

INTRODUCCIÓN

El presente documento trata de ser un análisis crítico de la evidencia sobre la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) por parte de la Fundación de red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (Fundación redGDPS), continuación del publicado en 2011¹.

Esta guía aprovecha el análisis realizado con anterioridad por otras guías de práctica clínica (GPC) y consensos de diferentes asociaciones en relación con la diabetes mellitus (DM) a través de preguntas formuladas en formato PICO (pregunta, intervención, comparación y resultados) sobre distintos ámbitos de la DM2²⁻⁷.

La actualización se ha elaborado valorando evidencias previas de nuestra edición anterior y añadiendo recomendaciones nuevas en las preguntas en que se han producido recientes ensayos clínicos o revisiones sistemáticas; los períodos de revisión han sido diferentes, aunque todos (como mínimo) hasta abril de 2015, ya que durante la elaboración de la guía se han producido novedades relevantes que se han añadido en algunos capítulos relacionados, fundamentalmente, con el tratamiento de la hiperglucemia.

Este trabajo tiene como objetivo ayudar en la toma de decisiones a los distintos profesionales que trabajan en el ámbito de la DM2 (médicos de familia, enfermeras, endocrinólogos, internistas, educadores en DM, etc.), pero con un especial énfasis en su aplicación a la atención primaria de salud.

Los temas abordados en esta edición de la guía se han ampliado, y se han añadido a los anteriores la DM gestacional, la hipoglucemia, situaciones especiales como el tratamiento en caso de insuficiencia renal o cardíaca, mayores de 75 años u obesidad. También abordamos intervenciones en hígado graso no alcohólico y cribado de higiene bucodental en DM2, así como intervenciones para la mejora en la adherencia terapéutica, la posible mejora con las

nuevas tecnologías o aplicaciones o los modelos más eficientes en la gestión de los pacientes con DM2. Un total de 61 preguntas.

Como novedades reseñables cabe destacar en el área del cribado de la DM2 los ensayos clínicos del ADDITION-Cambridge⁸, la guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) de prevención de DM2⁹, la revisión sistemática de la United States Preventive Services Task Force¹⁰ y el uso de las reglas de predicción de riesgo (FINnish Diabetes Risk SCore [FINDRISC]) en la estrategia de prevención de la DM2. No existen evidencias de que el cribado de DM2 haya disminuido la morbimortalidad derivada de su intervención en población general; sin embargo, sí tenemos evidencias de que las intervenciones en grupos de riesgo disminuyen la incidencia de DM o la retrasan, con ensayos clínicos en población española¹¹. Seguimos recomendando el cribado oportunista por factores de riesgo o (nuevo) según las reglas de predicción de riesgo (FINDRISC).

Quizá la gran aportación en este período viene en el área de la dieta con el estudio PREDIMED¹², en el que el consumo de dieta mediterránea frente a la dieta baja en grasas supuso una disminución en los eventos cardiovasculares (en una población en que el 50 % al menos eran personas con DM2) a la vez que un mejor control y prevención de la DM2 en población con riesgo de DM2. También existen nuevas revisiones sistemáticas a favor de las dietas de bajo índice glucémico, bajo índice en hidratos de carbono y dietas de alto contenido en proteínas¹³.

Sobre la importancia del control glucémico y los objetivos de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) en las personas con DM2, se abre una nueva orientación derivada de la no mejora del control estricto en los resultados finales de morbimortalidad cardiovascular. Esta orientación trata de individualizar los objetivos; estos no solo deben centrarse en la edad, el tiempo de evolución de la DM2, la presencia o no

de complicaciones y la frecuencia de hipoglucemias, sino que también deben considerar los deseos y la capacidad de cada paciente en función de su estado cognitivo, apoyo socio familiar y esperanza de vida⁷.

Dentro del arsenal terapéutico y en el tratamiento hipoglucemiante, cabe resaltar los recientes estudios de seguridad cardiovascular para nuevos fármacos, en las familias de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4), los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) y los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). Han sido numerosos, y resaltamos el EXAMINE (alogliptina)¹⁴, SAVOR-TIMI (saxagliptina)¹⁵, TECOS (sitagliptina)¹⁶ o ELIXA (lixisenatida)¹⁷, en los que no se encontró inferioridad cardiovascular frente a placebo. La gran noticia ha sido la disminución del objetivo primario (infarto agudo de miocardio no fatal + accidente cerebrovascular no fatal + muerte cardiovascular) y de mortalidad general y cardiovascular en el estudio con la empagliflozina (EMPA-REG)¹⁸ y con la liraglutida (LEADER)¹⁹ frente a placebo, que han supuesto un nuevo planteamiento en el algoritmo terapéutico de la hiperglucemia en los pacientes con DM2 en prevención secundaria o con antecedentes de enfermedad o evento cardiovascular previo. Están pendientes estudios de seguridad cardiovascular de exenatida y dulaglutida. Antes de editarse esta guía se ha publicado el SUSTAIN-6 (semaglutida, producto de momento no comercializado en España), donde las personas tratadas con semaglutida durante 104 semanas presentaron una disminución en el objetivo primario (infarto agudo de miocardio no fatal + accidente cerebrovascular no fatal + muerte cardiovascular); no obstante, no hubo disminución en mortalidad por todas las causas ni cardiovascular²⁰.

Estos estudios y la reciente GPC de la NICE⁴ sugieren la prescripción como segundo fármaco tras la metformina en las personas con DM2 de los iDPP-4, la pioglitazona, sulfonilureas e iSGLT-2; son de elección la empagliflozina y la liraglutida en personas que han padecido un evento cardiovascular.

En el área macrovascular no ha habido ensayos clínicos aleatorizados nuevos, pero los niveles de presión arterial recomendados tras varias revisiones sistemáticas y consensos se han equiparado a los de la población general (140/90 mmHg), niveles también recomendables en pacientes con nefropatía²¹. Otras novedades las encontramos en el área del tratamiento: el cambio en la combinación de terapia de primera elección (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina + antagonistas del calcio dihidropiridínicos) en pacientes no obesos²² y la toma nocturna del segundo fármaco²³. En el tratamiento de la hiperlipidemia, varios consensos y GPC han cambiado el anatema de administrar estatinas en función de los niveles de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; el criterio es el riesgo cardiovascular del paciente y el objetivo del tratamiento no es alcan-

zar un nivel determinado de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, sino la intensidad/dosis del tratamiento con estatinas que se ha de aplicar^{24,25}. Existen diferentes maneras de evaluar el riesgo cardiovascular de las personas con DM2; seguimos manteniendo una línea acorde con la no equiparación de la persona con DM2 como un equivalente coronario y manteniendo el REGICOR como tabla de predicción de riesgo cardiovascular en las personas con DM2 a pesar de la aparición de numerosas reglas de predicción nuevas. También han surgido numerosas revisiones sistemáticas sobre los mismos estudios realizados con anterioridad en el área de la antiagregación con ácido acetilsalicílico en prevención primaria y que nos mantienen en la posición de no antiagregar en prevención primaria a las personas con DM2²⁶.

Dentro de la microangiopatía, tras una actualización exhaustiva seguimos con la realización del cribado de retinopatía cada tres años en las personas con un fondo de ojo normal a través de la retinografía con cámara no midriática de 45° con una sola fotografía digital²⁷. En el área del cribado en la nefropatía diabética se añade el filtrado glomerular al cociente albúmina/creatinina en la primera orina de la mañana en el inicio de la enfermedad y anualmente con posterioridad²⁸.

En cuanto al pie diabético, recientemente se ha editado la GPC del NICE y se ha publicado una revisión sistemática de la Cochrane respecto a la prevención a través de programas educativos, en los que no hay evidencias para asegurar que estos programas reducen por sí solos la incidencia de úlceras o amputaciones de pie²⁹. Se siguen recomendando los programas estructurados de cribado, estratificación del riesgo y de prevención y tratamiento del pie de riesgo³⁰.

En el área del autoanálisis, no se recomienda este de forma sistemática en los pacientes no insulinizados y con control metabólico estable³¹. Sí se recomienda en pacientes insulinizados o en tratamiento que induce hipoglucemias con el fin de prevenirlas³². Se adjunta un cuadro de periodicidad del autoanálisis en función del tratamiento y situación del paciente.

Existe un gran número de situaciones especiales que se han abordado en la guía. En personas con insuficiencia renal y filtrado glomerular inferior a 30 ml/min/1,73 m², se deberían prescribir iDPP-4, repaglinida o insulina en dosis menores y no prescribir metformina³³. En pacientes con obesidad serían preferentes los tratamientos con iSGLT-2 o análogos del GLP-1, o en pacientes > 75 años o con multimorbilidad, en que los objetivos de HbA_{1c} deberían ser más laxos (7,5-8,5 %) ³⁴. En los pacientes con insuficiencia cardíaca se desaconseja la toma de pioglitazona y saxagliptina, así como los iSGLT-2 en pacientes con diuréticos del asa³⁵. No se deberían prescribir en general análogos del GLP-1, debido a los efectos gastrointestinales y el posible aumento de la fre-

cuencia cardíaca en estos. Los objetivos de HbA_{1c} deberían ser laxos.

No se aconseja el cribado del hígado graso no alcohólico en las personas con DM2, tampoco la realización de biopsias hepáticas y sí la reducción de peso en al menos un 5 % del peso corporal³⁶.

Se recomienda efectuar anamnesis sobre el consumo de tabaco y facilitar intervenciones para su abandono³⁷. En cuanto a la salud bucodental, la exploración de dientes y encías debería ser básica en la exploración inicial para ofrecer al paciente un consejo sobre higiene dental³⁸. Se recomienda la vacunación antigripal anual en las personas con DM2³⁹.

Dentro de la mejora en la adherencia al tratamiento, se indica la utilidad de las posologías sencillas, el empleo de dosis fijas de asociaciones de fármacos en una sola pastilla y los recuerdos a través del teléfono⁴⁰. En el mundo digital y de las nuevas tecnologías se recomienda la transmisión de datos en tiempo real y las aplicaciones con calidad estandarizada como apoyo a la visita presencial⁴¹.

Respecto a los modelos de gestión más eficiente de las personas con DM2, destaca el modelo de atención a la cronicidad, o Chronic Care Model (CCM), para estratificar a la población con la finalidad de crear una atención más definida y eficiente en función de la gravedad de los pacientes. Dentro de los cambios

de este modelo estarían los cambios en la organización o en los equipos de Atención Primaria, la auditoría y la retroalimentación a los profesionales sanitarios y la promoción del autocuidado⁴².

La hipoglucemia y su diagnóstico, así como el tratamiento, se abordan en el caso de consciencia del paciente que admite la vía oral o en la disminución leve del nivel de consciencia o en la hipoglucemia grave⁴³.

No hay criterios claros en cuanto al diagnóstico de la DM gestacional⁴⁴. Se aconseja realizar un cribado universal de DM gestacional a todas las gestantes en la semana 24-28 de gestación. Se recomienda llevar a cabo un cribado de DM2 en la primera visita prenatal y reevaluar a las 6-12 semanas tras el parto⁴⁵. Como tratamiento de primera elección están la dieta y el ejercicio, y la insulina es el fármaco de elección en caso de fracaso de las medidas higienicodietéticas⁴⁶.

Por supuesto, quedan temas que no se han tocado en esta introducción y que requieren una lectura más exhaustiva de la guía. Esperamos que esta guía sirva de reflexión y ayuda en las decisiones que puedan surgir en la atención a las personas con DM2, que, sin duda, en algunas ocasiones serán de mayor complejidad que las planteadas en esta guía y no podrán sustituir el juicio clínico.

Patxi Ezkurra Loiola
Coordinador

BIBLIOGRAFÍA

1. Ezkurra P, Artola S, Diez J, Franch J, García-Soidán J, Mata M, et al. Práctica clínica en la DM2. Análisis crítico de las evidencias por la Red GDPS. 2011. Disponible en: URL: <http://www.redgtps.org/index.php?idregistro=542>. Último acceso: junio de 2016.
2. Grupo de Trabajo para la Elaboración de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes Tipo 2. Guía de práctica clínica sobre diabetes tipo 2. Vitoria-Gasteiz: Osakidetza; 2014. Disponible en: URL: <http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-phgpc00/e>. Último acceso: junio de 2016.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults. Clinical guideline update. 2015. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/gid-inconsultation/resources/type-2-diabetesguideline-consultation>. Último acceso: febrero de 2015.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guidelines [NG28]. 2015. Disponible en: URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>. Último acceso: junio de 2016.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015. Diabetes Care 2015;38(Suppl 1):S1-48.
6. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. AACE/ACE diabetes guidelines. Endocr Pract 2015;21(Suppl 1):S1-87.
7. 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;38:140-9.
8. Simmons RK, Echouffo-Tcheugui JB, Sharp SJ, Sargeant LA, Williams KM, Prevost AT, et al. Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10 years (ADDITION-Cambridge): a cluster-randomised controlled trial. Lancet 2012;380:1741-8.
9. NICE. Preventing type 2 diabetes: risk identification and interventions for individuals at high risk. NICE public health guidance 38. 2012. Disponible en: URL: <https://www.nice.org.uk/Guidance/PH38>. Último acceso: septiembre de 2015.
10. Selph S, Dana T, Blazina I, Bougatsos C, Patel H, Chou R. Screening for type 2 diabetes mellitus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2015;162:765-76.

11. Costa B, Barrio F, Cabré JJ, Pinol JL, Cos X, Solé C, et al. Delaying progression to type 2 diabetes among high-risk Spanish individuals is feasible in real-life primary healthcare settings using intensive lifestyle intervention. *Diabetologia* 2012;55(5):1319-28.
12. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-90.
13. Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2013;97(3):505-16.
14. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369(14):1327-35.
15. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369(14):1317-26.
16. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.
17. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al.; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57.
18. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
19. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
20. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016. [Epub ahead of print.]
21. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603-15.
22. Weber MA, Jamerson K, Bakris GL, Weir MR, Zappe D, Zhang Y, et al. Effects of body size and hypertension treatments on cardiovascular event rates: subanalysis of the ACCOMPLISH randomised controlled trial. *Lancet* 2013;381:537-45.
23. Zhao P, Xu P, Wan C, Wang Z. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10:CD004184.
24. National Clinical Guideline Centre (UK). Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2014.
25. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2889-934.
26. Xie M, Shan Z, Zhang Y, Chen S, Yang W, Bao W, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events: meta-analysis of randomized controlled trials and subgroup analysis by sex and diabetes status. *PLoS ONE* 2014;9(10):e90286.
27. Scanlon PH, Aldington SJ, Leal J, Luengo-Fernández R, Oke J, Sivaprasad S, et al. Development of a cost-effectiveness model for optimisation of the screening interval in diabetic retinopathy screening. *Health Technol Assess* 2015;19(74):1-116.
28. Farmer AJ, Stevens R, Hirst J, Lung T, Oke J, Clarke P, et al. Optimal strategies for identifying kidney disease in diabetes: properties of screening tests, progression of renal dysfunction and impact of treatment-systematic review and modelling of progression and cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2014;18:1-128.
29. Dorresteijn JA, Kriegsman DM, Assendelft WJ, Valk GD. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD001488.
30. National Institute for Clinical Excellence. Management of type 2 diabetes: prevention and management of foot problems. Clinical guideline. London: National Institute for Clinical Excellence; 2015. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng19/resources/diabetic-foot-problemsprevention-and-management-1837279828933>. Último acceso: mayo de 2015.
31. Malanda UL, Welschen LMC, Riphagen II, Dekker JM, Nijpels G, Bot SD. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(1):CD005060.
32. McCulloch, David K. Blood glucose self-monitoring in management of adults with diabetes mellitus. Waltham, MA: UpToDate; 2015. Disponible en: URL: <http://www.uptodate.com>. Último acceso: junio de 2016.
33. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014;312(24):2668-75.
34. IDF. Global guideline for managing older people with type 2 diabetes. 2013. Disponible en: URL: <http://www.idf.org/guidelines-older-people-type-2-diabetes>. Último acceso: febrero de 2015.

35. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al.; Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: summary. *Diab Vasc Dis Res* 2014;11(3):133-73.
36. Bazick J, Donithan M, Neuschwander-Tetri BA, Kleiner D, Brunt EM, Wilson L, et al. Clinical model for NASH and advanced fibrosis in adult patients with diabetes and NAFLD: guidelines for referral in NAFLD. *Diabetes Care* 2015;38:1347-55.
37. Hollands GJ, McDermott MS, Lindson-Hawley N, Vogt F, Farley A, Aveyard P. Interventions to increase adherence to medications for tobacco dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD009164.
38. Sgolastra F, Severino M, Pietropaoli D, Gatto R, Monaco A. Effectiveness of periodontal treatment to improve metabolic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Periodontol* 2013;84:958-73.
39. Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Vaccines for the prevention of seasonal influenza in patients with diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine* 2015;13:53.
40. Krass I, Schieback P, Dhippayom T. Adherence to diabetes medication: a systematic review. *Diabet Med* 2015;32(6):725-37.
41. Pal K, Eastwood SV, Michie S, Farmer A, Barnard ML, Peacock R, et al. Computer-based interventions to improve self-management in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2014;37(6):1759-66.
42. Stollefson M, Dipnarine K, Stopka C. The chronic care model and diabetes management in US primary care settings: a systematic review. *Prev Chronic Dis* 2013;10:E26.
43. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013;36:1384-95.
44. Farrar D, Duley L, Medley N, Lawlor DA. Different strategies for diagnosing gestational diabetes to improve maternal and infant health. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD007122.
45. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Thompson D, Berger H, Feig D, Gagnon R, Kader T, et al. Diabetes and pregnancy. *Can J Diabetes* 2013;37(Suppl 1):S168-83.
46. Balsell M, García-Patterson A, Solá I, Roqué M, Gich I, Corcoy R. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h102.