desprende de los resultados de un estudio de cohorte retrospectivo ha analizado la incidencia de eventos cardiovasculares y la mortalidad en pacientes con diabetes tipo 2 que están bajo tratamiento con terapia dual de sulfonilurea más metformina, y que requerían para su adecuado control glucémico un tercer tratamiento, optando entre insulina o un análogo de GLP-1 (*Anyanwagu, 2016*). El estudio incluyó a pacientes que habían sido diagnosticados en 2003, siendo sometidos a una terapia dual; a partir de 2006 y hasta 2014 se les añadió un análogo de GLP-1 o insulina para mejorar el control, determinándose en dicho periodo los riesgos de eventos cardiovasculares adversos más relevantes (infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal) y la mortalidad por todas las causas. En total se incluyeron en el análisis estadístico a 1.584 pacientes suplementados con insulina y a 419 con un análogo de GLP-1, realizándose un seguimiento de 5 años (6.614 personas-año), con una media de edad de 53 años.

Los resultados mostraron el número de eventos cardiovasculares clínicamente relevantes fue de 231 con insulina, frente a 11 con el GLP-1; es decir, 44,5 vs. 7,7 eventos por 1000 años-persona (tasa de riesgo, HR= 0,27; IC_{95%} 0,14 a 0,53; p <0,0001). La insulina se asoció con un significativo aumento de peso en comparación con los análogos de GLP-1 (1,78 vs -3.93 kg; p <0,0001), aunque la reducción de la hemoglobina A1c (HbA1c) fue similar entre ambos grupos de tratamiento (-1.29 vs -0.98; p = 0,156). En un análisis de subgrupos, considerando específicamente los pacientes obesos (índice de masa corporal, IMC > 30 kg/m²) hubo 84 vs. 11 eventos (38,6 vs. 8,1 por 1000 años-persona; HR=0,31; IC_{95%} 0,16 a 0,61; p = 0,001) en los grupos de insulina y análogos de GLP-1, respectivamente.

La indicación de **tratamiento inicial con insulina** en pacientes con DM2 puede hacerse desde el mismo diagnóstico de su enfermedad, cuando el control glucémico está muy alterado (HbA_{1c} >9%), o en cualquier otro momento en el que no se consiga el adecuado control glucémico con los fármacos antes descritos (combinaciones con insulina). Sin embargo, lo más frecuente es utilizarla cuando ha fracasado la doble o la triple terapia. La estrategia más conveniente consiste en la administración una vez al día (en la cena o al acostarse) de una dosis pequeña de insulina lenta o basal (0,1-0,2 UI/kg/día) y titularla hasta lograr los objetivos de glucemia basal entre 70 y 130 mg/dL. Se debe implicar al paciente en el autoajuste de la dosis.

Si tras 3-6 meses se alcanza el control de la glucemia basal, pero las cifras de HbA_{1c} continúan elevadas, deben investigarse las elevaciones posprandiales y posiblemente añadir una o más dosis de análogo rápido (*estrategia basal-plus*), empezando por la comida con mayor elevación glucémica hasta alcanzar la pauta de múltiples dosis (*estrategia basal bolo*). Otra opción es el uso de fórmulas premezcladas caracterizadas por una combinación fija de insulina rápida y lenta. En general, estos regímenes tienden a descender más la HbA_{1c}, pero a veces presentan cierto grado de hipoglucemia y ganancia de peso.

Respecto a qué hacer con los antidiabéticos al añadir la dosis nocturna de insulina, no existe una clara recomendación sobre este aspecto, aunque se recomienda retirar todos los antidiabéticos excepto la metformina. No obstante, en los últimos años se está demostrando la utilidad de mantener el tratamiento con iDPP4 e incluso arGLP-1, por su acción posprandial y efectos beneficiosos sobre el peso; por el contrario, el mantenimiento de sulfonilureas y de glitazonas precisa de una mayor individualización, por la mayor tasa de efectos secundarios.

DIABETES GESTACIONAL

El tratamiento de la DG se basa en el seguimiento de un adecuado plan de alimentación. Si no se cumplen los objetivos glucémicos hay que recurrir a tratamiento con insulina, puesto que, a día de hoy, ninguno de los fármacos no insulínicos está oficialmente autorizado para su uso durante el embarazo. No obstante, un reciente estudio (*Given, 2018*) no ha encontrado pruebas de que exista un mayor riesgo de anomalías congénitas no genéticas en niños nacidos de madres tratadas con **metformina** durante el primer trimestre del embarazo.

Este estudio exploratorio de casos y controles basado en la población empleó datos procedentes de 11 registros europeos de anomalías congénitas de *EUROmediCAT* que registraron 1.892.482 nacimientos en Europa entre 2006 y 2013. En total, se estudiaron los datos de 50.167 niños afectados por anomalías congénitas (41.242 no genéticos y 8.925 genéticos), incluidos los nacidos vivos, las muertes fetales a partir de las 20 semanas de gestación y las interrupciones del embarazo por anomalías fetales. Un total de 168 niños afectados por anomalías congénitas (141 no genéticas y 27 genéticas) estuvieron expuestos a la metformina, 3,3 por 1000 nacimientos. No se encontraron pruebas de una mayor proporción de exposición a la metformina durante el primer trimestre entre los bebés con todas las anomalías no genéticas combinadas en comparación con los controles genéticos (OR=0,84; IC_{95%} 0,55 a 1,30). Aunque los autores del estudio puntualizan que es preciso ampliar la base de estas observaciones, los hallazgos son tranquilizadores dado el uso creciente de metformina en el embarazo.

Dentro de las **insulinas**, se recomienda usar como insulina basal la insulina NPH, aunque cada vez hay más datos respecto a la seguridad de los análogos lentos de insulina (glargina, detemir). En cuanto a la insulina rápida, se pueden utilizar los análogos de insulina rápida (lispro, aspart) sin problemas, aunque no hay datos suficientes respecto a la glulisina.

Tabla 5. Evolución de la dispensación en farmacia comunitaria de medicamentos antidiabéticos (SNS)

Grupo Terapéutico	2012		2017				Incremento 2012-7	
	Unidades	Importe	Unidades	Importe	Unidades (% Grupo)	Importe (% Grupo)	Unidades	Importe
AID: ANTIDIABÉTICOS: TOTAL	37.360.899	953.604.734	43.021.860	1.416.786.908	-	-	15,2%	48,6%
AIDA: INSULINAS Y ANÁLOGOS (TOTAL)	7.467.401	438.638.565	8.250.794	450.260.140	100%	100%	10,5%	2,6%
AIDAB: De acción rápida	1.436.321	64.382.393	1.863.943	87.092.109	22,6%	19,3%	29,8%	35,3%
AIDAC: De Acción intermedia	777.211	30.681.317	388.459	15.298.218	4,7%	3,4%	-50,0%	-50,1%
AIDAD: Combinaciones	2.069.946	97.545.428	1.486.283	70.643.710	18,0%	15,7%	-28,2%	-27,6%
AIDAE: De acción lenta	3.183.923	246.029.427	4.512.109	277.226.103	54,7%	61,6%	41,7%	12,7%
AIOB: OTROS ANTIDIABÉTICOS (TOTAL)	29.893.498	514.966.169	34.771.066	966.526.768	100%	100%	16,3%	87,7%
AIOBA: Biguanidas (metformina)	16.474.854	35.356.783	15.641.415	30.715.288	45,0%	3,2%	-5,1%	-13,1%
AIOBB: Sulfonilureas (SU)	4.612.437	27.941.990	3.278.962	21.592.194	9,4%	2,2%	-28,9%	-22,7%
AIOBD: Combinaciones	4.532.996	285.322.129	7.914.229	493.825.086	22,8%	51,1%	74,6%	73,1%
AIOBF: Inhibidores de α -glucosidasas	356.105	4.987.444	102.678	1.175.975	0,3%	0,1%	-71,2%	-76,4%
AIOBG: Tiazolidinodionas (glitazonas, TZD)	189.679	12.967.525	110.331	4.380.795	0,3%	0,5%	-41,8%	-66,2%
AIOBH: Inhibidores de DPP-4 (iDPP-4)	1.333.261	94.317.435	3.354.822	183.120.019	9,6%	18,9%	151,6%	94,2%
AIOBJ: Agonistas receptor GLP-1 (arGLP-1)	-	-	966.086	136.579.536	2,8%	14,1%	-	-
AIOBK: Inhibidores de SGLT2 (iSGLT2)	-	-	1.494.940	81.438.311	4,3%	8,4%	-	-
AIOBX: Otros (nateglinida, repaglinida)	2.394.166	54.072.864	1.907.603	13.699.565	5,5%	1,4%	-20,3%	-74,7%

Fuente: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES DE LA DIABETES

RIESGO CARDIOVASCULAR

Los inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT-2) y los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (arGLP-1) están recibiendo una especial atención debido a sus aparentes efectos en la reducción de la mortalidad cardiovascular. Cuatro ensayos controlados aleatorios (*EMPA-REG*, *CANVAS*, *LEADER* y *SUSTAIN-6*) han encontrado una reducción significativa de los eventos cardiovasculares entre los pacientes con diabetes tipo 2 con empagliflozina, canagliflozina, liraglutida y semaglutida, respectivamente. A la luz de estos datos, *Food & Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos acaba de aprobar la empagliflozina para la reducción de la mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2, lo que la convierte en la primera medicación para la diabetes aprobada para tal indicación (*Ahmed, 2017*).

NEUROPATÍA DIABÉTICA

Se emplean diferentes medicamentos para tratar de amortiguar o paliar las complicaciones neuropáticas de la diabetes. El dolor y otras molestias relacionadas con la sensibilidad pueden ser tratadas – aunque con resultados variables y muchas veces modestos – con fármacos anticonvulsivantes, en particular pregabalina, gabapentina, carbamazepina y ácido valproico; también se utilizan ciertos antidepresivos, como la amitriptilina o la duloxetina, así como formulaciones tópicas de capsaicina y, en casos de dolor muy intenso, llega a recurrirse al empleo de analgésicos opioides. Es importante considerar, no obstante, que las manifestaciones neuropáticas pueden enmascarar ciertos síntomas de carácter anginoso y ello podría retrasar el diagnóstico y el tratamiento de cuadros eventualmente graves de cardiopatía coronaria.

Hay pocos medicamentos aprobados para el tratamiento de la **gastroparesia** de origen diabético, y su utilidad es limitada debido a sus efectos secundarios desagradables y escasa eficacia. En España, el único medicamento autorizado para la gastroparesia diabética es la cleboprida, una antigua ortopramida con efectos procinéticos y antieméticos. El efecto procinético es debido a una acción agonista sobre receptores serotoninérgicos 5-HT₄, que producen la liberación de acetilcolina en el plexo mientérico de Auerbach, aunque estos efectos podrían ser también debidos a la potente inhibición de los receptores dopaminérgicos D₂ a nivel periférico. Por su parte, el efecto antiemético parece deberse a la estimulación de la motilidad, y a sus efectos antagonistas de receptores D₂ y 5-HT₃ en la zona gatillo quimiorreceptora del área postrema, aunque el antagonismo sobre los receptores 5-HT₃ se da solo a altas dosis. La cleboprida estimula por tanto los movimientos peristálticos, lo que se traduce en un aumento de la presión del cardias y una relajación del píloro, lo que incrementa la velocidad de vaciamiento gástrico y previene el reflujo gastroesofágico, aumentando el peristaltismo esofágico e intestinal. Antes también tenía esta indicación la vieja metoclopramida, la AEMPS restringió su uso en 2013, excluyendo entre otras indicaciones previamente autorizadas, a la gastroparesia. Además del tratamiento farmacológico, es aconsejable en estos pacientes dormir con la cabeza levemente levantada y reducir tamaño de las comidas, incrementando su frecuencia.

Si no se tratan, las **úlceras en los pies y extremidades inferiores** pueden obligar a realizar a amputaciones en los pacientes diabéticos de larga trayectoria. Para prevenirlas, se debe revisar los pies diariamente, buscando enrojecimientos, grietas en la piel o llagas. Asimismo, es preciso cuidar los pies diariamente, secando completamente el espacio que hay entre los dedos y utilizando crema hidratante; también es necesario acudir al médico y al podólogo periódicamente, llevar calzado adecuado en todo momento⁴ y nunca caminar descalzo, tratando cuanto antes las zonas lesionadas.

Con el objetivo de estudiar el posible mayor riesgo de muerte en personas con úlceras del pie diabético (UPD) en comparación con las personas con diabetes pero sin antecedentes de UPD, se obtuvieron datos de una cohorte de pacientes que acudieron a consulta entre 2009 y 2010 (*Brownrigg, 2014*). La mortalidad por causas específicas de los sujetos incluidos en esta cohorte se registró durante una mediana de seguimiento de 3,6 años. Los resultados mostraron que, tras ajustar por posibles factores de confusión, la UPD se asoció tanto con la enfermedad cardiovascular (razón de riesgo= 2,53; IC_{95%} 0,98 a

⁴ Son recomendables los zapatos de lona, cuero o gamuza, no los que tengan plástico u otro material que no permita la circulación del aire. Los zapatos deben poder ajustarse fácilmente, mediante cordones, velcro o hebillas; no son recomendables los zapatos de punta, ni los abiertos o con tacones altos, ni las chancletas o sandalias. La talla debe ser la adecuada, evitando en cualquier caso las rozaduras. Puede ser necesario un zapato especial hecho a la medida del pie.

6,49, $p = 0,05$) y con la mortalidad por cualquier causa ($RR = 3,98$; $IC_{95\%}$ 2,55 a 6,21; $p < 0,001$). La proporción de muertes atribuibles a enfermedades cardiovasculares fue similar entre los pacientes diabéticos (18% sin UPD y 19% con UPD).

El **desbridamiento** es una técnica específica para eliminar la piel y los tejidos muertos presentes en las úlceras cutáneas, usando un escalpelo y unas tijeras especiales. Previamente, la úlcera se sondea con un instrumento de metal para determinar su profundidad y la posible existencia de material u objetos extraños, procediéndose posteriormente a cortar el tejido muerto y lavar la úlcera. En ocasiones, se recurre a otras formas de eliminar el tejido muerto o infectado, como sumergir el pie en una piscina de hidromasajes, usar una jeringa y catéter para lavar el tejido muerto, aplicar apósitos con o sin enzimas (proteasas y peptidasas, como la tripsina y la clostridiopeptidasa). Además de esto, es preciso mantener una higiene especialmente cuidadosa, utilizando antisépticos (povidona iodada, sulfadiazina de plata) y, eventualmente, agentes estimulantes del crecimiento (extracto de *Centella asiática*). Algunos pacientes requieren la implantación de injertos de piel, trasplantados de otras zonas de su cuerpo o procedentes de cultivos celulares. En cualquier caso, debe tratarse de no humedecer demasiado con los apósitos el tejido sano alrededor de la herida, ya que esto podría ablandarlo y multiplicar los problemas de los pies.

Los *fármacos inhibidores de la fosfodiesterasa 5* (PDE-5) sildenafil, vardenafil y tadalafil se pueden emplear para tratar la **disfunción eréctil** en los varones diabéticos, mientras que los lubricantes vaginales pueden ser de ayuda para las mujeres que sufren de **sequedad vaginal**. Las técnicas para tratar la **respuesta sexual disminuida** incluyen cambios en la posición y estimulación durante la relación sexual; la terapia psicológica también puede ser útil, así como los ejercicios para ayudar a fortalecer los músculos pélvicos. Por el momento no hay ningún tratamiento farmacológico autorizado para estimular el deseo sexual en las pacientes diabéticas.

El **tratamiento de los problemas de la vejiga** depende del problema específico. Si es la retención de orina, el tratamiento puede incluir medicamentos para estimular un mejor vaciado de la vejiga; la práctica de un vaciamiento programado que consiste en orinar en un horario fijo, que ayuda a hacer más eficaz la micción. Algunos pacientes necesitan en ocasiones la inserción de un catéter a través de la uretra para drenar adecuadamente la orina de la vejiga. También es útil aprender a saber cuándo está llena la vejiga y cómo masajear la parte inferior del abdomen para vaciar la vejiga por completo. Si el goteo urinario es el problema principal, los medicamentos, el fortalecimiento de los músculos pélvicos con ejercicios específicos y la cirugía pueden ayudar en algunos casos. Algunas pacientes pueden requerir la utilización de pañales para recoger las pérdidas ocasionales de orina.

NEFROPATÍA DIABÉTICA

Varios ensayos clínicos han mostrado que los *inhibidores de la angiotensina convertasa* (IECA) y los *antagonistas de los receptores de angiotensina II* (ARA II) pueden reducir la microalbuminuria y retrasar la progresión de la **nefropatía diabética**, incluso de forma independiente de las cifras tensionales y en cualquier estadio del proceso. De hecho, varios IECA (captoprilo, lisinopril, ramiprilo, etc.) y ARA II (irbesartán, losartán, etc.) han sido autorizados para el tratamiento de la nefropatía diabética. Por tanto, parece haber una base sólida para que los IECA y ARA II sean la primera elección en el tratamiento de la hipertensión asociada a diabetes, pero son precisos más estudios para determinar la utilidad en diabéticos normotensos; en particular no se ha establecido la dosis óptima, ni se sabe con precisión el grado de protección que ofrecen, aunque hay tendencia a usar dosis mayores cuanto mayor sea la albuminuria.

Hay estudios que han mostrado que el control de la hipertensión arterial y la hiperlipemia reducen el riesgo de aparición y progresión del edema macular en pacientes con **retinopatía diabética**. Con el fin de determinar específicamente la influencia del control de los niveles séricos de los lípidos sobre la incidencia y progresión de la retinopatía diabética y el edema macular diabético en pacientes con diabetes tipo 2, se ha llevado a cabo un estudio observacional longitudinal basado en la población en un entorno hospitalario, incluyendo a un total de 890 sujetos (*Srinivasan, 2017*).

Los resultados mostraron que un inadecuado control del colesterol total fue asoció claramente con la incidencia de retinopatía potencialmente amenazadora de la vista (OR=7,2; IC_{95%} 1,5 a 34,3; p= 0,012) y edema macular (OR=5,5; IC_{95%} 1,4 a 27,4; p= 0,037) después de ajustar los posibles factores de confusión. Adicionalmente, un mal control de los niveles séricos de triglicéridos se asoció con la progresión a la retinopatía diabética proliferativa (PDR) (OR= 3,2; IC_{95%} 1,1 a 10,5; p= 0,048). El riesgo de edema macular incidente (p= 0,041) y de progresión a retinopatía diabética proliferativa (p= 0,028) también fue mayor cuando todos los tipos de lípidos fueron anormales.

Es posible que las personas con la forma temprana (no proliferativa) de retinopatía diabética no necesiten tratamiento. Sin embargo, es importante la visita periódica a un oftalmólogo para hacer un seguimiento cuidadoso. En el caso de que se detecte la proliferación de nuevos vasos sanguíneos en la retina (*neovascularización*) o que se desarrolle edema macular, es preciso tratarlos.

El tratamiento principal para la retinopatía diabética es quirúrgico. La cirugía ocular con láser provoca pequeñas quemaduras (*fotocoagulación*) en la retina en las zonas donde hay vasos sanguíneos. Por su parte, la *vitrectomía* se usa cuando hay hemorragia en el ojo y también puede usarse para reparar el desprendimiento de retina. Asimismo, se emplean medicamentos en caso de formación neovasos retinianos, aplicándose directamente en la zona retiniana donde se ha producido la proliferación vascular. Están disponibles dos agentes biológicos, como *pegaptanib*, *aflibercept* y *ranibizumab*, inhibidores del *Factor de Crecimiento Endotelial Vascular* (VEGF) y la *verteporfina*, un precursor de porfirinas fototóxicas que son activadas selectivamente por luz de determinada frecuencia.

Existe un relativo consenso sobre la relevancia del perfil lipídico como determinante del **riesgo cardiovascular en la DM2**. Por otro lado, este tipo de pacientes son más propensos a ser dislipidémicos que la población general. Sin embargo, no abundan los datos comparativos entre las diferentes opciones terapéutica, en particular de los antidiabéticos sobre este aspecto específico. Afortunadamente, un meta-análisis (*Monami, 2012*) ha venido a evaluar el efecto de algunos antidiabéticos (iDPP-4, pioglitazona, secretagogos de insulina y acarbosa) sobre los lípidos sanguíneos, comparándolos con el placebo, analizando para ello una búsqueda extensa de todos los ensayos realizados con los mencionados fármacos, considerando las siguientes variables: colesterol total, lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y triglicéridos.

Los resultados mostraron que la diferencia en los valores medios de colesterol total al final del estudio respecto al valor basal fue significativamente mayor en los pacientes tratados con pioglitazona, sulfonilureas e inhibidores de la DPP-4 (pero no con la acarbosa) que en los tratados con placebo. Con respecto a los triglicéridos, se observó una reducción significativa con acarbosa, pioglitazona e inhibidores de la DPP-4, pero no con sulfonilureas. Los niveles de HDL-Colesterol parecen aumentar por el tratamiento con acarbosa y pioglitazona, disminuyendo con las sulfonilureas. En resumen, los efectos sobre el perfil lipídico de los pacientes con DM2 varían según el fármaco hipoglucemiante utilizado y, en

concreto, los iDPP-4, la acarbosa y la pioglitazona parecen tener un efecto más favorable sobre el perfil lipídico que las sulfonilureas.

Considerando al posible perfil lipídico negativo de algunos hipoglucemiantes, se han propuesto la utilización de medidas correctoras y, en particular, la utilización de agentes hipolipemiantes. En este sentido, uno de los candidatos más claros son las *estatinas*, un grupo bastante homogéneo de medicamentos hipolipemiantes que destacan por sus propiedades pleiotrópicas; es decir, desarrollan efectos biológicos aparentemente no relacionados con sus propiedades farmacológicas primarias. En este sentido, hay datos clínicos consistentes sobre sus efectos antiinflamatorios y cardiovasculares que no están directamente ligados con su marcada actividad hipocolesterolemia. Sin embargo, estos efectos pleiotrópicos también incluyen algunos efectos no deseables que implican complicaciones en ciertas patologías no relacionadas, en principio, con la hipercolesterolemia. Este parece ser el caso de la DM2, a tenor de los resultados obtenidos en un prolongado estudio de realizado sobre pacientes atendidos de forma regular en el servicio ambulatorio (*Bellia, 2012*).

En concreto, se evaluaron los efectos a largo plazo de la rosuvastatina y de la simvastatina sobre la secreción y la sensibilidad a la insulina en pacientes con DM2 adecuadamente controlados. Los pacientes fueron divididos en dos grupos, recibiendo cada uno de ellos durante seis meses una u otra estatina; a los seis meses, los que habían recibido rosuvastatina cambiaron a simvastatina y viceversa, determinándose al final de cada periodo diferentes parámetros, como la glucemia, la insulinemia, la hemoglobina glucosilada, proteína C reactiva, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), leptina, adiponectina, sensibilidad a la insulina y la función de las células beta pancreáticas. Los resultados mostraron que ambas estatinas perjudicaron los parámetros insulínicos, aunque sin afectar directamente a la sensibilidad a la insulina, lo que parece determinar una acción adversa de las estatinas sobre la secreción pancreática de insulina.

Con el fin de intentar comprender cuál es el origen de este efecto adverso, se llevó a cabo un estudio de genética molecular para valorar si este aumento del riesgo es una consecuencia directa de la inhibición de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa (HMGCoAR), la diana biológica de estos fármacos, que conduce a la inhibición de la síntesis endógena de colesterol (*Swerdlow, 2015*). Para ello, se estudiaron los polimorfismos de nucleótido único (PNU) en el gen HMGCoAR, *rs17238484* (para el análisis principal) y *rs12916* (para un análisis secundario) como determinantes para la inhibición HMGCR por las estatinas, examinando las asociaciones de estas variantes con las concentraciones de lípidos, glucosa e insulina en plasma; el peso corporal, la medida de la cintura y la diabetes 2 prevalente e incidente. Estos resultados se compararon con un metanálisis de la diabetes tipo 2 de inicio reciente y los datos de cambio de peso corporal de los ensayos aleatorizados con estatinas.

En total se dispuso de datos correspondientes a 223.463 personas, procedentes de 43 estudios genéticos. Cada alelo adicional *rs17238484-G* se asoció con una reducción media colesterol LDL de 0,06 mmol / l (IC_{95%} 0,05 a 0,07) y mayor peso corporal (+0,30 kg; IC_{95%} 0,18 a 0,43), circunferencia de la cintura (+0,32 cm; IC_{95%} 0,16 a 0,47), concentración de insulina (+1,62%; IC_{95%} 0,53 a 2,72) y de glucosa en plasma (+0,23%; IC_{95%} 0,02 a 0,44). El PNU *rs12916* tuvieron efectos similares en el colesterol LDL, el peso corporal y la circunferencia de la cintura. El alelo *rs17238484-T* parece estar asociado con un mayor riesgo de diabetes tipo 2 (*odds ratio* por alelo, OR= 1,02; IC_{95%} 1,00 a 1,05); la asociación con el alelo *rs12916-T* fue consistente (1,06; IC_{95%} 1,03 a 1,09). En un total de 129.170 personas incluidas en los ensayos clínicos, las estatinas redujeron el nivel de colesterol LDL en un 0,92 mmol / l (IC_{95%} 0,18 a 1,67) en un año de seguimiento, aumentando el peso corporal en 0,33 kg (IC_{95%} 0,24 a 0,42) en todos los

ensayos controlados con placebo o con cuidados estándar e incrementaron la probabilidad de diabetes de tipo 2 de nueva aparición en un 12% (OR= 1,12; IC_{95%} 1,06 a 1,18) en el conjunto de todos los ensayos clínicos.

En definitiva, el aumento del riesgo de diabetes de tipo 2 entre los pacientes tratados con hipolipemiantes de la clase de las estatinas parece ser debido directamente al propio mecanismo de acción de estos fármacos, es decir a la inhibición de la HMGCoA reductasa.

TERAPIAS EXTRAFARMACOLÓGICAS

DIABETES MELLITUS DE TIPO 1

En el caso de la DM1 pueden plantearse como opciones extrafarmacológicas el trasplante pancreático, el trasplante de islotes TI o la terapia celular somática.

El **trasplante de páncreas** (TP) es la única terapia capaz de conseguir un control metabólico estricto, con valores fisiológicos de HbA_{1c}. Los primeros trasplantes de páncreas fueron realizados en 1966, con resultados mediocres. No obstante, gracias a la notable mejoría de la técnica quirúrgica y al desarrollo de nuevos regímenes de inmunosupresión, el TP ha alcanzado un alto porcentaje de éxitos. Las variantes del TP experimentadas hasta la actualidad son tres: el trasplante simultáneo riñón-páncreas, que supone casi el 90% del total; el TP después de riñón, que representa en torno al 10%, y el TP aislado, muy poco utilizado.

Es importante tener en cuenta que, en el caso de los pacientes diabéticos (salvo aquellos que hayan sufrido una extirpación completa del órgano), solo interesan las células productoras de insulina, alrededor de un 3% del peso del páncreas, mientras que el resto de sus muchas y variadas funciones digestivas del páncreas, no solo no interesan aquí sino que son origen de no pocos problemas. De ahí las líneas modernas de investigación para aislar y eventualmente cultivar las células productoras de insulina: los islotes de Langerhans (células β).

El reemplazo de células β con el trasplante de páncreas o de islotes ha progresado enormemente en las últimas décadas con tasas actuales de independencia de insulina de 1 y 5 años de aproximadamente 85% y 50%, respectivamente. Los avances recientes se atribuyen en gran parte a las mejoras en el régimen inmunosupresor, la selección de donantes y la técnica quirúrgica. Sin embargo, ambas estrategias están comprometidas por una fuente escasa de donantes. El xenotrasplante (procedente de animales)⁵ ofrece una solución potencial al proporcionar un suministro teóricamente ilimitado de islotes, pero la aplicación clínica ha estado limitada por la preocupación de una potente respuesta inmune contra el tejido xenogénico.

Los grupos de células β derivados de células madre pluripotentes embrionarias o inducidas representan otra fuente prometedora e ilimitada de células productoras de insulina. Así, la **terapia celular somática** o de **células madre (CM)** constituye una alternativa muy interesante, ya que podrían suplir las células necesarias para el tratamiento de la enfermedad sin la necesidad de someter a los pacientes a severos regímenes de inmunosupresión. El objetivo final es la creación, no solo de células β , sino

⁵ No confundir el *xenotrasplante* (entre diferentes especies animales) con el *alotrasplante*, que implica un trasplante entre individuos de la misma especie

también de islotes funcionales donde estén presentes el resto de tipos celulares, por el que encontrar la población de CM adecuada para este propósito es un objetivo de primera necesidad. Por otra parte, la aplicación de propiedades hasta la fecha desconocidas atribuidas a determinados tipos de CM, tales como la inmunosupresión inducida por las CM mesenquimales, podría ser de gran utilidad para su combinación junto con células β o islotes derivados a partir de CM. La combinación de ambas estrategias previsiblemente mejoraría los resultados que se obtengan con el trasplante de CM derivadas hacia células β , permitiendo incluso disminuir el número de islotes o células β necesarias para el tratamiento de la diabetes.

DIABETES MELLITUS DE TIPO 2

CIRUGÍA BARIÁTRICA

La cirugía bariátrica ha supuesto una importante alternativa de tratamiento para los pacientes con obesidad mórbida y DM2. Se trata de un conjunto de procedimientos quirúrgicos diversos que, en general, pueden ser clasificados en; restrictivos, malabsortivos y mixtos. La **cirugía restrictiva**, consiste en reducir el tamaño del estómago mediante una banda gástrica o una gastrectomía vertical (gastroplastia tubular): Supone aproximadamente el 20% de las intervenciones que se realizan en la actualidad y suele practicarse más habitualmente en pacientes varones menores de 45 años que están dispuestos a cambiar su estilo de vida.

Por su parte, la **cirugía malabsortiva** permite que la comida transite rápidamente hacia la zona distal del intestino, reduciendo por tanto la absorción (malabsorción) de los nutrientes presentes en los alimentos. Supone el 5-10% de las intervenciones de cirugía bariátrica y está indicada en pacientes con un IMC superior a 50 y con más de 50 años de edad o en aquellos en los que han fracasado las otras técnicas. Las técnicas más utilizadas son: el cruce duodenal y la derivación biliopancreática.

Finalmente, la **cirugía mixta**, supone el 70% de las operaciones que se realizan y consiste en la combinación de las dos anteriores mediante un **bypass gástrico**.

Para la obesidad severa, la cirugía bariátrica es el único tratamiento que produce una pérdida de peso sostenida y se puede considerar para adultos con DM2 y un IMC ≥ 35 kg/m², especialmente si la diabetes o las comorbilidades asociadas son difíciles de controlar con el estilo de vida y la terapia farmacológica. La cirugía bariátrica reduce la incidencia de diabetes en sujetos con sobrepeso resistentes a la insulina y se asocia con la remisión de la diabetes en una gran proporción de pacientes. Al considerar la utilidad de la cirugía bariátrica, también es importante reconocer que se requiere un seguimiento a largo plazo antes de asignar un efecto terapéutico beneficioso en pacientes con diabetes debido al potencial de recuperación de peso que se ha observado. Como la diabetes es una enfermedad de por vida, es importante destacar que un cierto porcentaje de pacientes sufrirá una recaída de su diabetes (Poirier, 2014).

DIETA

En el tratamiento del paciente con diabetes es fundamental diseñar un correcto plan de alimentación e introducir la práctica regular de ejercicio físico. Las características de la dieta recomendada a los pacientes con DM no difieren sustancialmente de las recomendaciones efectuadas para la población adulta y sana, siempre y cuando se contemple una distribución adecuada de los glúcidos (hidratos de

carbono) a lo largo del día y ajustada a los perfiles de acción del tratamiento hipoglucemiante concomitante.

La reducción calórica moderada (250-500 kcal/día) junto con el ejercicio físico, la modificación de los hábitos dietéticos y el soporte psicológico son las medidas eficaces más utilizadas para obtener y mantener una pérdida de peso moderada y gradual (0,5-1 kg/semana). Para calcular la ingesta calórica puede recurrirse a multiplicar los kg del paciente por 20 (en caso de sobrepeso/obesidad), por 25 (si el peso está dentro de lo normal) o por 30 (en caso de peso bajo). Debe realizarse la distribución de los hidratos de carbono en función del tratamiento antidiabético del paciente, la restricción proteica en caso de nefropatía o la recomendación de la restricción de grasas saturadas con objeto de controlar los niveles de colesterol LDL.

La proporción recomendada de **glúcidos o hidratos de carbono (carbohidratos)** debe oscilar entre el 45% y el 60% de las calorías totales diarias y, siendo la ingesta diaria recomendada para un adulto sano y sedentario de 3-5 g/kg/día, es decir, unos 200-300 g/día, pero dependiendo del estado nutricional del paciente, de los objetivos metabólicos, del peso, de la respuesta metabólica individual, etc. Este aporte de hidratos de carbono recomendado en un paciente diabético en el contexto de una dieta saludable es igual al de la población general, aunque hay algunos autores que defienden la utilización de dietas bajas en carbohidratos. De cualquier forma, la ingesta mínima de carbohidratos debe ser de 130 g diarios. Los azúcares refinados no deberían representar más del 10-15% del total energético (<50 g/día).

El **aporte proteico** recomendado en el adulto sano (sin evidencia de nefropatía) es del 10% al 20% del aporte calórico total diario. En pacientes con DM1 y evidencia establecida de nefropatía, el aporte de proteínas debería estar en el límite inferior del rango aceptado (0,8 g/kg de peso corporal/día). En pacientes con DM1 y nefropatía incipiente (microalbuminuria) y en aquellos con DM2 y nefropatía establecida o incipiente, no existen suficientes evidencias para realizar una firme recomendación en relación con la restricción proteica. Tampoco existen evidencias suficientes para realizar una recomendación sobre el mejor tipo de dieta proteica.

En los pacientes con normopeso y un perfil lipídico normal, las **grasas** deben aportar entre un 30-35% de las calorías totales. La ingesta recomendada de colesterol debe ser inferior a 300 mg/día o menor de 100 mg/1.000 kcal/día. Las recomendaciones actuales fijan la ingesta máxima de **ácidos grasos saturados** (grasas animales y procedentes del coco y la palma, bollería industrial) entre el 7% y el 10% de las calorías totales. La cantidad de **ácidos grasos monoinsaturados** (aceite de oliva) recomendada para la población diabética en España es un 20% de la ingesta calórica total, ya que mejoran el perfil lipídico al disminuir los valores plasmáticos de triglicéridos e incrementar el colesterol HDL, mejoran la glucemia posprandial y no incrementan el peso si sustituyen a otra fuente de energía. En relación con la ingesta de **ácidos grasos poliinsaturados** (AGP), la recomendación es <10% del aporte calórico total. Los AGP omega-3 disminuyen las concentraciones de triglicéridos en los pacientes hipertriglicéridémicos. Además, estos ácidos grasos afectan al metabolismo plaquetario y tienen propiedades antitrombóticas. En pacientes con DM2 e hiperlipemia, se aconseja incrementar el consumo de AGP omega-3 mediante la ingestión de pescado. Se recomienda reducir al mínimo la ingesta de grasas “trans”, ya que producen un aumento del colesterol total y del colesterol LDL. Estos ácidos grasos están presentes en margarinas y alimentos de elaboración industrial.

EJERCICIO FÍSICO

En las personas con DM, el tipo de ejercicio recomendado es moderado, entre el 60% y el 80% de la frecuencia cardíaca máxima, empezando por valores más bajos y subiendo progresivamente conforme el paciente va teniendo práctica en la realización del ejercicio.

El gasto calórico es un fundamento básico ligado al ejercicio. Sin embargo, las sustancias que proporcionan esa energía al organismo podrán variar en virtud de factores tales como la intensidad y la duración del ejercicio. Así, si el ejercicio es de intensidad leve a moderada, la energía es aportada fundamentalmente por los ácidos grasos y la duración puede ser superior a 2 horas. Conforme la intensidad va subiendo, se va consumiendo de forma mixta glucosa y ácidos grasos, no debiendo superar su duración las 2 horas. Finalmente, cuando la intensidad es muy alta, el consumo es preferentemente de glucosa y la duración no debe exceder la hora. Por este motivo, en los diabéticos se desaconsejan intensidades altas del ejercicio, ya que el riesgo de desequilibrios en los niveles de glucemia es muy elevado. Por lo tanto, la recomendación es realizar actividades de baja intensidad durante 5 a 10 minutos al inicio del ejercicio, que se irán subiendo paulatinamente hasta realizar una actividad de intensidad moderada durante un máximo de 30 a 45 minutos en personas con capacidad cardiopulmonar ya adaptada.

Los *ejercicios suaves* no requieren suplemento dietético para su realización (caminar, pescar, etc.); los *ejercicios moderados* requieren un suplemento dietético (unos 30 g de carbohidratos, como una pieza de fruta y 3 galletas por cada hora de actividad) para evitar hipoglucemias por cada hora de actividad (golf, montar a caballo, montar en bicicleta, natación suave, baile suave, tenis de mesa, actividades de grupo como baloncesto o voleibol suave). En el caso de ejercicios intensos el suplemento dietético debe ser mayor (unos 50 g de carbohidratos, 200 mL de bebida isotónica, un plátano y 3 galletas) por cada hora de actividad (actividades de grupo como fútbol, baloncesto, con intensidad normal, carrera, ciclismo rápido, natación intensa, montañismo, tenis, baile intenso, etc.)

Las principales contraindicaciones para el ejercicio físico es la presencia de glucemias superiores a 250 mg/dL antes de iniciar el ejercicio y de infecciones activas. Asimismo, hay una serie de lesiones que obligan a un riguroso control: retinopatía diabética proliferativa o con fotocoagulación reciente (debido al riesgo elevado de desprendimiento de retina), nefropatía diabética (el ejercicio por sí mismo origina proteinuria), polineuropatía que afecte especialmente a los pies (aumento de riesgo de ulceraciones e infecciones en los mismos) y neuropatía con afectación del sistema nervioso autónomo (riesgo de taquicardias durante la realización del ejercicio).

EL PAPEL DEL FARMACÉUTICO ASISTENCIAL

EFICIENCIA DE LA DETECCIÓN EN FARMACIA COMUNITARIA

Un problema importante asociado a la diabetes es la gran proporción de personas que se hallan sin diagnóstico y, por tanto, sin tratamiento, lo cual agrava el riesgo. Un problema adicional que viene a complicar de forma significativa este escenario lo constituye el de las personas que no siendo aún diabéticas, presentan un riesgo importante de padecer DM2 en un futuro próximo. El cuestionario *Findrisc* (*FINnish Diabetes RiskScore*) ha mostrado su efectividad como herramienta de cribado de esta patología (con resultados $F \geq 15$) por lo que un grupo de farmacéuticos comunitarios españoles (*Fornos, 2016*) ha realizado un estudio piloto de cribado en farmacia comunitaria, derivando posteriormente al

médico. Dicho estudio fue patrocinado por el COF de Pontevedra y tuvo la colaboración del Servicio Gallego de Salud (SERGAS).

Un objetivo del estudio fue estimar el impacto económico que dicha intervención mostraba. Para ello diseñaron un estudio observacional transversal (septiembre-noviembre 2014), en el que se incluyeron de forma aleatoria a 4.222 individuos mayores de 18 años. Se midieron diversas variables (peso, talla, perímetro abdominal y glucemia basal) así como se aplicó el instrumento *Findrisc*; finalmente se calculó el coste de la intervención, incluyendo tiempo del profesional y los costes fijos (estructurales) y variables (materiales utilizados). Un aspecto esencial para el éxito de la intervención fue la coordinación con el personal médico y de enfermería de la zona investigada, además de su participación en el diseño del estudio.

En el estudio participaron 180 farmacias (con una media de 23,5 pacientes por farmacia), detectando 992 personas con riesgo alto o muy alto ($F \geq 15$). Se realizaron 1060 glucemias basales capilares mostrando un valor medio de 110,2 mg/dL; las personas cuya glucemia basal fuera ≥ 110 mg/dL se derivaron a su médico (38,7%), ofreciendo educación sanitaria al resto. Se obtuvo información médica de 83 de las personas derivadas, concluyendo con un diagnóstico de diabetes a 28 personas (33,7%) y de prediabetes a 26 (31,3%), quedando 29 personas (34,9%) sin confirmación de alguna alteración glucémica.

El tiempo medio invertido en cada paciente por el profesional farmacéutico fue de 10,3 min, con un coste medio de 5,71 € (coste total de las intervenciones: 26.160 €). No obstante, el coste potencial de la no detección habría sido muy superior; hay que remarcar que existe una diferencia significativa entre el coste medio del manejo del paciente diabético o no diabético (diferencia: 1.294 €) por lo que, simplemente detectando a 20 pacientes que progresarían posteriormente a DM2, el programa estaría amortizado mostrando su eficiencia. Sólo en las 83 personas (de la muestra de 4.222 individuos) de las que se obtuvo información clínica la cifra de diabéticos o de prediabéticos ya se superaba dicha cantidad.

De acuerdo con lo anterior, la intervención farmacéutica de detección de individuos en riesgo de presentar diabetes mellitus tipo 2 en un futuro parecer ser muy eficiente (detección del 3,1% de diabéticos y 2,8% de prediabéticos), a lo que hay que agregar su bajo coste (5,71 € por paciente investigado); sin embargo, su beneficio potencial (expresado como costes evitados) es importante.

ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN DIABETES MELLITUS

Con el objetivo de evaluar el impacto de las intervenciones farmacéuticas en pacientes con DM2 se llevó a cabo una ensayo clínico aleatorizado, con medición de variables antes y después, en el que participaron 32 pacientes del grupo intervenido y 32 en grupo control, con una media de edad de 56 años; se realizaron entrevistas mensuales en un periodo de 6 meses, registrándose tan solo 3 abandonos (*Maidana, 2016*). Los resultados mostraron que los pacientes del grupo intervenido mejoraron la glucemia en 34% donde 24 pacientes tenían el valor (≤ 130 mg/dL); la hemoglobina glucosilada mejoró en 1,9 puntos porcentuales, donde 15 pacientes lograron los parámetros deseados ($\leq 6,5\%$). La calidad de vida del grupo intervenido fue de (56,3 a 71,3 %) en el grupo control disminuyó de (57,4 a 46,1 %).

LA IMPORTANCIA DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

La importancia de la adherencia es actualmente reconocida por todos, a pesar de lo cual sigue siendo uno de los problemas más relevantes desde el punto de vista clínico. En España, los pacientes con hipertensión (52%), diabetes (56%) y EPOC (41%) presentan, en general, valores bajos de adherencia. La irregularidad del curso clínico, la complejidad de los tratamientos y algunos aspectos socioculturales y psicológicos, asociados a estas enfermedades, determinan en muchos casos la falta de adherencia. Además, en estas patologías la dificultad que plantean los tratamientos no farmacológicos asociados, que a menudo implican cambios en los hábitos de vida, pueden suponer una barrera importante para la adherencia, entendida como el cumplimiento farmacológico y no farmacológico (OAT, 2014).

Cabe indicar que la figura del farmacéutico comunitario presenta una serie de características que pueden mejorar la adherencia al tratamiento: proximidad al paciente y su entorno familiar y social, facilidad de comunicación farmacéutico-paciente, facilidad de supervisión de pacientes poco cooperadores a través de la dispensación (o de su falta o irregularidad), conocimiento más rápido de todo el arsenal terapéutico disponible y de toda la medicación que toma el paciente; además, suele ser el último profesional sanitario con quien el paciente mantiene contacto antes de iniciar su tratamiento (Rodríguez, 2011).

En este sentido, en 2011 el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF) creó la *Red de Investigación en Farmacia Comunitaria, RIFAC*, con el fin de promover la investigación en el ámbito de la farmacia comunitaria. Entre sus objetivos, destacan el promover el valor asistencial del farmacéutico y farmacia comunitarios como profesional y establecimiento sanitarios, respectivamente (CGCOF, 2018). El proyecto *AdherenciaMED* tiene como objetivo principal diseñar y evaluar el impacto clínico, económico y humanístico de un SPFA enfocado en la mejora de la adherencia terapéutica en pacientes en tratamiento farmacológico para la hipertensión arterial, o asma, o Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), en comparación con la atención habitual. El proyecto se inició con una fase piloto, de febrero a mayo 2017, en la que participan farmacéuticos de los COF de Gipuzkoa y Albacete. El estudio principal comenzará en septiembre, con una duración de 6 meses para el trabajo de campo y contando con la participación de farmacéuticos de los COF de Albacete, A Coruña, Ciudad Real, Guadalajara, Soria y Tenerife. Tras la finalización del trabajo de campo se está desarrollando en 2018 una tercera fase, con una duración de 6 meses, para evaluar la implantación del servicio diseñado y evaluado.

Como muestra de la importancia de la adherencia al tratamiento en los pacientes diabéticos, es muy representativa una amplia revisión (Curtis, 2017), realizada con pacientes diabéticos de Estados Unidos, en la que se mostró que con **tan solo un incremento de un 1% en la adherencia ya se podía objetivar una menor frecuencia de hospitalizaciones y visitas a urgencias, así como una reducción del tiempo medio de estancia hospitalaria**; asimismo, la mejora en la adherencia se asoció con una reducción significativa de la tasa de complicaciones agudas. Todo ello, traducido en términos económicos, la mejora de tan solo un punto porcentual en la adherencia al tratamiento implica una reducción de 25,2 \$ por paciente y año. En Estados Unidos se estima que la prevalencia de la diabetes (90-96% con DM2) es del 12,3%, con cerca de 30 millones de personas afectadas y un coste superior a los 250.000 millones \$ (180.000 en costes sanitarios directos y 70.000 en reducción de la productividad laboral).

EDUCACIÓN EN DIABETES

Comprender los impactos del mundo real de la modificación del estilo de vida para la prevención de la diabetes es imprescindible para la correcta asignación de los recursos sanitarios y el manejo asistencial del paciente. Un reciente metanálisis (*Galaviz, 2018*) ha agrupado los resultados de 63 estudios clínicos (17,272 pacientes, con una media de edad de 50 años, 29% varones, 61% blancos/europeos). En los análisis que combinaban estudios controlados y no controlados, los participantes que recibieron educación grupal por profesionales de la salud tuvieron probabilidades de diabetes un 33% más bajas que los participantes incluidos en el control ($OR=0,67$; $IC_{95\%}$ 0,49 a 0,92). Los participantes de la intervención perdieron 1,5 kg más de peso ($IC_{95\%}$ -2,2 a -0,8) y lograron una disminución de la glucemia en ayunas mayor de 0,09 mmol/L ($IC_{95\%}$ -0,15 a -0,03) que los controles. Cada kilogramo adicional perdido por los participantes se asoció con una reducción del 43% de padecer diabetes.

BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. Nota informativa MUH (FV), nº 7/2015, 12 de junio de 2015, corregida 19 junio 2015. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH_FV_07-cetoacidosis-diabetica.htm
- **Ahmed HM, Khraishah H, Cho L.** Cardioprotective anti-hyperglycaemic medications: a review of clinical trials. *Eur Heart J.* 2017 Dec 9. doi: 10.1093/eurheartj/ehx668.
- **Ambery P, Parker VE, Stumvoll M, Posch MG, Heise T, Plum-Moerschel L, et al.** MEDI0382, a GLP-1 and glucagon receptor dual agonist, in obese or overweight patients with type 2 diabetes: a randomised, controlled, double-blind, ascending dose and phase 2a study. *Lancet.* 2018 Jun 22. pii: S0140-6736(18)30726-8. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30726-8.
- **Anyanwagu U, Mamza J, Mehta R, Donnelly R, Idris I.** Cardiovascular events and all-cause mortality with insulin versus glucagon-like peptide-1 analogue in type 2 diabetes. *Heart.* 2016; 102(19): 1581-7. doi: 10.1136/heartjnl-2015-309164.
- **Ashwal E, Hod M.** Gestational diabetes mellitus: Where are we now? *Clin Chim Acta.* 2015; 451(Pt A): 14-20. doi: 10.1016/j.cca.2015.01.021.
- **Bellia A, Rizza S, Lombardo MF, Donadel G, Fabiano R, Andreadi K, Quon MJ, Sbraccia P, Federici M, Tesouro M, Cardillo C, Lauro D.** Deterioration of glucose homeostasis in type 2 diabetic patients one year after beginning of statins therapy. *Atherosclerosis.* 2012; 223(1): 197-203. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.04.015.
- **Benito MB.** Incidencia de la diabetes tipo 2 en España 2018: Estudio di@bet.es-incidencia. <http://www.redgdps.org/estudio-de-incidencia-de-la-diabetes-en-espana-2018-estudio-dibetes-incidencia/> (19/4/2018).
- **Brownrigg JR, Griffin M, Hughes CO, Jones KG, Patel N, Thompson MM, Hinchliffe RJ.** Influence of foot ulceration on cause-specific mortality in patients with diabetes mellitus. *J Vasc Surg.* 2014. pii: S0741-5214(14)00855-6. doi: 10.1016/j.jvs.2014.04.052.
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF).** Proyecto AdherenciaMED: Servicio de Adherencia Terapéutica. <http://www.portalfarma.com/Profesionales/InvestigacionFarmacia/AdherenciaMED/Paginas/default.aspx> (Visitado el 17 de septiembre de 2018).
- **Cuéllar Rodríguez S.** Dulaglutida (Trulicity) en diabetes mellitus tipo 2. *Panorama Actual Med.* 2016; 40(390): 74-81
- **Cuéllar Rodríguez S.** Diabetes. *Panorama Actual Med.* 2013; 37(368): 987-1011.
- **Curtis S, Boye K, Lage M, García-Pérez E.** Medication adherence and improved outcomes among patients with type 2 diabetes. *Am J Manag Care.* 2017; 23(7): e208-14.
- **Escalada San Martín FJ.** Tratamiento de la diabetes mellitus. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos del aparato digestivo, metabolismo y sistema endocrino.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2013. p. 341-360.
- **European Medicines Agency (EMA).** SGLT2 inhibitors: information on potential risk of toe amputation to be included in prescribing information. Diabetes patients reminded of importance of preventative foot care. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 20-23 February 2017. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/02/news_detail_002699.jsp&mid=WCO_b01ac058004d5c1
- **Fornos-Pérez J, Andrés-Rodríguez N, Andrés-Iglesias J, Luna-Cano R, García-Soidán J, Lorenzo-Veiga B et al.** Detección de personas en riesgo de padecer diabetes en farmacias comunitarias de Pontevedra (DEDIPO). *Endocrinol Nutr.* 2016; 63(8): 387-96.
- **Fundación para la Diabetes (FD).** ¿Qué es el Día Mundial de la Diabetes? <http://www.fundaciondiabetes.org/diamundial/328/que-es-el-dia-mundial-de-la-diabetes> (visitada el 17 de Septiembre de 2018).
- **Galaviz KI, Weber MB, Straus A, Haw JS, Narayan KMV, Ali MK.** Global Diabetes Prevention Interventions: A Systematic Review and Network Meta-analysis of the Real-World Impact on Incidence, Weight, and Glucose. *Diabetes Care.* 2018; 41(7): 1526-34. doi: 10.2337/dc17-2222.
- **Garber AJ.** Novel GLP-1 receptor agonists for diabetes. *Expert Opin Investig Drugs.* 2012; 21(1): 45-57. doi: 10.1517/13543784.2012.638282.
- **Gauci R, Hunter M, Bruce DG, Davis WA, Davis TME.** Anemia complicating type 2 diabetes: Prevalence, risk factors and prognosis. *J Diabetes Complications.* 2017; 31(7): 1169-74. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.04.002.

- **Given JE, Loane M, Garne E, Addor MC, Bakker M, Bertaut-Nativel B, et al.** Metformin exposure in first trimester of pregnancy and risk of all or specific congenital anomalies: exploratory case-control study. *BMJ*. 2018; 361: k2477. doi: 10.1136/bmj.k2477.
- **Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR.** Metformin, other antidiabetic drugs, and risk of Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *J Am Geriatr Soc*. 2012; 60(5): 916-21.
- **Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al.** Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38(1): 140-9. doi: 10.2337/dc14-2441.
- **Jansson SP, Andersson DK, Svärdsudd K.** Effects of fasting blood glucose, diabetes treatment, blood pressure and anti-hypertension treatment on cardiovascular disease incidence: a 30-year follow-up study of 740 incident patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2013; 30(3): 349-57. doi: 10.1111/dme.12106.
- **Lazarus B, Wu A, Shin JI, Sang Y, Alexander GC, Secora A, et al.** Association of Metformin Use With Risk of Lactic Acidosis Across the Range of Kidney Function: A Community-Based Cohort Study. *JAMA Intern Med*. 2018 Jun 4. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.0292.
- **Look AHEAD Research Group.** Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013; 369(2): 145-54. doi: 10.1056/NEJMoa1212914.
- **Maidana GM, Lugo GB, Vera Z, Pérez S, Mastroianni PC.** Evaluación de un programa de Atención Farmacéutica en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2. *Pharm Care Esp*. 2016; 18(1): 3-15.
- **Mata-Cases M, Casajuana M, Franch-Nadal J, Casellas A, Castell C, Vinagre I, et al.** Direct medical costs attributable to type 2 diabetes mellitus: a population-based study in Catalonia, Spain. *Eur J Health Econ*. 2016; 17(8): 1001-10.
- **NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC).** Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*. 2016; 387(10027): 1513-30. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00618-8.
- **Observatorio de la Adherencia al tratamiento (OAT); Comité Científico.** Adherencia la tratamiento en la Comunidad de Madrid. Análisis mediante encuesta poblacional. Extracto de resultados [Internet]. España: Observatorio de la Adherencia al tratamiento; 2012. <http://www.oatobservatorio.com/wp-content/uploads/2015/10/Resumen-resultados-Estudio-Adherencia-Madrid.pdf>
- **Patterson CH, Dahlquist G, Gyurus E, Green A, Soltés Z, EURODIAB Study Group.** Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009; 373: 2027-33. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60568-7
- **Pedro-Botet J, Chillarón JJ, Benaiges D, Flores-Le Roux JA.** La prevención cardiovascular en la diabetes mellitus: un reto multifactorial. *Clin Investig Arterioscler*. 2016; 28(3): 154-63. doi: 10.1016/j.arteri.2015.10.003.
- **Poirier P, Auclair A.** Role of bariatric surgery in diabetes. *Curr Cardiol Rep*. 2014; 16(2): 444. doi: 10.1007/s11886-013-0444-5.
- **Rodríguez Chamorro MA, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, Pérez Merino EM, Martínez Martínez F, Faus Dader MJ.** Efecto de la actuación farmacéutica en la adherencia del tratamiento farmacológico de pacientes ambulatorios con riesgo cardiovascular (Estudio EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO)Effect of pharmacist involvement in adherence to medications in patients with high to moderate cardiovascular risk (Study EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO). *Atención Primaria* 2011; 43(5): 245-53. Doi: 10.1016/j.aprim.2010.05.006
- **Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al.** Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012; 55: 88-93.
- **Srinivasan S, Raman R, Kulothungan V, Swaminathan G, Sharma T.** Influence of serum lipids on the incidence and progression of diabetic retinopathy and macular oedema: Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology And Molecular genetics Study-II. *Clin Exp Ophthalmol*. 2017; 45(9): 894-900. doi: 10.1111/ceo.12990.
- **Steineck I, Cederholm J, Eliasson B, Rawshani A, Eeg-Olofsson K, Svensson AM, et al; Swedish National Diabetes Register.** Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18168 people with type 1 diabetes: observational study. *BMJ*. 2015 Jun 22; 350: h3234. doi: 10.1136/bmj.h3234.
- **Swerdlow D, Preiss D, Kuchenbaecker KB, Holmes MV, Engmann JE, Shah T, Sofat R, et al.** HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet*. 2015; 385(9965): 351-61. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61183-1.
- **Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, Shun-Shin MJ, Francis D, Oliver N, Meeran K.** Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018; 319(15): 1580-91. doi: 10.1001/jama.2018.3024.