

El Consenso ADA-EASD 2009⁹ sitúa a los GLP-1 en un nivel 2, asociado a la metformina, y en el mismo rango que metformina más pioglitazona. Por el contrario, este consenso⁹ no incluye a los I-DPP-4 por tres motivos: a) efectividad comparable o más baja para reducir la glucemia que otros fármacos más antiguos; b) experiencia limitada, y c) coste elevado.

Las guía NICE¹⁰ considera a los I-DPP-4 de segunda línea terapéutica. Pueden sustituir a las sulfonilureas cuando el control de glucosa persiste o es inadecuado ($\text{HbA}_{1c} > 6,5\%$) con metformina; también si el paciente tiene un riesgo significativo de hipoglucemia y las sulfonilureas están contraindicadas o no son toleradas. La guía NICE¹⁰ considera añadir I-DPP-4 asociado a sulfonilureas cuando el control de la glucosa es inadecuado ($\text{HbA}_{1c} \geq 6,5\%$) y la metformina no es tolerada o está contraindicada.

Se valorará el uso del análogo de GLP-1 exanatide cuando un paciente mal controlado con varios antidiabéticos orales presenta un IMC $> 35 \text{ kg/m}^2$. De forma especial, si la pérdida de peso puede beneficiar otras comorbilidades (i.e. artrosis).

El algoritmo de la Asociación Canadiense 2008 no incluye a los análogos GLP-1 como fármacos hipoglucemiantes para el tratamiento de la diabetes. Por el contrario, sí incluye a los I-DPP-4 como segundo escalón terapéutico, con el aviso de una seguridad desconocida, pero con las ventajas de controlar la glucemia posprandial y de tener un efecto neutro sobre el peso. Sobre la base de las evidencias publicadas, se concluye que los inhibidores DPP-4 son opciones coste-efectivas para utilizar en terapia dual (aunque caros, comparativamente), especialmente cuando la insulina se considera inapropiada o inaceptable para el paciente.

La combinación de I-DPP-4 y metformina es una asociación terapéutica que ofrece ventajas sobre otras asociaciones: menor número de hipoglucemias que metformina más sulfonilureas o menor ganancia ponderal que la asociación de metformina y glitazonas⁶.

En resumen, la paciente descrita puede beneficiarse de asociar incretín miméticos, tanto los análogos del GLP-1 como los I-DPP-4, aunque parece más aconsejable iniciar una pauta de insulinización.

Bibliografía

1. Standards of medical care in diabetes 2009. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2009;32:S13-61.
2. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006;368:1696-705.
3. Amori RE, Lau J, Pittas A. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. Systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298:194-206.
4. Pratley RE, Salsali A. Inhibition of DPP-4: A new therapeutic approach for the treatment of type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:919-31.
5. Chia CW, Egan JM. Incretin-based therapies in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3703-16.
6. Halimi S. DPP-4 inhibitors and GLP-1 analogues: For whom? Which place for incretins in the management of type 2 diabetic patient? *Diabetes Metab*. 2008;34:S91-5.

7. Inzucchi S, McGuir D. New drugs for the treatment of diabetes. Part II: Incretin-based therapy and beyond. *Circulation*. 2008;117:574-84.
8. Blonde L, Klein EJ, Han J, Zhang B, Mac SM, Poon TH, et al. Interim analysis of the effects of exanatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8:436-47.
9. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Colman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hypoglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:193-203.
10. Type 2 diabetes. National clinical guideline for management in primary and secondary care (update). 2008. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG66diabetesfullguideline.pdf>.

doi: 10.1016/j.rce.2009.04.005

Añadir insulina de acción lenta. Dr. J.A. Martín Otero

Se presenta el caso de una paciente diabética mal controlada pese a mantener las recomendaciones de cambios en el estilo de vida y estar en tratamiento con metformina y una sulfonilurea en dosis adecuadas. Además de la diabetes, se identifican otros factores de riesgo vascular, como el antecedente familiar, una hipertensión arterial en grado 1 pese a tratamiento con dos fármacos, obesidad de grado 1 y dislipemia en tratamiento de la que se desconoce el grado de control.

En primer lugar, parece necesario insistir en las modificaciones de su estilo de vida, que se muestran claramente insuficientes: persiste el exceso de peso (grado II) a pesar de reiterados intentos para adelgazar. Es bien conocida la relativa falta de eficacia de estas medidas en los pacientes que habitualmente acuden a nuestras consultas. No obstante, es una parte del tratamiento que ha demostrado un beneficio indudable, como fue patente en el estudio Steno-2¹. Una estrategia de intervención intensiva global sistemática en pacientes con DM2 (objetivo de PA $< 130/80 \text{ mmHg}$; $\text{HbA}_{1c} < 6,5\%$, colesterol total $< 175 \text{ mg/dl}$, triglicéridos $< 150 \text{ mg/dl}$ y aspirina sistemática), con una atención especial en la implementación y consecución de los cambios de estilo de vida, durante un período de seguimiento medio de 7,8 años, redujo la incidencia de eventos cardiovasculares, con respecto al tratamiento usual, en un 53%. Así pues, mi primera recomendación sería insistir en las modificaciones del estilo de vida como parte esencial del tratamiento. Estas medidas deben reforzarse siempre (a pesar del desánimo que conlleva en muchos casos), tal y como se recoge en las recomendaciones de las principales sociedades científicas y guías de práctica clínica.

El tratamiento antidiabético debe ser modificado; la paciente toma dos fármacos (metformina y glipizida) y no ha conseguido el objetivo de $\text{HbA}_{1c} < 7,0\%$ ². Este objetivo de

control glucémico ha sido puesto en entredicho tras la publicación de los estudios ACCORD³ y ADVANCE⁴. Aunque pueden existir justificaciones para otras opciones terapéuticas, la introducción de insulina basal de acción lenta parece la opción más adecuada. No parece lógico mantener una sulfonilurea (secretagogo) que se está mostrando ineficaz, y puede estar reflejando una probable insulinopenia (fracaso final de la célula beta). La utilización relativamente precoz de la insulina también se recoge en las recomendaciones de otras sociedades científicas como la Asociación Canadiense de Diabetes o la británica.

Diversos estudios han demostrado que el control metabólico de los pacientes con diabetes se asocia a una reducción de complicaciones vasculares (estudios DCCT⁵ en DM1 o UKPDS⁶ en DM2). En ambos estudios el beneficio observado durante el período de seguimiento, en torno a unos 5 años, fue gracias a la reducción de las complicaciones microvasculares. No se apreció una reducción significativa de las complicaciones macrovasculares o de la mortalidad global, lo que durante muchos años no ha tenido una explicación convincente. Los datos de estos estudios a largo plazo (más de 10 años)^{7,8}, así como los datos a 13 años del estudio Steno-2⁹, demuestran claramente que los beneficios de controlar adecuadamente la diabetes, en términos de evitar complicaciones macrovasculares y, por tanto, de prolongar la supervivencia de los pacientes, se obtienen con una actuación lo más precoz e intensa posible en los primeros años de la enfermedad. Es lo que se ha denominando “efecto legado” o “memoria metabólica”, que probablemente marcará la estrategia terapéutica de la diabetes para los próximos años. Parece pues que no debemos esperar a conseguir un control metabólico adecuado con cambios sucesivos de fármacos, sino procurar un correcto control lo más precozmente posible.

En este sentido, y teniendo en cuenta los fármacos disponibles en la actualidad, la insulina es la más eficaz. La insulina consigue descensos de la HbA_{1c} superiores al 1,5%, lo que sería suficiente para la enferma descripta.

Al desconocer el comportamiento de las glucemias posprandiales, no podemos sugerir otras opciones de insulínización aparte de la insulina basal de acción lenta. Tal vez otras estrategias, como la insulina basal plus (insulina de acción prolongada basal más una dosis adicional de insulina rápida), podrían mejorar el control de esta paciente.

En resumen, mi recomendación sería mantener el tratamiento con metformina y sustituir la sulfonilurea por una insulina de acción prolongada administrada una vez al día.

Bibliografía

1. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348:383–93.
2. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Colman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hypoglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:193–203.
3. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545–59.
4. The ADVANCE collaborative group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560–72.
5. The DCCT research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329:977–86.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS Group). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837–853.
7. Holman RR, Sanjoy KP, Bethel MA, Mathews DR, Nei HA. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1577–89.
8. The Diabetes Control and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353:2643–53.
9. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:580–91.

doi: 10.1016/j.rce.2009.04.006

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.