

ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA HIPERGLUCEMIA EN LA DIABETES TIPO 2

Aspectos epidemiológicos relevantes del tratamiento de la diabetes tipo 2

M. Seguí Díaz

Medicina de Familia, UBS Es Castell, Menorca, Baleares, España

PALABRAS CLAVE

Antidiabéticos orales;
Diabetes tipo 2;
Metformina;
Riesgo cardiovascular;
Sulfonilureas;
Insulina;
Glitazonas;
Derivados incretínicos

Resumen

Según las diferentes guías de práctica clínica, las recomendaciones para el tratamiento de la diabetes tipo 2 están bien establecidas y homogenizan la práctica clínica evitando la variabilidad en esta. Sin embargo, se conoce que hay aspectos dependientes de la eficacia, la fisiopatología, el coste, los efectos secundarios, las preferencias y, también, según la comorbilidad del individuo con diabetes tipo 2, que hacen que a la sazón cada paciente llegue con el tiempo a tener un tratamiento de su diabetes tipo 2 distinto.

El consenso publicado el año pasado por la American Diabetes Association y la European Association for the Study of Diabetes plantea a cada paciente con diabetes tipo 2 distintos objetivos y formula argumentos para la individualización del manejo y tratamiento de la diabetes tipo 2. Es decir, una actuación centrada en el paciente, en el que las distintas alternativas terapéuticas estarían relacionadas fundamentalmente con los distintos aspectos fisiopatológicos, efectos secundarios y de comorbilidad del paciente, así como con sus preferencias.

© 2014 SEMERGEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Oral antidiabetic agents;
Type 2 diabetes;
Metformin;
Cardiovascular risk;
Sulfonylureas;
Insulin;
Glitazones;
Incretin-based drugs

Important epidemiological features of the treatment of type 2 diabetes

Abstract

According to the various clinical practice guidelines, the recommendations for the treatment of type 2 diabetes are well-established, thus leading to homogenization of clinical practice and avoiding variability. However, it is well known that, depending on factors such as effectiveness, physiopathology, cost, adverse effects, preferences, and comorbidities, each patient will, in the long-term, receive different treatment of type 2 diabetes.

The consensus document published last year and approved by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes recommends distinct targets for each patient with type 2 diabetes and argues for the individualization of the

management and treatment of this disease. In other words, the document advocates a patient-centered approach, in which the various therapeutic alternatives are related mainly to distinct physiopathological factors, adverse effects, and the patient's comorbidities, as well as the patient's preferences.

© 2014 SEMERGEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Aclaraciones y conceptos previos

En “sensu estricto”, la “epidemiología” tendría que ver con los índices de prescripción de fármacos antidiabéticos (ADO) en estos pacientes y qué relación tienen estos con las diferentes características de los sujetos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). La realidad es que ya pasó el tiempo en que se iniciaba el tratamiento según las características antropométricas del paciente con DM2, tal es el caso de obeso o insulinoresistente, en el que se preconizaba metformina (MET), o en el delgado, insulino-pénico, sulfonilureas (SU) o secretagogos. Como también pasó el tiempo en que el 70% de nuestras prescripciones era de SU; en cambio, actualmente el 80% es de MET (datos de nuestra comunidad), cambios básicamente mediados por las recomendaciones de las guías de práctica clínica (GPC) actuales. Las principales GPC recomiendan utilizar la MET desde el inicio, independientemente de la morfología del paciente, y luego, según las características específicas del paciente con DM2, ir adaptando a su control metabólico las diversas alternativas terapéuticas. Hechas estas aclaraciones, nos introducimos en el tema.

Epidemiología de la diabetes tipo 2

La definición de la DM2 se compone, por un lado, de un proceso de insulinoresistencia en los tejidos periféricos y en el hígado y de una progresiva claudicación del páncreas, que conduce a un déficit de insulina. La consecuencia de la hipoinsulinemia es la elevación de los valores de glucosa en el plasma como alteración definitoria de la entidad, pero también es causa de otras alteraciones metabólicas de los lípidos, proteínas, etc. La consecuencia inmediata de estas alteraciones bioquímicas intermedias es el aumento del riesgo de enfermedades del pequeño o gran vaso sanguíneo. En este sentido habría una relación directa y potente entre el control glucémico y las complicaciones microvasculares (renales, visuales o nerviosas), a la vez que un aumento del riesgo cardiovascular (RCV) con incremento de los episodios CV, unas complicaciones mediadas fundamentalmente por los factores de RCV (FRCV) (hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, etc.), que en esta enfermedad están aumentados. Ambos tipos de complicaciones alteran la calidad y la esperanza de vida de los sujetos con DM2.

La DM2 puede considerarse como una enfermedad epidémica, pues su prevalencia ha aumentado de manera considerable, en cierta manera podríamos decir que exponencial. En nuestro país se ha pasado de prevalencias del 2,5% hace 20 años a un 12-13%, como muestran los estudios epidemiológicos actualmente.

Las previsiones a nivel mundial muestran cómo el número de individuos con DM2 aumentará por encima del crecimiento de la población adulta. Apuntan que habrá un exceso de sujetos con DM2, cifrándolo en un 50,7% dentro de 19 años (2030). La media de crecimiento anual será del 2,7%, es decir 1,7 veces el crecimiento anual de la población adulta mundial. Con ello estiman que existirán 552 millones de diabéticos en el año 2030¹. Según esta estimación, el aumento en el número de individuos con DM2 por países estará inversamente relacionado con el nivel de ingresos. Existirán mayores incrementos en los países con bajos ingresos (92%), seguido por los de bajos o medios ingresos (57%), a continuación por los de ingresos medio-altos (46%) y, finalmente, por los de altos ingresos (25%).

El estudio Di@bet.es, realizado en España, mostró cómo el 30% de los españoles tiene alguna alteración hidrocarbonatada y la DM2, en concreto, tendría en la actualidad una prevalencia del 13,8% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 12,8-14,7). Lo más sobresaliente es que la mitad de esta prevalencia sería diabetes desconocida, 6,0% (IC del 95%, 5,4-6,7)².

La explicación de este aumento de la prevalencia se basa en varios factores que tienen que ver con una población más sedentaria, más envejecida, que ingiere demasiadas calorías y que, como consecuencia de ello, tiene mayor peso que generaciones precedentes.

En un estudio ecométrico y transversal reciente se mostró cómo el nivel de exposición al azúcar por países, independientemente de otros factores (p. ej., como el peso) que concurrían al tiempo, se asoció significativamente con la distinta prevalencia de la DM2 según los países. Se encontró que por cada año extra de exposición había un incremento en la prevalencia de la DM2 del 0,053% ($p = 0,05$)³.

La prevalencia de la enfermedad varía según las razas y países, de manera que en un mismo país puede haber distintas prevalencias según su origen racial (hispanos norteamericanos, aborígenes australianos, indios Pima, etc.). La incidencia en población caucásica se encontraría entre los 25-150 casos incidentes cada 100.000 habitantes y año, aumentando con la edad.

En cuanto a la mortalidad, la DM2 se encontraría entre la cuarta y sexta causa de muerte en los países occidentales. Las tasas brutas de mortalidad situarían a España en una situación intermedia con respecto a los países europeos y la DM2 es la tercera causa de mortalidad en las mujeres (29,3/100.000 habitantes/año) y la séptima en los varones (16,1/100.000 habitantes/año). A efectos comparativos, clásicamente se ha apuntado que la mortalidad del sujeto con DM2 se encuentra entre 2 y 3 veces aumentada con respecto a los no diabéticos (del 30 al 80% de mortalidad), aunque estas cifras han ido reduciéndose con la mejor atención al paciente con DM2 y la introducción de nuevos

fármacos. Como principal causa de muerte se encontraría la cardiopatía isquémica (40-60%) y tras ella el accidente cerebrovascular (5-16%), y en mucha menor proporción en el paciente con DM2, la insuficiencia renal (3-5%). Con respecto a la cardiopatía isquémica, el infarto de miocardio duplica su incidencia en los pacientes con DM2, sobre todo en los jóvenes y en las mujeres¹.

En un estudio prospectivo reciente y durante un seguimiento de 26 años, la DM2 estuvo estadísticamente asociada con mayor riesgo de muerte que la población general, tanto por todas las causas —en las mujeres el riesgo relativo (RR) fue de 1,90 (IC del 95%, 1,87-1,93) y en los varones el RR fue de 1,73 (IC del 95%, 1,70-1,75)— como por causas específicas. Como causas específicas se destacaron las enfermedades CV (ECV), las neoplásicas, las respiratorias, las digestivas y las genitourinarias. En concreto, en cuanto a la ECV el RR fue de 2,09 (IC del 95%, 2,00-2,18) en las mujeres y de 1,94 (IC del 95%, 1,87-2,01) en los varones. En cuanto al cáncer, se aumentó la mortalidad en las mujeres por cáncer de hígado, RR de 1,40 (IC del 95%, 1,05-1,86), de páncreas 1,31 (IC del 95%, 1,14-1,51), de endometrio 1,33 (IC del 95%, 1,08-1,65), de colon 1,18 (IC del 95%, 1,04-1,33) y de mama 1,16 (IC del 95%, 1,03-1,29). De la misma forma, lo hizo en varones en el cáncer de mama RR de 4,20 (IC del 95%, 2,20-8,04), de hígado 2,26 (IC del 95%, 1,89-2,70), orofaríngeo 1,44 (IC del 95%, 1,07-1,94), de páncreas 1,40 (IC del 95%, 1,23-1,59), de vejiga 1,22 (IC del 95%, 1,01-1,47) y de colon 1,15 (IC del 95%, 1,03-1,29)⁴.

Con todo, recientes estudios poblacionales muestran que las diferencias en la mortalidad entre DM2 y no DM2 en países occidentales tienden a reducirse. Así, según una reciente encuesta en Estados Unidos, el exceso de mortalidad CV (MCV) en los sujetos con DM2 en comparación con los no DM2 descendió un 60% (de 5,8 a 2,3 MCV por 1.000 individuos); de la misma forma, las tasas de muerte por cualquier causa disminuyeron un 44% (desde 10,8 a 6,1 muertes por 1.000 individuos)⁵. Si bien es cierto que a nivel relativo los mejores tratamientos de los pacientes con DM2 reducen la brecha en la mortalidad, la incidencia (independientemente de la intervención sanitaria) sigue aumentando, con lo cual su influencia en la mortalidad no dejará de incrementarse.

En cuanto a las complicaciones microvasculares, la retinopatía diabética sería la complicación definitiva de esta patología y aún hoy por hoy es la primera causa de ceguera a nivel mundial en los pacientes con DM2 adultos. La prevalencia en los pacientes con DM2 varía según los países, va del 17,6% en India al 33,2% de Estados Unidos, y los factores predisponentes son, según un reciente trabajo⁶, la duración de la DM (el 21% a los 10 años frente al 76,3% en más de 20 años), la hemoglobina glucosilada (HbA1c) (el 18,0% en menos del 7,0% frente al 51,2% en el 9,0%), la presión arterial (PA) (el 30,8% en menos de 140/090 mmHg frente al 39,6% en 140/090 mmHg) y más frecuente en la DM tipo 1 (DM1) que en la DM2 (el 77,3 frente al 25,2%)⁶.

Objetivos del tratamiento farmacológico

Los objetivos del control glucémico han sido consensuados históricamente con el fin de evitar, reducir o retrasar la aparición de las complicaciones, fundamentalmente microangiopáticas (dentro de ellas la retinopatía) y reducir

la mortalidad. El estudio DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) en 1993⁷ mostró cómo el control glucémico estricto en diabéticos tipo 1 a los 6,5 años era capaz de disminuir la retinopatía (76%), enlentecer la progresión de esta (54%), reducir la microalbuminuria (39%), la proteinuria (54%) y la neuropatía (60%). Según este estudio, el tratamiento intensivo con un objetivo de HbA1c medio del 7,1% generó un beneficio del 60% para cualquier lesión microvascular.

Para los diabéticos tipo 2, el estudio que confirmó que el tratamiento intensivo de la glucemia era capaz de disminuir el riesgo de lesiones micro y macrovasculares fue el UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), en el que, en 1997, y tras un seguimiento de 10 años de media en diabéticos tipo 2 recién diagnosticados y aleatorizados, se observó que descensos de la HbA1c de 0,9 (HbA1c el 7,0 frente al 7,9%) produjeron reducciones significativas a los 12 años en la retinopatía (21%) y la nefropatía (33%)⁸. En cuanto a las complicaciones macrovasculares, el control estricto produjo una reducción en el infarto agudo de miocardio (IAM) (16%), aunque sin significación ($p = 0,052$). Un subgrupo de obesos mostró los beneficios macrovasculares de la MET; así, hubo una reducción del riesgo de infarto (39%), del ACV (41%), de la mortalidad total (36%) y de la mortalidad por diabetes (42%). Nuevos datos a los 10 años de seguimiento del DCCT mostraron disminuciones en las tasas de IAM, aunque los valores de HbA1c entre los grupos fueran convergiendo. Y en el UKPDS, de la misma forma, y tras su detección, se mantuvieron los beneficios con el tiempo.

Por ello, tras la publicación del UKPDS se postuló que era conveniente en el diabético tipo 2 alcanzar y mantener unos valores de HbA1c lo más cercanos al 7%.

La aparición de estudios (2007) en individuos más mayores, con DM2 más evolucionadas y con alto RCV hizo dudar de estos objetivos. Así, el estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) fue detenido precozmente a los 3,5 años, pues se incrementó la MCV y no se redujo el objetivo primario (IAM, AVC y MCV)^{9,10}. En el ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Damicron Modified-release Control Evaluation)¹¹ y el VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)¹², por su parte, aunque a diferencia del ACCORD no aumentaron la MCV, los grupos de control glucémico estricto no cumplieron con los objetivos macrovasculares, aunque sí en cierta manera a nivel microvascular (microalbuminuria).

Estas evidencias han hecho que las sucesivas GPC se muestren más laxas en los objetivos glucémicos y que estos se adapten a las diferentes características del individuo con DM2. Así, la edad, el tiempo de evolución, la esperanza de vida, la presencia de proteinuria, de retinopatía, el antecedente de ECV, la presencia de neuropatía autonómica, etc. modificarían estos umbrales de control. En este sentido, especial repercusión tiene el riesgo de hipoglucemia en ciertos pacientes, sobre todo mayores o con antecedentes de ECV. Para delimitar el objetivo metabólico (alrededor del 6,5-7,0% de HbA1c según las GPC) habrá que tener en cuenta que la utilización de fármacos hipoglucemiantes en el control intensivo no solo puede aumentar el riesgo de hipoglucemias, sino que puede incrementar el peso corporal, por lo que los posibles beneficios en la prevención de las complicaciones deben ser siempre contrastados con estos posibles riesgos del tratamiento^{13,14} (fig. 1).

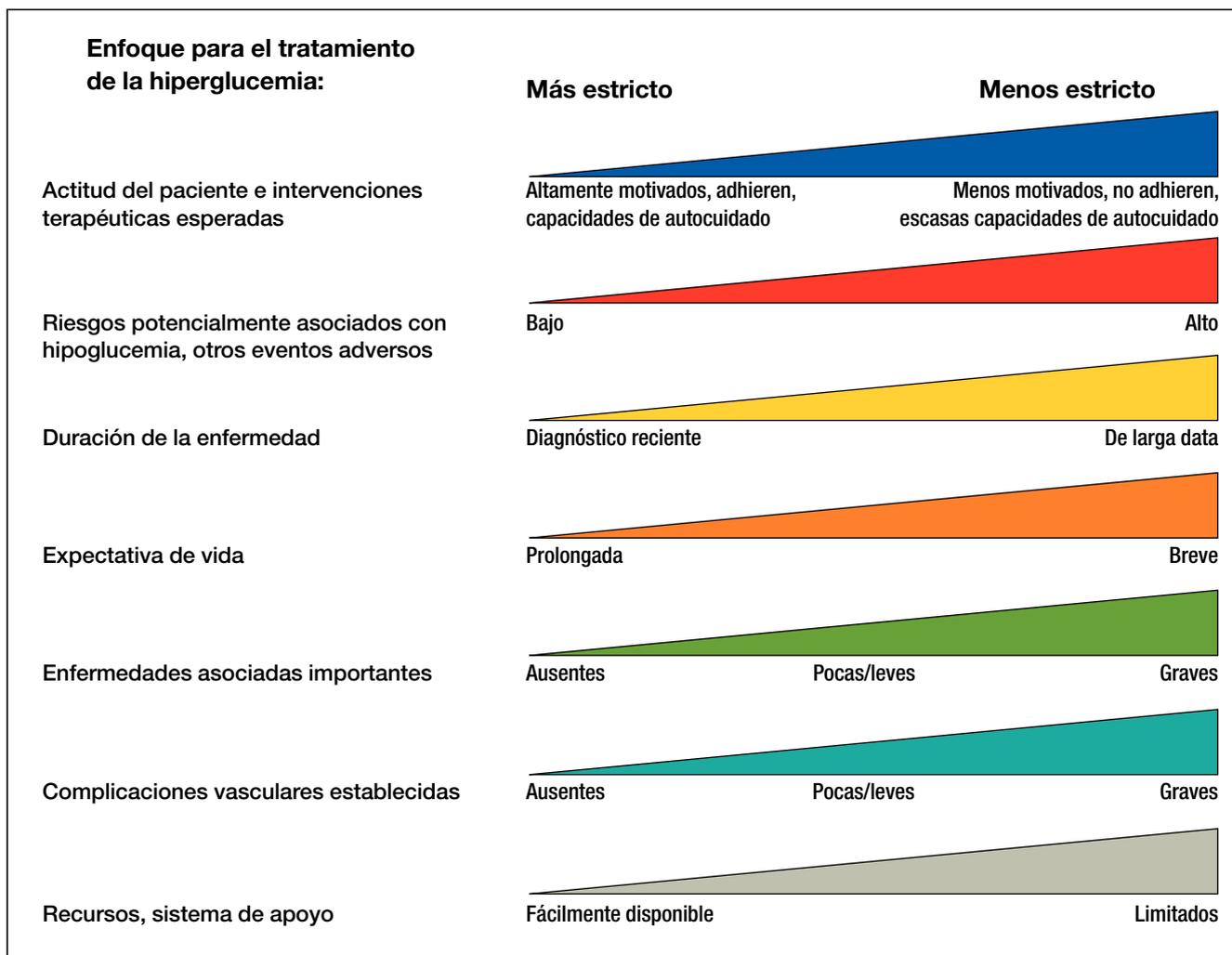


Figura 1 Elementos utilizados para determinar los objetivos glucémicos. Modificada de referencia 14.

Alternativas terapéuticas

Dentro de las alternativas terapéuticas, las acciones farmacológicas de los antidiabéticos serían, junto con la eficacia, las primeras razones para su elección y fundamentarían la epidemiología del tratamiento farmacológico.

En este sentido, los fármacos insulinosensibilizadores, como la MET, se posicionarían en primer lugar del tratamiento habida cuenta de sus efectos sobre la insulinoresistencia hepática y periférica, su comportamiento sobre el peso corporal y su escasa posibilidad de hipoglucemia. Sin embargo, su utilización estaría mediada por la función renal. Y aunque la US Food and Drug Administration (FDA) recomienda valores de creatinina plasmática $< 1,4$ mg/dl en mujeres y de $1,5$ mg/dl en varones, y la United Kingdom's National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) permite utilizarla si la creatinina no supera los $1,5$ mg/dl o la tasa de filtrado glomerular (TFG) no desciende por debajo de los 45 ml/min/ $1,73$ m² en general, un reciente estudio sueco¹⁵ no encontró ningún incremento (aunque sin significación estadística) en el riesgo de mortalidad por cualquier causa, de acidosis, de infección grave o de ECV entre $30-45$ ml/min/ $1,73$ m², por lo que podemos decir que es bastante segura. El punto

de corte en el que la MET sería superior a otros fármacos en individuos con enfermedad renal crónica (ERC) se encontraría con TFG entre $45-60$ ml/min/ $1,73$ m².

Del mismo modo, las glitazonas (GLI) (pioglitazona y rosiglitazona), al actuar sobre el receptor activador del PPAR γ también incrementarían la sensibilidad insulínica a niveles periférico y hepático, reduciendo por ello la producción hepática de glucosa. Con todo, sus efectos CV (la rosiglitazona fue retirada del mercado en Europa) y neoplásicos (la pioglitazona y el riesgo de cáncer de vejiga) limitan su utilización.

Siguiendo con los mecanismos fisiopatológicos, la acción de las SU sería la de estimular la producción de insulina por el páncreas, al actuar sobre los canales de potasio de las células betapancreáticas. Por ello incrementarían el peso y el riesgo de hipoglucemias. A nivel CV, el Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD) mostró cómo la glibenclamida tuvo un riesgo de ECV semejante a la rosiglitazona (retirada del mercado por este motivo). Recientes metaanálisis^{16,17} han demostrado cómo las SU, frente a su no utilización o utilización de otros ADO, incrementan la MCV (RR $1,27$; IC del 95%, $1,18-1,34$; $n = 27$)¹⁶ y la hospitalización por esta causa. De la misma forma, las meglitinidas (repaglinida, nateglinida), actuando en el mismo re-

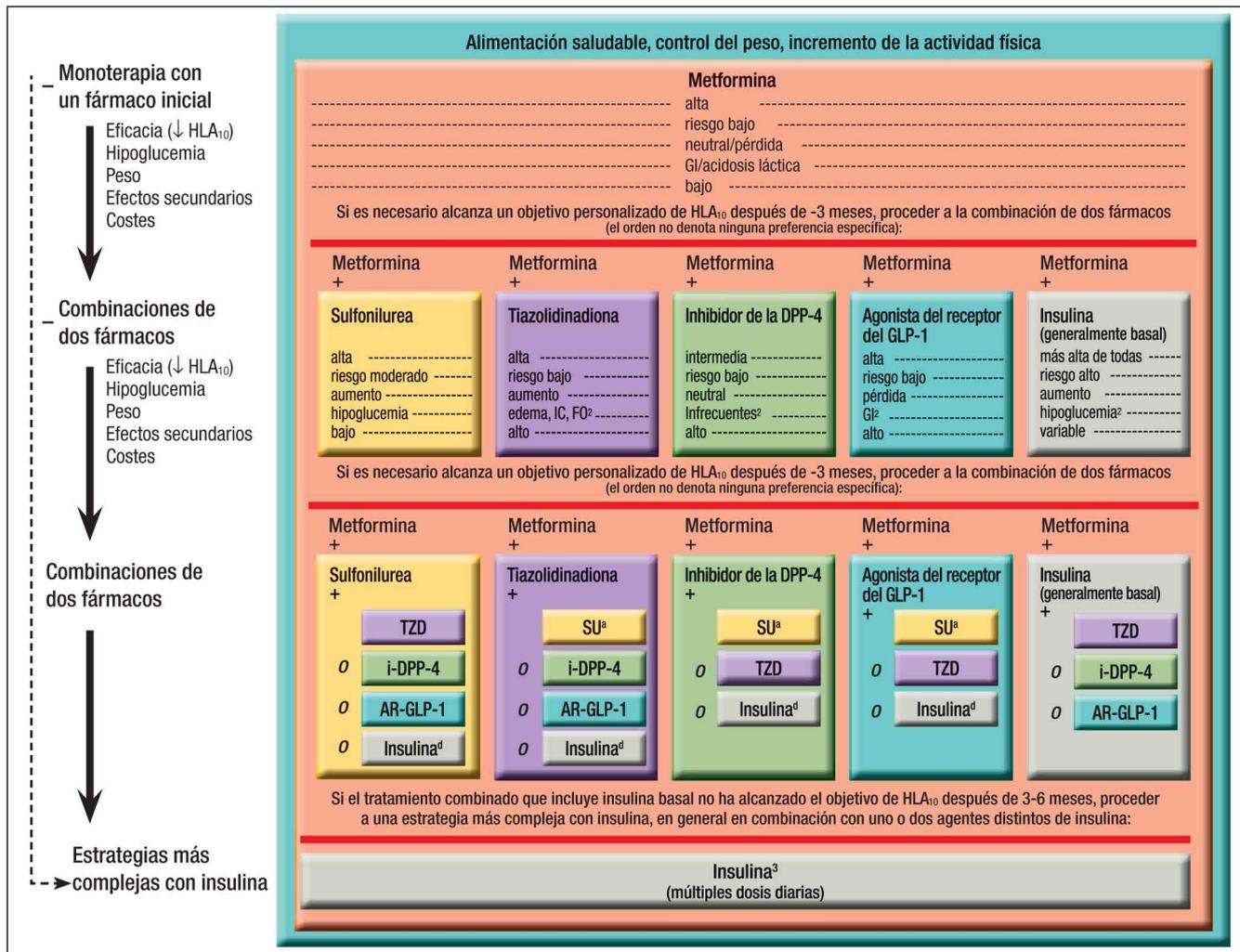


Figura 2 Tratamiento hipoglucemiante en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Modificada de referencia 14.

ceptor pero en lugar distinto, se comportarían como las SU, pero al tener menor duración de acción podrían ser algo más seguras y efectivas a nivel posprandial.

En otro mecanismo fisiopatológico distinto, los inhibidores de las alfa-glucosidasas (acarbosa) serían fármacos menos potentes en monoterapia, cuya acción sería la de interferir con la absorción de los carbohidratos y, con ello, disminuir la glucemia. Sin embargo, este mecanismo genera efectos secundarios gastrointestinales.

Los sequestradores de los ácidos biliares (colesevelam), no comercializados en nuestro país, reducen la producción hepática de glucosa e incrementan los valores de incretinas. Por otro lado, los agonistas de la dopamina incrementarían la sensibilidad insulínica, y el pramlintide, un amilimimético, estimularía los receptores de amilina (ambas familias tampoco comercializadas en nuestro país).

Un mecanismo novedoso es el de los activadores de los receptores *glucagon-like peptide 1* (GLP-1), que estimularían la secreción insulínica al tiempo que inhibirían la secreción de glucagón (exenatida, liraglutida, lixisenatida) en presencia de alimento (efecto incretina) y tendrían acciones favorables al retrasar el vaciado gástrico, generando pérdida del apetito y, con ello, pérdida de peso (2-4 kg). Su principal in-

conveniente es su administración vía inyectable. Próximos a estos, los inhibidores de las enzimas inhibidoras de la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP4) (sitagliptina, saxagliptina, vildagliptina, linagliptina) evitarían la degradación de los GLP-1, pero sin afectar al peso corporal, sin tener efectos secundarios y, como aquellos, sin producir hipoglucemias, y con la ventaja de ser su administración por vía oral.

Los últimos trabajos muestran cómo los derivados incretínicos son seguros a nivel CV^{18,19}. Las alarmas desatadas por estos compuestos a raíz de ciertos estudios que mostraban su posible riesgo pancreático (inflamatorio y neoplásico)^{20,21} han sido neutralizadas por declaraciones recientes de la European Medicine Agency (EMA), que achacó sesgos a la edad, el sexo, la duración de la enfermedad y los tratamientos concomitantes entre los diversos grupos²².

La última familia de fármacos que ha salido al mercado son los inhibidores de los cotransportadores de la bomba de sodio-glucosa renal. Son fármacos que reducen la reabsorción de glucosa por el riñón (túbulo proximal) fomentando una glucosuria terapéutica. En un reciente metaanálisis²³ que comparaba estos fármacos con otra medicación no se encontraron diferencias en cuanto a su efectividad a corto plazo, no existiendo datos aún a largo plazo. Estos fármacos, en comparación con otros ADO,

mostraron una disminución del peso del orden de -1,8 kg (IC del 95%, -3,50 a -0,11) y de la PA sistólica de -4,45 mmHg (IC del 95%, -5,73 a -3,18 mmHg). En cuanto a los efectos secundarios, las infecciones urinarias y genitales fueron más comunes y las tasas de hipoglucemias fueron parecidas a las de otros ADO.

Por último, la utilización de insulina, cuando se precise, tiene el riesgo de aumentar el peso y de ser el fármaco con mayor riesgo de producir hipoglucemias, más en el diabético tipo 1 que en el diabético tipo 2.

Individualización del tratamiento

A partir del consenso publicado en 2012 por la American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD)¹⁴ se consolida la argumentación de individualizar el manejo y tratamiento del paciente con DM2 (fig. 2), con un abordaje centrado en el paciente, en el que las distintas alternativas terapéuticas estarían relacionadas con los distintos aspectos fisiopatológicos del enfermo así como con sus preferencias (tabla 1).

La modificación de los estilos de vida sería la piedra angular sobre la que se iniciaría como primera opción la MET y, a partir de aquí, se irían añadiendo el resto de fármacos disponibles en el arsenal terapéutico. Si la MET estuviera contraindicada o no se tolerara se podrían utilizar otros ADO como las SU, los inhibidores de la DPP4, la pioglitazona, los análogos del GLP-1 o los inhibidores del SGLT2. En el caso que la HbA1c se encontrara persistentemente elevada (9%), o esta estuviera inicialmente por encima del 10%, se podría valorar la insulino-terapia. En el caso de biterapia se recomienda utilizar ADO con mecanismos fisiopatológicos complementarios.

En pacientes obesos, los análogos del receptor del GLP-1 y los inhibidores del SGLT2 serían la alternativa farmacológica, y la cirugía reductora de estómago (cirugía bariátrica) podría ofertarse dadas las altas tasas de remisión de la enfermedad y de los FRCV.

El corolario de estas GPC es flexibilizar los objetivos metabólicos según las particularidades del paciente, actuar sobre los estilos de vida, tratar con MET como primera opción y consensuar los tratamientos según las preferencias, los aspectos psicosocioeconómicos del paciente, los efectos secundarios de los fármacos y la comorbilidad del paciente. En este aspecto se deben valorar las consideraciones económicas, la calidad de vida alcanzada y el riesgo de polifarmacia.

La comorbilidad en el tratamiento del diabético tipo 2

Los ADO, como hemos visto, se prescriben según su eficacia, su fisiopatología, su coste, sus efectos secundarios, sus preferencias y, también, según la comorbilidad del paciente con DM2. Todos estos factores son los que a partir de las últimas GPC se plantean como argumentos para la individualización del manejo y tratamiento del diabético tipo 2, un abordaje centrado en el paciente, en el que las distintas alternativas terapéuticas estarían relacionadas con sus distintos aspectos fisiopatológicos así como con sus preferencias.

Según este abordaje, en la obesidad la MET sería la primera alternativa terapéutica que utilizaríamos pues, como ya mostró el UKPDS⁸, además de tener una potencia notable en

el descenso glucémico, es capaz de ayudar a controlar el peso a estos individuos. En el segundo escalón, la adición de SU, GLI o insulina ayudaría a alcanzar el control metabólico, pero empeoraría el control ponderal. Sin embargo, los nuevos inhibidores de la DPP4¹⁸ serían neutros y los análogos de los GLP-1 incluso reducirían la ganancia ponderal.

La ERC es una comorbilidad muy frecuente, que puede llegar al 30% de los diabéticos tipo 2. En el caso de que las TFG estuvieran por debajo de 30 ml/min se contraindica numerosos ADO, como la acarbose, las SU, la MET y el exenatide. Sin embargo, en esta situación, las DPP4 podrían ser seguras si se reduce la dosis (salvo en la linagliptina, que no es necesario). En este aspecto, las GLI serían fármacos seguros aunque su efecto secundario de retener líquidos limitaría su uso. Otros fármacos que podrían ser recomendados además de las DPP4 (ajustando dosis) y de las GLI serían las glinidas y la insulina²⁴.

En el caso de presentarse microalbuminuria, marcador de daño renal y de RCV, no existirían fármacos hipoglucémicos realmente eficaces más allá de su eficacia en el control glucémico. El tratamiento intensivo de todos los FRCV, como mostró el estudio Steno-2, sobre todo con la modificación de los estilos de vida, la utilización de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, la aspirina y los hipolipemiantes, mostró beneficios evidentes en pacientes con microalbuminuria persistente.

El marcador prínceps, principal indicador de control final de la DM2, es la retinopatía; el control metabólico es fundamental para prevenir y/o retrasar esta complicación. De ahí que cualquier fármaco que sea capaz de mantener la glucemia en criterios de buen control sería efectivo. Sin embargo, en el caso de que se precise una optimización glucémica estricta, la utilización de las insulinas sería la única que garantizaría una relación dosis/resultado segura.

En el caso de ECV, la MET se ha postulado como la ADO más segura, pues al margen de actuar sobre los FRCV disminuiría la mortalidad; sin embargo, estos resultados solo se han mostrado en un pequeño grupo de pacientes con DM2 y sobrepeso/obesidad²⁵ del estudio UKPDS⁸, aunque estos resultados se hayan extrapolado a todos los diabéticos tipo 2²⁶. Su comportamiento en asociación no se ha demostrado que mejore el RCV. Con acarbose, el estudio STOP-NIDDM mostró que era capaz de reducir en un 49% el riesgo de episodios CV, pero su alta tasa de abandonos por los efectos secundarios intestinales hizo dudar de sus resultados tanto a nivel poblacional como individual. Se ha demostrado que las SU reducen el flujo miocárdico y aumentan el área de infarto en pacientes con IAM tras practicar una angioplastia. Aunque se ha achacado que hay diferencias entre las distintas SU, estudios según registros poblacionales no mostraron diferencias entre las distintas SU, aunque sí entre todas ellas mayor riesgo que la MET^{16,17}. Las glinidas serían unos secretagogos que tendrían un comportamiento parecido, aunque con menor vida media. También deberían utilizarse con precaución en estos pacientes. En cuanto al RCV, las insulinas, por su parte, siguen siendo controvertidas.

Otro aspecto de la morbimortalidad del individuo con DM2 es el cáncer. Hay una relación entre ambas patologías habida cuenta que existen factores que incrementan el riesgo de carcinogénesis y de proliferación neoplásica que están relacionados con la hiperinsulinemia, la hiperglucemia, la obesidad y la producción de citocinas inflamatorias por los tejidos grasos. También está la influencia de los

Tabla 1 Selección de los fármacos antidiabéticos según la opinión de expertos y comorbilidad del paciente

Comorbilidad	Metformina	Análogos del GLP-1	Inhibidores de la DPP-4	Insulina	Acarbosa	Glitazonas	SU	Glinidas	Control glucémico
Obesidad (IMC > 30 kg/m ²)	Sí	Sí	Sí	O	Sí	O	O	O	Sí
Albuminuria (> 20 mg/g creatinina)	O	O	O	O	O	O	O	O	Sí
Función renal alterada (FR < 60 ml/min)	No	O ^b	O ^b	Sí	O ^b	Sí	O ^b	Sí	Sí
Retinopatía diabética	O	O	O	O	O	O	O	O	Sí
Enfermedad cardiovascular	Sí ^c	Sí ^d	Sí ^d	Sí ^c	Sí	Sí ^d	O	O	O
Enfermedad cerebrovascular (ictus)	Sí ^e	Sí ^d	Sí ^d	Sí ^c	Sí	Sí ^d	O	O	O
Insuficiencia cardíaca sistólica (EF < 50%; NYHA ≥ 11)	Sí ^f No ^g	Sí ^d	Sí ^d	O ^c	Sí	No	O	O	O
Disfunción hepática	Sí ^h No ⁱ	O	O	O	O	O	No	No	O
Hipoglucemia grave ^a	Sí	Sí ^d	Sí ^d	O	Sí	Sí	O	O	O
Pacientes hospitalizados	O ^j	O	O	Sí	O	O	O ^j	O	O
Ancianos (> 65 años)	Sí	Sí ^d	Sí ^d	Sí ^c	O	O	O	O	O
Recomendado			Neutral			Contraindicado			
	Sí	Sí		O	O		No	No	

EF: fracción de eyección; FR: filtrado glomerular; GLP: glucagon-likepeptide; IMC: índice de masa corporal; NYHA: New York Heart Association; O: no acuerdo; SU: sulfonilureas.

^aRequiere la asistencia de una tercera persona.

^bContraindicada la acarbosa si < 25 ml/mi, DPP4 < 50 ml/min, exenatida < 30 ml/min, liraglutida < 60 ml/min, SU < 30 ml/min.

^cSolo en aquellos sin hipoglucemia.

^dNo hay consenso claro pues faltan evidencias.

^eLa metformina está contraindicada durante 2 semanas tras el accidente vascular cerebral.

^fLa metformina está recomendada en aquellos con clase I y II de la NYHA sobre la insuficiencia cardíaca.

^gContraindicada en aquellos con clase III y IV de la NYHA sobre la insuficiencia cardíaca.

^hLa metformina está recomendada en hepatopatía sin insuficiencia hepática.

ⁱLa metformina está contraindicada en los pacientes con insuficiencia hepática avanzada.

^jLa metformina y las SU deben ser interrumpidas si hay períodos de ayuno o se utilizan estudios con contrastes radiológicos.

Modificada de referencia 24.

distintos ADO. En este sentido, la MET inhibe la gluconeogénesis hepática, reduce la insulinoresistencia, mejora el control glucémico y disminuye la respuesta inflamatoria, que de alguna manera influye en la proliferación tumoral. Los distintos metaanálisis muestran que la MET estaría asociada con una mayor reducción del riesgo de cáncer, en general, y de la mortalidad por esta causa en comparación con otros ADO²⁷.

En este aspecto, un reciente metaanálisis ha podido demostrar que la MET reduce el riesgo de muerte por cáncer en comparación con otros tratamientos ADO (*hazard ratio*: 0,66; IC del 95%, 0,55-0,79). Esta asociación también se ha observado en los distintos cánceres y por países. En un análisis estratificado, la MET reduce el riesgo de muerte en los cánceres de mama, próstata, de páncreas y colorrectal, pero no en el cáncer de pulmón.

Conclusiones

Para el control metabólico del paciente con DM2 hay diversas opciones. Las características morfológicas no tienen la importancia que se les daba hace algunos años. En la actualidad, dicho control se realizaría mediante el “abordaje centrado en el paciente” o la individualización del tratamiento según su eficacia, su fisiopatología, su coste, sus condiciones sociolaborales y económicas, sus efectos secundarios, sus preferencias y también según la comorbilidad del paciente con DM2.

Conflicto de intereses

El autor ha tenido contacto a lo largo de su vida profesional con la mayoría de laboratorios que fabrican las moléculas que en este artículo se detallan. Sin embargo, no ha participado en su investigación, difusión, comercialización, promoción, etc., ni ha recibido emolumento alguno al respecto.

Bibliografía

- Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;94:311-21.
- 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.
- Basu S, Yoffe P, Hills N, Lustig RH. The relationship of sugar to population-level diabetes prevalence: an econometric analysis of repeated cross-sectional data. *PLoS One.* 2013;8:e57873.
- Campbell PT, Newton CC, Patel AV, Jacobs EJ, Gapstur SM. Diabetes and cause-specific mortality in a prospective cohort of one million U.S. Adults. *Diabetes Care.* 2012;35:1835-44.
- Gregg EW, Cheng YJ, Saydah S, Cowie C, Garfield S, Geiss L, et al. Trends in death rates among U.S. Adults with and without diabetes between 1997 and 2006: findings from the national health interview survey. *Diabetes Care.* 2012;35:1252-7.
- Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T; for the Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2012;35:556-64.
- The Diabetes Control and Complications Trial 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.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients of type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837-53.
- Gerstein HC, Riddle MC, Kendall DM, Cohen RM, Goland R, Feinglos MN, et al; for the ACCORD Study Group. Glycemia treatment strategies in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol.* 2007;99:34i-43i.
- Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ.* 2010;340:b4909.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al; for 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.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al; for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360:129-39.
- Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med.* 2011;154:554-9.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2012;55:1577-96.
- Ekström N, Schiöler L, Svensson AM, Eeg-Olofsson K, Miao Jonasson J, Zethelius B, et al. Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open.* 2012;2.
- Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW, Engel SS, Rajpathak SN. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2013;30:1160-71.
- Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:938-53.
- Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012;344:e1369.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al; the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369:1317-26.
- Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, Dawson DW, Atkinson M, Butler PC. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. *Diabetes.* 2013;62:2595-604.
- Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med.* 2013;173:534-9.
- European Medicine Agency . Investigation into GLP-1-based diabetes therapies concluded [consultado 26-7-2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001856.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
- Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;159:262-74.
- Tschöpe D, Hanefeld M, Meier JJ, Gitt AK, Halle M, Bramlage P, et al. The role of co-morbidity in the selection of antidiabetic pharmacotherapy in type-2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12:62.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;352:854-65.
- Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel JP, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med.* 2012;9:e1001204.
- Yin M, Zhou J, Gorak EJ, Quddus F. Metformin is associated with survival benefit in cancer patients with concurrent type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist.* 2013;18:1248-55.