

## la diabetes mellitus tipo 2

---

Hoy día, se ha demostrado que conseguir que los enfermos diabéticos presenten un adecuado control metabólico de su enfermedad, tanto de la hiperglucemia como del resto de factores de riesgo cardiovascular, hipertensión, dislipemia, tabaquismo, obesidad, hace que se evite o retrase la aparición de complicaciones agudas y crónicas, ya sean macro o microvasculares y que mejoren tanto las expectativas como la calidad de vida de los mismos.

En la base del tratamiento del paciente diabético, bien sea como única terapia o en combinación con fármacos, están la práctica de ejercicio y el seguimiento de dieta adecuada.

En la diabetes mellitus tipo 2, si no se logran unas cifras de glucemia adecuadas con dieta y ejercicio, pasaremos a iniciar terapia farmacológica bien con insulina en aquellos casos que sea necesario o con un antidiabético oral, metformina en obesos y sulfonilureas en los pacientes en los que se sospeche predominio de déficit de secreción de insulina.

En caso de no conseguir buenos niveles de control con dosis máximas de un agente oral se puede añadir un segundo agente oral para tratar de conseguir el buen control.

En aquellos pacientes en que no se consiga un buen control con el uso de dos antidiabéticos orales se puede combinar un tercer antidiabético oral, añadir insulina nocturna al tratamiento oral o pasar a tratamiento insulínico.

---

**J.J. Mediavilla Bravo**

Centro de Salud Pampliega. Pampliega. Burgos.

La denominación de diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, resultante de defectos en la secreción o en la acción de la insulina o de ambos mecanismos<sup>1</sup>.

La DM se puede asociar con complicaciones agudas que pueden dar lugar a alteraciones importantes, en caso de no tratamiento urgente, como precipitación de accidentes cardiovasculares o cerebrovasculares, lesiones neurológicas y coma. Igualmente, la hiperglucemia crónica de la diabetes se asocia a largo plazo a lesiones que provocan disfunción y fallo de varios órganos, en especial ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos.

La DM tipo 2 es una de las enfermedades con mayor impacto socio-sanitario, dada su elevada prevalencia, su morbilidad por complicaciones crónicas y la alta mortalidad del proceso<sup>2</sup> que afectan a la salud y el bienestar social de las personas que la padecen. Diversos estudios, como el Kumamoto Study<sup>3</sup>, UKPDS<sup>4</sup> y otros, han demostrado inequívocamente que el tratamiento optimizado de la DM reduce significativamente la aparición o progresión de las complicaciones crónicas de la enfermedad así como la mortalidad asociada, todo lo cual hace que el abordaje terapéutico de la DM sea un reto al que debemos enfrentarnos habitualmente en nuestra práctica clínica.

### Epidemiología

En el mundo occidental la prevalencia de DM conocida oscila entre el 1-3% de la población, así se estima en un 2-4% la prevalencia de los casos sin diagnosticar, lo que hace concluir a varios autores que el número de casos sin diagnosticar es similar al de los conocidos, la prevalencia aumenta significativamente con la edad y alcanza cifras del 20% por encima de los 80 años. La incidencia anual de DM tipo 2 varía entre 25 y 150 casos nuevos por 100.000/habitantes y año.

Se prevé que estas cifras de prevalencia e incidencia aumenten en los próximos años por circunstancias relacionadas con el progresivo envejecimiento de la población, el incremento de las tasas de obesidad, seguimiento de dietas no saludables, vida sedentaria y la progresiva urbanización e industrialización. Todos estos factores hacen que en nuestro país podríamos pasar

de los 2.121.000 diabéticos existentes en el año 1991 a 3.076.000 diabéticos en el 2021<sup>5</sup>.

### Etiopatogenia

La etiopatogenia de la DM tipo 2 no está totalmente aclarada y no puede ponerse en relación con un solo mecanismo patogénico. Está en discusión los defectos bioquímicos moleculares primarios que la desencadenan. Se considera que ocurren dos procesos: por un lado, un aumento de la resistencia a la insulina de las células diana del tejido muscular, adiposo o hepático y, por otro, el fallo de la célula beta pancreática, que intenta compensar esta resistencia de los tejidos a la acción insulínica aumentando la secreción de insulina por el páncreas. Deficiencias en la secreción de insulina y defectos en su acción coexisten con frecuencia en el mismo paciente, y es difícil dilucidar cuál de estas anomalías es la causa primaria de la hiperglucemia.

### Clasificación

La Asociación Americana de Diabetes en el año 1997<sup>1</sup> propuso unos nuevos criterios diagnósticos y de clasificación de la DM. Dicha propuesta fue apoyada en su mayor parte por un informe provisional de un grupo de expertos de la OMS en el año 1998<sup>6</sup> (tabla 1).

- *Diabetes mellitus tipo 1*. Suele manifestarse en la edad infanto-juvenil (antes de los 30 años) en su gran mayoría son de origen autoinmune. Se caracteriza por un defecto de la secreción de insulina y constituye un 5-10% de todos los casos de diabetes. Siempre es subsidiaria de tratamiento insulínico.
- *Diabetes mellitus tipo 2*. Es la forma más frecuente de DM, ya que representa entre el 90 y el 95% de los casos. Suele presentarse después de los 40 años e ir

TABLA 1  
Clasificación etiológica de la diabetes mellitus

Diabetes tipo 1
Autoinmune
Idiopática
Diabetes tipo 2
Otros tipos específicos de diabetes
Defectos genéticos de la función de las células beta
Defectos genéticos en la acción de la insulina
Enfermedades del páncreas exocrino
Endocrinopatías
Inducida por drogas o fármacos
Infecciones
Formas raras de diabetes mediadas por procesos inmunes
Otros síndromes genéticos ocasionalmente asociados con diabetes
Diabetes gestacional

unida a obesidad que está presente hasta en el 80% de los pacientes con DM tipo 2. Para su tratamiento se necesita dieta y ejercicio solos o asociados a antidiabéticos orales y/o insulina (tabla 2).

- *Otros tipos específicos de diabetes*. En este grupo se engloban múltiples variedades de diabetes con características patogénicas similares a las DM tipo 1 o DM tipo 2, en las que se ha podido encontrar una etiología definida.
- *Diabetes gestacional*. Es aquella diabetes diagnosticada por primera vez durante el embarazo. Se presenta en el 1-14% de embarazadas y se asocia a un mayor riesgo de complicaciones obstétricas y perinatales.

### Diagnóstico

La DM2 cursa de forma asintomática en numerosas ocasiones (solamente existe hiperglucemia) aunque otras veces podemos sospechar su existencia:

TABLA 2  
Características diferenciales de la diabetes mellitus tipo 1 y la diabetes mellitus tipo 2

	DIABETES MELLITUS TIPO 1	DIABETES MELLITUS TIPO 2
Sexo	Igual proporción de varones y mujeres	Mayor proporción de mujeres afectadas
Edad de aparición	Más frecuente en jóvenes	Más frecuente a partir de 35 años
Forma de presentación	Brusca	Insidiosa
Síntomas	Tríada clásica y adelgazamiento	Escasos
Peso	Normal	Obeso
Predisposición genética	Relación HLA	Polimorfismo genético (no relación HLA)
Factores ambientales	Virus, toxinas, estimulación autoinmunitaria	Obesidad
Autoanticuerpos	50-85%	10%
Insulinitis inicial	50-75%	No
Insulinemia	Descendida	Variable
Cetosis	Propensos	Resistentes
Tratamiento con insulina	Casi siempre indispensable	Inicialmente no se precisa, si bien puede ser necesario para mejorar el control metabólico

- Por presencia de síntomas diabéticos: poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso.
- Por aparición de cuadros metabólicos agudos: hiperglucemia hiperosmolar no cetósica.
- Por la presencia de enfermedades que acompañan a la diabetes: obesidad, hipertensión, dislipemia.
- Por existencia de complicaciones microangiopáticas o macroangiopáticas (retinopatía, neuropatía, cardiopatía isquémica, accidentes vasculocerebrales o vasculopatía periférica).

La confirmación del diagnóstico de diabetes mellitus se realiza por medios analíticos según los criterios establecidos en 1997 por la Asociación Americana de Diabetes<sup>1</sup> (tabla 3). Se considera diabético al paciente que por cualquiera de los tres métodos diferentes presente:

- Glucemia al azar en plasma venoso (en cualquier momento del día independientemente de la última comida) mayor o igual a 200 mg/dl en presencia de síntomas clásicos de diabetes (poliuria, polidipsia, pérdida inexplicable de peso).
- Glucemia plasmática basal (GPB) (glucemia en ayunas sin ingesta calórica en al menos las 8 h previas) mayor o igual a 126 mg/dl.
- Glucemia a las 2 h de la sobrecarga oral de 75 g de glucosa mayor o igual a 200 mg/dl.

Los dos últimos criterios deben ser confirmados en días distintos.

Junto con el diagnóstico de DM, existen unos criterios de homeostasis alterada de la glucosa que serían estadios intermedios entre la normalidad y la DM y que son considerados como factor de riesgo para el desarrollo de diabetes y de enfermedades cardiovasculares. Estos estadios son:

- *Glucemia basal alterada.* Son aquellos casos con cifras de glucemia basal entre 110 y 125 mg/dl.
- *Intolerancia a la glucosa.* Se define como glucemia basal en plasma inferior a 126 mg/dl y entre 140 y 199 mg/dl a las 2 h de la sobrecarga oral de 75 g de glucosa.

### Prevención

- *Prevención primaria.* Comprende las medidas para reducir la incidencia de la enfermedad. Estas medidas serían todas aquellas encaminadas a propiciar cambios de vida en la población general, mediante la promoción de hábitos higienicodietéticos adecuados previniendo no sólo la hiperglucemia sino también la obesidad, dislipemia, hipertensión arterial y complicaciones ateroscleróticas.
- *Prevención secundaria.* Consiste en procurar un diagnóstico y tratamiento precoces por medio del cribado y posterior confirmación diagnóstica. En esta fase preclínica de la enfermedad será preciso recomendar cambios dietéticos y práctica de ejercicio físico unido al posible empleo precoz de fármacos.
- *Prevención terciaria.* Trataría de evitar la aparición y desarrollo de las complicaciones de la enfermedad por medio de un adecuado control de la glucemia unido al oportuno tratamiento de las lesiones renales (control de la presión arterial, etc.), retinianas (fotocoagulación, vitrectomía) y de los diversos factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, dislipemia, tabaquismo)<sup>7</sup>.

### Actitud ante un paciente con diabetes mellitus

Los objetivos terapéuticos ante un paciente con DM son: eliminar los síntomas hiperglucémicos mediante la normalización de los valores de glucemia, prevenir las complicaciones metabólicas agudas, retrasar o minimizar las complicaciones crónicas, reducir la morbilidad y mortalidad y conseguir unas expectativas y calidad de vida iguales a las del individuo no diabético.

Lograr estos objetivos hace que en el paciente diabético debamos siempre valorar su control metabólico y el tratamiento que requiere, individualizando dichos objetivos según las características de cada paciente. Así en los individuos más jóvenes estaría indicado un control intensivo de la glucemia y del resto de los factores de riesgo con el objetivo de retrasar o evitar la aparición de las complicaciones. En ancianos que presenten expectativa de vida limitada o complicaciones de la DM en estadios avanzados puede no ser necesario un control tan estricto, limitándonos a evitar la aparición de síntomas osmóticos y minimizar los riesgos de hipoglucemia asociados al tratamiento antidiabético.

TABLA 3  
Criterios diagnósticos de diabetes mellitus

ESTADOS DE HIPERGLUCEMIA	CRITERIOS ADA-OMS 1997-1998
Diabetes mellitus (DM)	1. Síntomas clásicos y glucemia al azar en plasma venoso $\geq 200$ mg/dl 2. Glucemia basal en plasma venoso $\geq 126$ mg/dl* 3. Glucemia en plasma venoso $\geq 200$ mg/dl a las 2 h de sobrecarga oral con 75 g de glucosa*
Glucemia basal alterada (GBA)	Glucemia basal entre 110-125 mg/dl
Intolerancia a la glucosa	Glucemia entre 140-199 mg/dl a las 2 h del TTOG con 75 g

\*Confirmar en un día distinto.

TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa.

### Objetivos del control metabólico

En la actualidad se acumulan evidencias que demuestran los beneficios de un control intensivo de la glucemia en pacientes con DM. Así lo demuestran diversos estudios en pacientes con DM tipo 2 como el Kumamoto Study<sup>3</sup> y el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)<sup>4</sup>. Este último estudio, en el que se incluyó a 5.102 pacientes con DM tipo 2 a los que se siguió durante una media de 10 años, encontró que las complicaciones microvasculares descendían en un 25% (hemoglobina glucosilada [HbA<sub>1c</sub>] del 7,0 frente al 7,9%) en el grupo de tratamiento intensivo frente al de tratamiento convencional.

Igualmente ha quedado demostrado que el buen control de otros factores de riesgo como son la obesidad, la presión arterial, las dislipemias y la abstención de tabaco puede evitar morbimortalidad en los pacientes diabéticos. Así en el estudio UKPDS<sup>8</sup> se demuestra que la disminución de las cifras de presión arterial (PA) (144/82 frente a 154/87 mmHg) redujo en un 37% las complicaciones microvasculares, un 44% el accidente cerebrovascular (ACV), la insuficiencia cardíaca en un 56% y el infarto agudo de miocardio (IAM) en un 21%. Los objetivos ideales de control en el paciente diabético según las recomendaciones del European Diabetes Policy Group en 1999 tienen en cuenta que la elevación de la glucemia significa un notable aumento de morbimortalidad por enfermedad cardiovascular, con lo que considera la hiperglucemia como un factor más de ries-

go vascular, indicando no objetivos de control, sino valores de riesgo en relación a la glucemia, lípidos y presión arterial (tabla 4).

### Tratamiento

El tratamiento de la diabetes mellitus debe abarcar los siguientes aspectos: educación diabetológica, régimen dietético adecuado, recomendación de ejercicio físico y administración si es preciso de fármacos orales y/o insulina.

#### Educación diabetológica

La educación diabetológica es la medida terapéutica con mayor impacto en la reducción de comas diabéticos, amputaciones y días de hospitalización, en ella deben implicarse todos los profesionales del equipo asistencial.

Puede realizarse de manera individual o en grupo y debe comprender tres objetivos fundamentales: comunicación al sujeto diabético de todos aquellos conocimientos teóricos necesarios para la comprensión de su enfermedad, aprendizaje de las habilidades necesarias para un correcto tratamiento (elaboración de la dieta adecuada, práctica de autoanálisis, técnicas de autoinyección, etc.) y enseñanza sobre las actitudes a tomar en relación con los posibles problemas que puedan surgir en la vida diaria.

TABLA 4  
Valoración de valores de riesgo vascular según recomendaciones del European Diabetes Policy Group de 1999

	VALORES DE CONTROL DE GLUCEMIA		
	RIESGO BAJO	RIESGO ARTERIAL	RIESGO MICROVASCULAR
HbA <sub>1c</sub> (%)	≥ 6,5	> 6,5	> 7,5
Glucemia en plasma venoso (mg/dl)	< 110	≥ 110	> 125
Glucemia de autoanálisis			
Basal/preprandial (mg/dl)	< 100	≥ 100	≥ 110
Posprandial (pico) (mg/dl)	< 135	≥ 135	> 160
	VALORES DE CONTROL DE LIPEMIA		
	RIESGO BAJO	CON RIESGO	ALTO RIESGO
Colesterol total en suero (mg/dl)	< 185	185-230	> 230
cLDL en suero (mg/dl)	< 115	115-155	> 155
cHDL en suero (mg/dl)	> 46	39-46	< 39
Triglicéridos en suero (mg/dl)	< 150	150-200	> 200
Valores de control de presión arterial	No fumar		
Bajo riesgo (mmHg)	< 140/85		

El 6.º Informe del Joint National Committee recomienda en los pacientes diabéticos unos valores de presión arterial inferiores a 130/85 mmHg. The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, and the National Education Program Coordinating Committee. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997;157:2413-46.

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

### Dieta

En el tratamiento de la DM, la dieta constituye la base fundamental sobre la que se ajusta cualquier otra medida complementaria del tratamiento, constituyendo en muchas ocasiones la única terapia necesaria.

Como objetivos principales de la alimentación del diabético tendríamos: proporcionar un buen estado nutricional, conseguir y mantener el normopeso, alcanzar la normalidad de la glucemia y lípidos plasmáticos, minimizar las fluctuaciones de glucemia posprandial, prevenir las complicaciones y prevenir y tratar las hipoglucemias.

La alimentación del diabético no debe variar con respecto a la que debería prescribirse en una persona no diabética, teniendo en cuenta que en pacientes obesos debemos acudir al establecimiento de dietas hipocalóricas para tratar de conseguir el peso ideal.

La alimentación del diabético, como la del no diabético, ha de ser equilibrada con las proporciones de nutrientes recomendadas por los diversos consensos<sup>9</sup> (tabla 5).

### Ejercicio

Al igual que la dieta, la realización de ejercicio físico aeróbico es un medio terapéutico imprescindible en el tratamiento del diabético. Su práctica aumenta la sensibilidad a la insulina, disminuye la glucemia basal y posprandial, favorece la pérdida de peso, disminuye la presión arterial, disminuye las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos, a la vez que aumenta las lipoproteínas de alta densidad (HDL), mejora la función cardiovascular y aumenta el bienestar físico y psicológico.

El ejercicio será aeróbico, de intensidad moderada (andar, nadar) y regular (una hora de 3 a 5 días a la semana), vendrá precedido de un calentamiento, una segunda fase de ejercicio de unos 30-40 min y una tercera de finalización con menor intensidad de ejercicio, de unos 5-10 min de duración.

El ejercicio programado parece ser especialmente útil en pacientes menores de 60 años, hiperinsulinémicos, con glucemias basales inferiores a 200 mg/dl y sin otros trastornos acompañantes.

Siempre deberemos tener en cuenta antes de indicar ejercicio a un diabético sus posibles complicaciones y contraindicaciones. El principal riesgo del ejercicio en la DM son las hipoglucemias y está contraindicado si existe mal control metabólico, hipoglucemias frecuentes o asintomáticas, enfermedad aguda intercurrente, patología grave asociada, retinopatía proliferativa y neuropatía diabética<sup>10</sup>.

### Antidiabéticos orales

Los fármacos orales se utilizarán en pacientes con DM tipo 2 que tras un período de 2-4 meses de tratamiento

TABLA 5  
Recomendaciones nutricionales en la diabetes mellitus

	CONSENSOS EUROPEOS	ASOCIACIÓN AMERICANA DE DIABETES
Proteínas	15%	10-20%
Grasas saturadas	< 10%	< 10%
Grasas poliinsaturadas	15-25%	10%
Grasas monoinsaturadas		60-70%
Hidratos de carbono	50-60%	

dietético, ejercicio físico y educación sanitaria no presenten cifras de glucemia adecuadas al objetivo establecido.

La selección del tratamiento se basará en el conocimiento de la alteración metabólica subyacente y el estado funcional de la secreción de insulina. El tratamiento con fármacos orales (en monoterapia o asociación) sólo se muestra eficaz mientras las células beta pancreáticas mantengan cierta capacidad secretora de insulina, la disminución de la capacidad secretora de insulina forma parte de la progresión natural de la enfermedad, con lo cual un tratamiento con antidiabéticos orales, que haya logrado conseguir un excelente control de la glucemia, puede con el paso del tiempo ser inadecuado<sup>11</sup>.

El European Diabetes Policy Group, 1998-1999, de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) recomienda comenzar el tratamiento con fármacos orales con posterioridad a la dieta y ejercicio cuando los niveles habituales de HbA<sub>1c</sub> sean superiores al 6,5%, o la glucosa en plasma venoso, superior o igual a 110 mg/dl, y en sujetos delgados y sin factores de riesgo arterial, cuando la HbA<sub>1c</sub> sea superior a 7,5 o glucosa basal en plasma venoso superior a 125 mg/dl<sup>12</sup>.

*Fármacos insulinosecretores.* Son fármacos capaces de provocar un aumento de la secreción y liberación insulínica desde el páncreas, exigiendo un mínimo de funcionamiento de éste para que puedan ser útiles<sup>13</sup>.

– *Sulfonilureas.* Las sulfonilureas (SU) actúan estimulando la segunda fase de secreción de insulina, es decir de la insulina preformada. Producen una reducción de 60-70 mg/dl en la glucemia plasmática en ayunas y de un 1 a 2% en la HbA<sub>1c</sub><sup>14</sup>. Se administran 30 min antes de las comidas.

Las sulfonilureas deben utilizarse en DM tipo 2 en que se supone una buena función de la célula beta, cuando dieta y ejercicio no son suficientes. Los pacientes candidatos a este tratamiento serían aquellos de unos 40 años de edad, con menos de 5 años de evolución de su diabetes, con peso normal incluso con moderada obesidad y que van a seguir unas normas dietéticas<sup>15</sup>.

Las diferencias entre las distintas sulfonilureas disponibles se refieren fundamentalmente a su dosificación, se-



mivida y vía de eliminación. El control de la glucemia es similar con todas ellas. Deberemos individualizar el tratamiento, empleando las de vida media corta preferentemente en ancianos por su menor capacidad de producir hipoglucemias. Se comenzará usando dosis mínimas que se irán aumentando de forma paulatina cada una o 2 semanas hasta que se consiga el adecuado control glucémico o se llegue a la dosis máxima (tabla 6).

En la actualidad, se desaconseja usar la clorpropamida por su duración de acción prolongada. El resto de los fármacos pueden ser seleccionados inicialmente.

La glibenclamida es el secretagogo más utilizado en todo el mundo y en el estudio UKPDS se observó que el tratamiento con glibenclamida era más eficaz para controlar la glucemia durante los primeros años posteriores al diagnóstico de DM tipo 2, pero su eficacia disminuye en los años finales al estudio. Diversos estudios han observado que la hipoglucemia grave es más frecuente con glibenclamida que con las otras sulfonilureas<sup>14</sup>.

La gliquidona se elimina en un 95% por metabolismo hepático, por lo que es la sulfonilurea de elección en pacientes con alteraciones renales leves o moderadas.

La glipizida presenta una corta duración de su acción por lo que es útil en ancianos y es la SU más adecuada en la insuficiencia hepática.

La glimepirida condiciona un menor hiperinsulinismo endógeno y tiene una incidencia significativamente más baja de hipoglucemias que glibenclamida<sup>16</sup> con una mayor duración de su efecto, lo que permite que pueda ser utilizada en una única administración diaria. Es la SU de mayor precio.

Las sulfonilureas están contraindicadas en pacientes alérgicos a las sulfonamidas, DM tipo 1, diabetes pancreática, embarazo y lactancia, cirugía mayor, estrés, infecciones graves, infarto de miocardio, traumatismos y enfermedad renal o hepática significativa.

Entre los efectos secundarios más frecuentes encontramos la hiperinsulinemia, aumento de peso e hipoglucemia. Las hipoglucemias producidas por SU pueden llegar a ser graves y de producirse requieren observación durante 24-72 h.

Respecto al fracaso del tratamiento con el paso del tiempo en pacientes tratados con SU, denominado antiguamente «fracaso secundario a las sulfonilureas», hay que decir que como muestran los datos del UKPDS, el deterioro de la célula beta está probablemente programado como parte de la evolución de la diabetes tipo 2, ya que se observó este deterioro en pacientes tratados con dieta, metformina o sulfonilureas, por lo que actualmente el fracaso del tratamiento a largo plazo con SU recibe el nombre de «inadecuación de las sulfonilureas»<sup>14</sup>.

Existen diversos fármacos que interactúan con las sulfonilureas (tabla 7).

Las SU han demostrado su utilidad y seguridad durante muchos años y la posibilidad de nuevos fármacos no debe conducir al desuso de estos fármacos sin una buena razón, más teniendo en cuenta su bajo coste.

– *Secretagogos de acción rápida*. No pertenecen al grupo de las sulfonilureas. Actúan estimulando la fase precoz de la secreción de insulina, por lo que reducen el pico posprandial de glucemia (tabla 8).

Reducen los niveles de HbA<sub>1c</sub> de forma similar a las sulfonilureas aunque con valores de glucemia 2 h postingesta significativamente inferiores<sup>17</sup>. Se administran unos 15 min antes de las comidas, comenzando por dosis bajas y omitiendo la dosis en caso de no ingerir alimentos.

Sus indicaciones serían prácticamente las mismas que las de las sulfonilureas con especial énfasis en el control de las hiperglucemias posprandiales<sup>14,18</sup>.

La repaglinida se excreta por la bilis por lo que no está contraindicada en pacientes con DM tipo 2 y alteración de la función renal leve-moderada.

TABLA 6  
Sulfonilureas

COMPUESTO	NOMBRE COMERCIAL	PRESENTACIÓN (MG/COMP.)	DOSIS INICIAL (MG/DÍA)	MÁXIMO (MG/DÍA)	DURACIÓN (HORAS)
Clorpropamida*	Diabinese	250	125	500	24-42
Tolbutamida	Rastinon	500	1.000	3.000	4-8
Glibenclamida	Daonil	5	2,5-5	15	10-16
	Euglucon 5	5	2,5-5	15	10-16
	Norglicen 5	5	2,5-5	15	10-16
	Glucolon	5	2,5-5	15	10-16
Gliclacida	Diamicron	80	80	320	12
Glipizida	Minodiab	5	2,5-5	30	3-6
	Glibinase	5	2,5-5	30	3-6
Glicodona	Glurenor	30	15-30	120	4
Glipentida	Staticum	5	2,5-5	20	4
Glimepirida	Amaryl	2 y 4	1	8	24
	Roname	2 y 4	1	8	24

\*No recomendable por sus importantes efectos secundarios.

TABLA 7  
Medicamentos que interactúan con sulfonilureas

Potencian la acción hipoglucemiante	Aspirina, AINE, sulfonamidas, trimetopim, fibratos, alcohol (consumo agudo), bloqueadores H <sub>2</sub> , dicumarínicos, probenecid, alopurinol, inhibidores de la monoaminoxidasa, bloqueadores beta, simpaticolíticos
Reducen la acción hipoglucemiante	Alcohol (alcoholismo crónico), barbitúricos, rifampizina, bloqueadores beta, tiazidas, diazóxido, fenitoína, corticoides, estrógenos, indometacina, isoniacida, ácido nicotínico, fenotiacinas, acetazolamida

En un estudio comparativo a 12 meses con repaglinida y glibenclamida no se observaron diferencias en cuanto a eficacia, ni frecuencia de hipoglucemias. Sólo se observó una ligera ganancia de peso que fue menor en los pacientes tratados con repaglinida (2,45 y 3,64 kg)<sup>19</sup>.

Sus contraindicaciones y efectos secundarios son iguales a los de las SU, aunque según algunos estudios las hipoglucemias y aumento de peso registrados con repaglinida son de magnitud menor que con glibenclamida.

Dado que se trata de fármacos de reciente introducción (nateglinida en fase de investigación), el grado de evidencia científica que soporta su utilización como fármacos de primera elección es menor que el de las SU.

*Fármacos insulinosensibilizadores.* Actúan mejorando la sensibilidad a la insulina.

– *Biguanidas.* Su mecanismo de acción principal es la reducción de la producción hepática de glucosa mediante la disminución de la neoglucogénesis hepática, aunque también aumenta la captación de glucosa en la célula muscular<sup>18</sup> (tabla 9).

Reduce el valor de glucosa basal en plasma entre 60 y 70 mg/dl y la HbA<sub>1c</sub> entre 1,5 y 2 puntos sin producir aumento de peso ni hipoglucemias y asociándose a una reducción de presión arterial, triglicéridos y LDL<sup>20</sup>.

Tanto para el Grupo Europeo del estudio de la Diabetes<sup>12</sup> como para la asociación Americana de Diabetes<sup>21</sup>, la metformina es el fármaco de primera elección en diabéticos tipo 2 con sobrepeso. Es el único fármaco que ha demostrado en el estudio UKPDS<sup>4,22</sup> una reducción de las complicaciones macrovasculares en el grupo de pacientes con sobrepeso.

Sus efectos secundarios más frecuentes son molestias gastrointestinales y diarrea que es dependiente de la dosis, autolimitada y transitoria. Igualmente pueden aparecer aunque con menos frecuencia alteraciones del gusto o malabsorción de vitamina B<sub>12</sub>.

El efecto secundario más grave es la posibilidad de que produzcan acidosis láctica que puede llegar a ser mortal, su incidencia es de 1 y 6 casos por 100.000 pacientes/año. El riesgo de morir por una acidosis láctica por metformina no es superior al de morir por una hipoglucemia grave producida por una sulfonilurea<sup>23</sup>; además, actualmente se cuestiona el papel de la metformina en la acidosis láctica relacionándola únicamente con su uso en pacientes con enfermedad grave (insuficiencia renal, hepática, cardíaca, infecciones graves, alcoholismo) y en general en todas aquellas situaciones que produzcan una alteración previa del metabolismo del lactato<sup>24</sup>. A esto añadiríamos que durante el desarrollo del estudio UKPDS no se ha observado ningún caso de acidosis láctica<sup>22</sup>.

Las contraindicaciones para su uso son: insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca o respiratoria crónicas, cirrosis con insuficiencia hepática, embarazo y lactancia, consumo abusivo de alcohol y déficit de vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico.

Puede prescribirse en ancianos aunque garantizando siempre que el aclaramiento de creatinina sea superior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Debe suspenderse su uso de forma transitoria en caso de cirugía mayor o exploraciones radiológicas con contrastes yodados hasta pasadas 48 h de la prueba.

– *Glitazonas.* Este grupo se conoce también con el nombre de tiazolidinedionas o agonistas ppar-gamma. Su principal mecanismo de acción es en el músculo y tejido graso donde aumentan la captación y uso de la

TABLA 8  
Secretagogos de acción rápida

COMPUESTO	NOMBRE COMERCIAL	PRESENTACIÓN (MG/COMP.)	DOSIS INICIAL (MG/DÍA)	MÁXIMO (MG/DÍA)	DURACIÓN (HORAS)
Repaglinida	Novonom	0,5 mg 1 mg 2 mg (90 comp.)	0,5-1	12	4
Nateglinida	Starlix	60-120 mg			

TABLA 9  
Biguanidas

COMPUESTO	NOMBRE COMERCIAL	PRESENTACIÓN (MG/COMP.)	DOSIS INICIAL (MG/DÍA)	MÁXIMO (MG/DÍA)	DURACIÓN (HORAS)	PTAS./DDD
Metformina	Dianben 850	850 (50 comp.)	850	2.550	12	16

glucosa. También disminuyen, aunque en menor medida, la neoglucogénesis y la síntesis de ácidos grasos a nivel hepático (tabla 10).

Actualmente, disponemos en el mercado de dos compuestos de este grupo, la rosiglitazona y la pioglitazona, y la troglitazona ha sido retirada por la FDA, ya que presentaba problemas graves de toxicidad hepática.

En Europa, la Agencia Europea de evaluación del Medicamento las ha aprobado para su uso en terapia combinada en aquellos pacientes que presentan un control glucémico insuficiente a pesar de recibir la dosis máxima tolerada en monoterapia oral con metformina o sulfonilurea en dos indicaciones:

- En combinación con metformina, sólo en pacientes obesos.
- En combinación con sulfonilurea, sólo en pacientes con intolerancia a la metformina o en los casos que la metformina esté contraindicada.

La mayor parte de la información sobre la efectividad de este grupo se debe a troglitazona, el fármaco con mayor experiencia clínica. Con los otros dos fármacos del grupo no existe en la actualidad una amplia expe-

riencia de uso, por lo que debemos ser cautos en su utilización. Disminuyen la HbA<sub>1c</sub> entre 0,5 y 1 punto, por lo que su indicación sería la de fármacos coadyuvantes para pacientes con obesidad y resistencia a la insulina en los que fracase la monoterapia y predomine la resistencia a la insulina.

Se recomienda control periódico y estricto de la función hepática, recomendación que parece razonable mantener, aunque los efectos hepáticos adversos sólo se han visto con troglitazona. Efectos adversos presentes con su uso serían: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, edema y aumentos de colesterol sin variación del índice LDL/HDL por parte de la rosiglitazona, mientras que la pioglitazona se asocia a una discreta mejoría del perfil lipídico<sup>25</sup>.

*Inhibidores de las alfa-glucosidasas.* Los inhibidores de las alfa-glucosidasas son fármacos que retardan la digestión de los hidratos de carbono complejos, actuando como inhibidores competitivos de las enzimas alfa-glucosidasas intestinales que hidrolizan los oligosacáridos en monosacáridos reduciendo las elevaciones posprandiales de glucosa<sup>26</sup> (tabla 11).

Cuando se añaden a una dieta rica en hidratos de carbono reducen las concentraciones plasmáticas de glucosa en ayuno en una media de 24 mg/dl, la glucemia plasmática posprandial en una media de 54 mg/dl y la HbA<sub>1c</sub> en 0,5-1 punto. Su efectividad es menor en pacientes con dietas pobres en hidratos de carbono. En el estudio UKPDS se utilizó acarbosea frente a placebo en 1.946 pacientes independientemente del tratamiento que estaban utilizando, ya fuera dieta, fármacos en monoterapia o en combinación, observándose en

TABLA 10  
Tiazolidinedionas

COMPUESTO	NOMBRE COMERCIAL EN LOS EE.UU.	DOSIS
Troglitazona	Rezulin	Retirado por la FDA en marzo de 2000
Rosiglitazona	Avandia	4 y 8 mg/día
Pioglitazona	Actos	15 a 45 mg/día

TABLA 11  
Inhibidores de las alfa-glucosidasas

COMPUESTO	NOMBRE COMERCIAL	PRESENTACIÓN (MG/COMP. (N.º COMP.))	DOSIS INICIAL	MÁXIMO	PTAS./DDD
Acarbosea	Glucobay	50 (30 y 100 comp.)	150	600	192 y 172
		100 (30 y 100 comp.)			
Miglitol	Glumida	50 (30 y 100 comp.)	150	600	192 y 172
		100 (30 y 100 comp.)			
	Diastabol	50 (30 y 90 comp.)	150	300	144 y 126
		100 (30 y 90 comp.)			
Plumarol	50 (30 y 90 comp.)	150	300	144 y 126	
	100 (30 y 90 comp.)				



aquellos pacientes que seguían el tratamiento al cabo de 3 años una reducción de la HbA<sub>1c</sub> del 0,5%<sup>27</sup>.

Estarían recomendadas en aquellos pacientes que presentan valores elevados de HbA<sub>1c</sub> y glucemias basales aceptables con valores posprandiales elevados, así como en los casos en que existan contraindicaciones o riesgo de efectos adversos graves con sulfonilureas o metformina<sup>18</sup>.

No producen hipoglucemia por sí mismos, pero si los utilizamos en combinación con sulfonilureas o insulina, en caso de hipoglucemia deberemos utilizar glucosa pura (Glucosport®), fructosa, lactosa y no sacarosa (azúcar común).

Los acontecimientos adversos más importantes que se asocian al tratamiento con inhibidores de las alfa-glucosidasas son la flatulencia (presente hasta en el 73% de los casos), el malestar abdominal, diarrea y la sensación de plenitud que suelen ser dependientes de la dosis, transitorios y que pueden atenuarse con la introducción gradual de los mismos, comenzando con dosis bajas que se irán incrementando paulatinamente.

Se han descrito con este grupo de fármacos ligeras elevaciones de las transaminasas que no suelen impedir la continuación del tratamiento. No es aconsejable su uso durante el embarazo y lactancia, en las enteropatías crónicas, pancreatitis y en general en cualquier enfermedad que afecte a la absorción de los hidratos de carbono.

### Insulina

La insulina debe usarse en diabéticos tipo 2 con HbA<sub>1c</sub> > 7,5 en los que no se alcancen valores inferiores con control dietético y uso de hipoglucemiantes orales a menos que la esperanza de vida del sujeto sea pequeña y esté asintomático<sup>12</sup>.

Podremos usar insulina NPH nocturna con hipoglucemiantes orales en personas que presenten buena reserva insulínica, insulina premezclada dos veces al día, pauta que usaremos en la mayoría de las ocasiones e insulina NPH dos veces al día en personas con glucemias altas antes del desayuno en relación a su HbA<sub>1c</sub>.

Ajustaremos la terapia frecuentemente al principio, usando resultados de autoanálisis hasta conseguir los objetivos glucémicos establecidos o exista riesgo de hipoglucemia.

Existen diversos preparados comerciales que se diferencian en las sustancias añadidas con objeto de modificar sus características farmacocinéticas (comienzo, pico y duración de acción) (tabla 12).

### Terapia combinada

En la actualidad, existe una tendencia a propiciar la terapia combinada de varios fármacos orales o de fármacos orales más insulina. Su justificación se basa en:

- Potenciación de la eficacia de los fármacos al actuar mediante mecanismos de acción complementarios.

TABLA 12  
Tipos de insulinas humanas según su espectro de acción

INSULINAS	COMIENZO	PICO	DURACIÓN (HORAS)
Análogos insulina rápida			
Insulina lispro (Humalog Lilly)	0-15 min	30-70 min	2-5
Insulina Asport (Novo Nordisk)	10-20 min	60-180 min	3-5
Insulina regular			
Humulina regular Lilly			
Actrapid Novo	0,5-1 h	2-4 h	6-8
Insulina intermedia			
Humulina NPH Lilly			
Humulina NPL Lilly			
Insulatard NPH Novo			
Humulina lenta Lilly	2-4 h	6-10 h	12-18
Insulina prolongada			
Humulina Ultralenta Lilly			
Ultralenta Novo	3-6 h	12-16 h	18-26
Insulina bifásica (acción rápida + acción intermedia)			
NPH + regular			
Humulina Lilly (10/90-20/80-30/70-40/60-50/50)			
Humaplust Lilly (10/90-20/80-30/70-40/60-50/50)			
Mixtard Novo (10/90-20/80-30/70-40/60-50/50)			
NPL + insulina lispro			
Humalog Mix (25/75-50/50)			

- Posibilidad de menores efectos secundarios al emplearse como terapia temprana y usarse dosis más pequeñas<sup>28</sup>.
- Retraso del comienzo de la insulino terapia, con la consiguiente comodidad del paciente, no olvidando que nunca la terapia combinada debe ser excusa para demorar el tratamiento insulínico.

#### *Sulfonilureas-metformina*

Constituye la asociación con más experiencia de uso y potencialmente la más beneficiosa al existir un importante efecto sinérgico de estos fármacos.

La adición de un segundo medicamento disminuye la HbA<sub>1c</sub> entre un 1,5- 2%<sup>29</sup>.

Estaría indicada esta combinación en pacientes con o sin sobrepeso que en tratamiento en monoterapia con sulfonilurea o metformina presentaran un control metabólico deficiente.

#### *Sulfonilureas-inhibidores de las alfa-glucosidasas*

Se produce un efecto sinérgico al producirse una estimulación de la secreción pancreática de insulina y una reducción de las glucemias posprandiales por el retraso en la absorción de hidratos de carbono.

Se produce una reducción adicional entre 1,5 a 2 puntos al añadir sulfonilurea y entre 0,5 y un punto al añadir inhibidores de las alfa-glucosidasas a aquellos tratados con sulfonilureas<sup>30</sup>.

Estaría indicado su empleo en pacientes en tratamiento con sulfonilureas y mal control de glucemia posprandial.

#### *Metformina-inhibidores de las alfa-glucosidasas*

El efecto sinérgico hace que disminuya adicionalmente la HbA<sub>1c</sub> entre 1,5 y 2 puntos al añadir metformina y un 0,5 a un punto al añadir un inhibidor.

La adición del otro medicamento no tendría efectos negativos sobre el estado ponderal del diabético, incluso se podría producir una discreta reducción de peso al añadir metformina.

Esta asociación estaría indicada en pacientes diabéticos tipo 2 obesos en tratamiento con metformina que no presentan un buen control de las hiperglucemias postprandiales

#### *Repaglinida-metformina*

Se trataría de una asociación equiparable a la de sulfonilureas con metformina aunque se dispone de poca experiencia sobre el uso de la misma.

#### *Sulfonilureas-glitazonas y metformina-glitazonas*

Se trata de dos asociaciones potencialmente útiles, aunque con escasa experiencia en la bibliografía.

La combinación de tres antidiabéticos orales es planteada por el consenso europeo cuando el control es insu-

ficiente con dos fármacos orales. Aunque no parece descabellado usar la asociación de tres fármacos (secretagogo, metformina, inhibidores de alfa-glucosidasa o glitazonas), parece más recomendable asociar insulina nocturna a los fármacos orales que ya toma el paciente<sup>12,18</sup>.

Igualmente buscando la acción sinérgica de ambas drogas y para conseguir un mejor control glucémico estaría indicado en ocasiones administrar insulina junto con fármacos orales.

#### *Insulina-sulfonilureas*

Es la pauta con mayor experiencia, y se consigue una mayor reducción de la HbA<sub>1c</sub> que con el tratamiento aislado con sulfonilureas e induciendo un menor aumento de peso al que se asocia a múltiples dosis de insulina.

#### *Insulina-metformina*

La insulina vería favorecida su efectividad por la adición de una droga insulinosensibilizadora a nivel muscular y preferiblemente hepático.

#### *Insulina-inhibidores de las alfa-glucosidasas*

La asociación se usa para disminuir los requerimientos de insulina del paciente diabético y controlar los perfiles glucémicos en pacientes con predominio de elevación de glucosa posprandial.

#### *Insulina-glitazonas*

Esta asociación no está aprobada en Europa.

## Bibliografía

1. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of diabetes mellitus. Report of the Expert Committee on The Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
2. Goday A, Serrano-Ríos M. Epidemiología de la diabetes mellitus en España. Revisión crítica y nuevas perspectivas. *Med Clin (Barc)* 1994;102:306-15.
3. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6 years study. *Diabetes Res Clin Prac* 1995;28:103-17.
4. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonilureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-52.
5. Goday Arno A. Epidemiología y coste sanitario de la diabetes en el siglo XXI en España. *Educación Diabetológica Profesional* 1999;11(2):3-5.
6. Alberti KM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional Report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1988;15:539-53.
7. Prevention of diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. WHO Technical Report Series 844. Geneva: World Health Organization, 1994.
8. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 1998;317:703-13.

9. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl 1):S43.
10. American Diabetes Association. Diabetes Mellitus and Exercise. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl 1):S50.
11. American Family Physician. Diagnosis and Management of type 2 diabetes [monograph]. On line: <http://www.aafp.org/afp/monograph/199901/text.html>.
12. European Diabetes Policy Group 1999. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999;16:716-30.
13. Herrera Pombo JL. Tratamiento de la diabetes tipo 2. Fármacos insulinosecretadores. *Medicine* 2000;8(20):1041-6.
14. Lebovitz HE. Insulin secretagogues: old and new. *Diabetes Reviews* 1999;7:139-53.
15. Lebovitz HE. Fármacos reguladores de la secreción de insulina. Sulfonilureas y repaglinida. En: Lebovitz HE, editor. Tratamiento de la diabetes mellitus y sus complicaciones. American Diabetes Association. 3.<sup>a</sup> ed. Barcelona: Medical Trends, 1998; p. 127-35.
16. Schneider, J. An overview of the safety and tolerance of glimepiride. *Horm Metab Res* 1996;28:413-8.
17. Owens DR. Repaglinide-prandial glucose regulator: a new class of oral antidiabetic drugs. *Diabet Med* 1998;15(Suppl 4):S28-36.
18. De Fronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999;131:281-303.
19. Marbury T, Huang WC, Strange P, Lebovitz H. Repaglinide versus glyburide a one-year comparison trial. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;43:155-66.
20. Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Meta-analysis. *Diabetes Care* 1999;22:33-7.
21. Charles M, Clark JR. Conclusion. American Diabetes Association: therapeutic approaches to type 2 diabetes. Proceedings from a Conference. *Diabetes Care* 1999;22(Suppl 3):79.
22. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (ULPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-64.
23. Cusi K, De Fronzo RA. Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabetes Rev* 1998;6:89-131.
24. Stacpoole PW. Metformin and lactic acidosis. Guilt by association? *Diabetes Care* 1998;21:1587-8.
25. Gillies PS, Dunn ChJ. Pioglitazone. *Drugs* 2000;60(2):333-43.
26. Lebovitz HE. Los inhibidores de las alfa-glucosidasas como agentes para el tratamiento de la diabetes. *Diabetes Review* 1998;6(2):132-45.
27. Holman RR, Turner RC, Cull CA, on behalf of the UKPDS Study Group. A randomized double-blind trial of Acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemc control over 3 years (UKPDS 44). *Diabetes Care* 1999;22:960-4.
28. Goday A, Franch J, et al. Criterios y pautas de terapia combinada en la diabetes tipo 2. Documento de consenso de la Sociedad Española de Diabetes y de la Sociedad Española de Medicina Familiar y comunitaria. *Endocrinología y Nutrición* 2001;48:82-97.
29. UK Prospective Diabetes Study 28. A randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:87-92.
30. Chiasson JL, Joss RG, Hunt JA, Palmason C, Rodger NW, Ross SA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. A multicenter controlled trial. *Ann Intern Med* 1994;98:443-51.