

DIABETOLOGÍA AL DÍA

RESÚMENES COMENTADOS DE LA BIBLIOGRAFÍA INTERNACIONAL EN EL ÁREA DE LA DIABETES MELLITUS

SUMARIO

Resumen de las recomendaciones de la ADA 2009 para la práctica clínica en el manejo de la diabetes mellitus

Combinación con metformina y repaglinida para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

Resultados tras 10 años de seguimiento, del UKPDS de estricto control glucémico en DM 2

Tratamiento de la hiperglucemia en el hospital



© De los textos: los autores, 2009



Coordinación editorial:

JARPYO EDITORES, S.A.

Avenida de Concha Espina, nº 9, 1º drcha. 28016 Madrid tel. 91 314 43 38 fax 91 314 44 99

Plaza Eguilaz, nº 8 bis, 3º, 3ª. 08017 Barcelona tel. 93 203 04 46 fax 93 203 02 62

e-mail: editorial@jarpyo.es

www.jarpyo.es

Diabetología al día está patrocinado por Laboratorios Menarini, S.A.

Depósito Legal: M-6.950-2003

SVR: 28/03-R-CM

ISSN: 1696-893X

Reservados todos los derechos de edición. Se prohíbe la reproducción total o parcial de los artículos, material fotográfico, dibujos o cuadros contenidos en el presente libro, ya sea por medio mecánico, de fotocopia o sistema de grabación, sin la autorización por escrito de los titulares del Copyright.

DIABETOLOGÍA AL DÍA

RESÚMENES COMENTADOS DE LA BIBLIOGRAFÍA INTERNACIONAL EN EL ÁREA DE LA DIABETES MELLITUS

Volumen 7 • Número 2 • Septiembre 2009 • Páginas 13-24

Resumen de las recomendaciones de la ADA 2009 para la práctica clínica en el manejo de la diabetes mellitus

Artola S, Serrano R, Barutell L, Iglesias R.

Miembros del Grupo de Estudio para la Diabetes en Atención Primaria de Salud (Red Gedaps) y del Grupo de Diabetes de la Sociedad Madrileña de Medicina de Familia y Comunitaria (SoMaMFyc)

Introducción

Las recomendaciones de la *American Diabetes Association* (ADA) constituyen un referente básico para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con diabetes. Cada año, en el mes de enero, se publica un suplemento monográfico en la revista *Diabetes Care*¹ con dichas recomendaciones que van dirigidas a proporcionar una actualización en el manejo de la diabetes.

Los objetivos son para la mayoría de los pacientes, ya que las Guías de Práctica Clínica reconocen que las circunstancias individuales, comorbilidades y otros factores, pueden obligar a personalizar los objetivos generales.

El *Executive Summary* aporta una descripción detallada de las recomendaciones prácticas de la ADA, mediante un sistema de letras mayúsculas: A,B,C y D según los niveles de evidencia.

El documento completo puede consultarse en *Diabetes Care* 2009. En este resumen, recogemos únicamente los aspectos más destacables o que han sufrido modificaciones respecto al año anterior en relación a los: 1) objetivos de control, 2) objetivos glucémicos, 3) control de la hiper-

SUMARIO

- 13 *Resumen de las recomendaciones de la ADA 2009 para la práctica clínica en el manejo de la diabetes mellitus*
- 17 *Combinación con metformina y repaglinida para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2*
- 21 *Resultados tras 10 años de seguimiento, del UKPDS de estricto control glucémico en DM 2*
- 23 *Tratamiento de la hiperglucemia en el hospital*

DIRECTOR: Pedro Conthe Gutiérrez

CODIRECTORES: Arturo Lisbona Gil, Sara Artola Menéndez

COMITÉ EDITORIAL: Esther Gargallo García, Pedro Pablo Casado Escribano, Javier García Alegría, Enrique González Sarmiento, Juan de Dios García Díaz

tensión arterial, 4) manejo de la dislipemia, 5) antiagregación, 6) insuficiencia cardiaca y 7) cirugía bariátrica.

OBJETIVOS DE CONTROL

Tabla 1. Objetivos de control ADA 2009

HbA1c * (%)	< 7
Glucemia basal y preprandial (mg/dl)	70-130
Glucemia postprandial (mg/dl)	< 180
Glucemia al acostarse	100-140
Colesterol total (mg/dl)	< 200
LDL (mg/dl)	< 100
HDL (mg/dl)	> 40
Triglicéridos (mg/dl)	< 150
Tensión arterial (mmHg)	≤ 130/80
Consumo de tabaco	No

OBJETIVOS GLUCÉMICOS

- En adultos no gestantes se recomienda un objetivo de **HbA1c por debajo o cercano al 7%** para prevenir las **complicaciones neuropáticas y microvasculares** (A)
- Para pacientes seleccionados (diabetes de corta evolución, expectativa de vida larga, ausencia de enfermedad CVD avanzada) pueden ser razonables objetivos de **HbA1c cercanos a la normalidad** siempre que estos objetivos no conlleven hipoglucemias importantes. Así lo sugieren resultados del DCCT², UKPDS³ y ADVANCE⁴ donde se obtuvo un pequeño beneficio en las **complicaciones microvasculares** en dichas cohortes (B)
- **Objetivos menos estrictos** pueden ser apropiados para pacientes con antecedentes de severas hipoglucemias, esperanza de vida limitada, presencia de complicaciones microvasculares, macrovasculares o condiciones comórbidas avanzadas, así como, en pacientes con diabetes muy evolucionada donde los objetivos glucémicos son difíciles de alcanzar a pesar de los tratamientos realizados (C)
- El seguimiento a largo plazo de las cohortes tanto en el DCCT como en el UKPDS sugiere que,

objetivos de HbA1c por debajo o cercanos al 7% durante los primeros años tras el diagnóstico, se asocian con una reducción en el riesgo de enfermedad macrovascular. Por lo tanto, parece razonable un objetivo de HbA1c < 7% en la mayoría de los adultos para reducir el **riesgo macrovascular** (B)

- En la tabla 2, se recoge la nueva correlación entre los valores de HbA1c y la glucemia media, basada en los resultados del estudio *International A1C-Derived Average Glucose (ADAG)*⁵

Tabla 2. Correlación entre la HbA1c y la glucemia media

HbA1c (%)	Glucemia (mg/dl)
6	126
7	154
8	183
9	212
10	240
11	269
12	298

CONTROL DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Objetivos

- Los pacientes con diabetes deben ser tratados hasta conseguir una **TAS < 130 mmHg (C)** y una **TAD < 80 mmHg (B)**

Recomendaciones de tratamiento

- Los pacientes con cifras (TAS ≥ 140 o TAD ≥ 90 mmHg), tanto en el diagnóstico como en el seguimiento, **deberían recibir fármacos** además de las modificaciones del estilo de vida (A)
- El tratamiento farmacológico en pacientes con diabetes e hipertensión debería hacerse con una pauta que incluyera un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores de la angiotensina (ARA-II). Si con esta pauta no se alcanzan

los objetivos, se añadiría al tratamiento un diurético tiazídico, para aquellos pacientes con una tasa estimada de filtración glomerular (GFR) de 30 ml/min por 1,73 m², o un diurético de asa para aquellos con GFR < 30 ml /min por 1,73 m² (C)

(El nivel de evidencia en el 2008 era E.)

MANEJO DE LA DISLIPEMIA

Objetivos

- El objetivo primario en diabéticos sin ECV, es un **LDL colesterol < 100 mg/dl** (A)
- En los individuos con ECV, se puede considerar un objetivo de **LDL de < 70 mg/dl**, usando dosis altas de estatina (B), (el nivel de evidencia era E en 2008.)
- Si no se alcanzan los objetivos propuestos con la dosis máxima de estatinas tolerada, una reducción de las **LDL de 30-40%** respecto al basal, puede ser una alternativa al objetivo terapéutico (A)
- Son deseables niveles de **triglicéridos < 150 mg/dl** y **HDL colesterol > 40 mg/dl** en los varones y > 50 mg/dl en las mujeres. Sin embargo, el objetivo de colesterol LDL y el tratamiento con estatinas sigue siendo la estrategia prioritaria (C)

Recomendaciones de tratamiento

- Se deben introducir **modificaciones del estilo de vida** centradas en la reducción de grasas saturadas, grasas *trans* e ingesta de colesterol, pérdida de peso (si está indicada), y aumento de la actividad física. (A)
- **Independientemente de los niveles lipídicos basales, se añadirán estatinas** en pacientes diabéticos:
 - Con enfermedad cardiovascular (ECV) (A)
 - Sin ECV, mayores de 40 años y que tengan uno o más factores de riesgo de ECV (A)

ANTIAGREGACIÓN

Recomendaciones de tratamiento

- El uso de aspirina (75-162 mg/día) en prevención primaria en aquellos pacientes con diabetes

tipo 1 o tipo 2 y RCV aumentado, incluyendo los > 40 años o que tienen FRCV adicionales (historia familiar de ECV, hipertensión arterial, tabaquismo, dislipidemia, o albuminuria) (C), (el nivel de evidencia era A en 2008).

- Usar aspirina (75-162 mg/día) en prevención secundaria en individuos diabéticos con antecedentes de ECV (A)
- Para pacientes con ECV y alergia documentada a la aspirina, se debería usar clopidogrel (75 mg/día) (B)
- El tratamiento combinado utilizando aspirina (75-162 mg/día) y clopidogrel (75 mg/día) es razonable en el primer año después de un síndrome coronario agudo (B)

INSUFICIENCIA CARDIACA

- Se elimina la contraindicación para el uso de metformina en pacientes con insuficiencia cardiaca estable, siempre que la función renal esté conservada. Se mantiene la contraindicación del uso de glitazonas.

CIRUGÍA BARIÁTRICA

- Considerarla si **IMC ≥ 35 kg/m²**, especialmente si existe un mal control a pesar de modificaciones de estilo de vida (MEV) y terapia farmacológica (B)
- No hay suficiente evidencia para recomendarla de forma general en pacientes con **IMC < 35 kg/m²** (E)
- Tras la intervención, es preciso un apoyo médico y seguimiento de sus estilos de vida (E)

RESUMEN ADA 2009: RECOMENDACIONES MÁS DESTACADAS, O QUE HAN MODIFICADO EL NIVEL DE EVIDENCIA

- Tras una extensa revisión se mantiene un objetivo general de **HbA1c < 7%** (A) (tabla 1)
- Para pacientes seleccionados, pueden ser razonables objetivos de **HbA1c cercanos a**

la normalidad, siempre que estos objetivos no conlleven hipoglucemias importantes (B)

- **Objetivos menos estrictos** pueden ser apropiados para pacientes con antecedentes de severas hipoglucemias, esperanza de vida limitada, presencia de complicaciones micro, macrovasculares o condiciones comórbidas avanzadas, así como, en pacientes con diabetes muy evolucionada donde los objetivos glucémicos son difíciles de alcanzar a pesar de los tratamientos realizados (C).
- Se establece una **nueva correlación entre los valores de HbA1c y la glucemia media** (tabla 2).
- El tratamiento farmacológico en pacientes con **diabetes e hipertensión** debería hacerse con una pauta que incluyera un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores de la angiotensina (ARA-II). Si con esta pauta no se alcanzan los objetivos, se añadirá un diurético tiazídico, para aquellos pacientes con una tasa estimada de filtración glomerular (GFR) de 30 ml/min por 1,73 m² o un diurético de asa, para aquellos con GFR < 30 ml/min por 1,73 m² (C) (el nivel de evidencia en 2008 era E)
- Si no se alcanzan los objetivos propuestos (colesterol LDL < 100 mg/dl) con la dosis máxima de estatinas tolerada, una reducción de las LDL de 30-40% respecto al basal, puede ser una alternativa al objetivo terapéutico (A)
- En los individuos con ECV, se puede considerar un objetivo de LDL de < 70 mg/dl, usando dosis altas de estatina, (B) (El nivel de evidencia en 2008 era E)
- **Aspirina (75-162 mg/día)** en prevención primaria en aquellos pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 y RCV aumentado, incluyendo los > 40 años o que tienen FRCV adicionales (historia familiar de ECV, hipertensión arterial, tabaquismo, dislipidemia, o albuminuria) (C), (el nivel de evidencia era A en 2008).

- Se elimina la contraindicación para el uso de **metformina en pacientes con insuficiencia cardiaca estable**, siempre que la función renal esté conservada (C)
- Considerar la **cirugía bariátrica** en pacientes con DM2 y IMC 35 kg/m², especialmente si existe un mal control a pesar de modificaciones de estilo de vida y terapia farmacológica (B)

Sara Artola Menéndez

Médico de Atención Primaria

Bibliografía

1. Standards of Medical Care in Diabetes-Diabetes Care: 32, suppl. 1, S 13-S 61, 2009.
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321:405-412 2000.
3. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 329:977-986, 1993.
4. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, De Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2560-2572, 2008.
5. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ: Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 31:1473-1478, 2008.

Combinación con metformina y repaglinida para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

Raskin P. Oral combination therapy: repaglinide plus metformin for treatment of type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2008.

Introducción

La prevalencia de la diabetes mellitus se está viendo incrementada año tras año hasta alcanzar proporciones epidémicas en todo el mundo. La morbi-mortalidad asociada a esta enfermedad representa la mayor amenaza para la salud en la actualidad. Últimamente se ha avanzado en el conocimiento de su patofisiología y, como resultado de ello, se están desarrollando nuevas estrategias para el manejo de la diabetes mellitus y nuevos regímenes terapéuticos.

Metformina fundamentalmente disminuye la gluconeogénesis hepática, produce un significativo beneficio cardiovascular y contribuye a la pérdida de peso. Esta revisión evalúa los beneficios de las meglitinidas, y específicamente se centra en el uso combinado de repaglinida y metformina con el objetivo de optimizar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Objetivos de tratamiento

Las guías de la *American Diabetes Association* (ADA) recomiendan un tratamiento intensivo y precoz con antidiabéticos orales con el objetivo de alcanzar valores de hemoglobina glicosilada inferiores al 7% o lo más próximo posible a valores normales, sin un aumento en la incidencia de hipoglucemias. Estas guías recomiendan como objetivos a alcanzar en todo paciente diabético una glucemia en ayunas de 90-130 mg/dl (5,0-7,2 mmol/l) y una glucemia post-prandial menor de 180 mg/dl (menor de 10 mmol/l). Las guías de la *American Association of Clinical Endocrinologists* publicadas en 2007 recomiendan un valor incluso

inferior como objetivo de glucemia post-prandial (menor de 140 mg/dl).

A pesar de las recomendaciones actuales de las guías de la ADA en la práctica clínica, existe clara evidencia de que en ocasiones el tratamiento fracasa antes de que se intensifique el mismo. Es necesario realizar una aproximación más activa al manejo de la diabetes mellitus tipo 2 y los pacientes deberían ser tratados de manera efectiva desde el momento del diagnóstico. Resultados del estudio UKPDS han demostrado los beneficios obtenidos tras la mejora de los valores de glucemia plasmática, mediante un intensivo tratamiento con sulfonilureas e insulina, sobre las complicaciones microvasculares en pacientes recientemente diagnosticados de diabetes mellitus tipo 2. Además, el estudio STENO-2 demostró que el manejo intensivo y el multifactorial reducen el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares en pacientes de alto riesgo con diabetes mellitus tipo 2. Todos estos hallazgos indican que el control de la glucemia precoz e intensivo producen beneficio a largo plazo en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con antidiabéticos orales

El tratamiento en monoterapia frecuentemente se comienza con metformina –las guías de la *ADA/European Association for the Study of Diabetes* recomiendan que el uso de metformina debe iniciarse concomitantemente con las modificaciones en el estilo de vida–. Aunque la monoterapia logra que inicialmente consiga el objetivo en valor de hemoglobina glicosilada menor del 7% estos tratamientos típicamente pierden su eficacia a lo largo del tiempo. Además, los pacientes con valores elevados de hemoglobina glicosilada (mayor de 8,5%) en el momento del diagnóstico no siempre serán capaces de alcanzar los objetivos de tratamiento. El tratamiento combinado con dos regímenes que suplan diferentes defectos patológicos, como la secreción de la insulina y la resistencia a la misma, son útiles en el control glucémico y pueden disminuir las cifras de hemoglobina glicosilada (0,5-1%) en comparación con el tratamiento en monoterapia. Se ha

discutido mucho acerca de cuáles deben ser los agentes a combinar para mejorar los objetivos del paciente. El tratamiento oral combinado incluye el uso de fármacos sensibilizadores de la insulina junto con un secretagogo insulínico (por ejemplo, metformina asociado a sulfonilureas o meglitinidas) o la combinación de dos agentes sensibilizadores de insulina mediante mecanismos diferentes (metformina y una tiazolidindiona). Como otros estimuladores de la secreción de insulina, las meglitinidas (repaglinida y nateglinida) pueden ser una opción adicional importante en combinación con metformina.

Metformina en monoterapia

Metformina, una biguanida es, posiblemente, el antidiabético oral más frecuentemente utilizado en todo el mundo. Metformina reduce la hiperglucemia mediante la disminución de la producción hepática de glucosa e incrementando la sensibilidad a la insulina. Mediante la reducción de la gluconeogénesis hepática, metformina reduce la hiperglucemia en ayunas, un efecto que puede estar influenciado por el hecho de que metformina aumenta las concentraciones de *glucagon-like peptide-1*. Metformina además incrementa el uso periférico de glucosa, pudiendo disminuir las complicaciones cardiovasculares. Su tolerancia es buena. Los efectos adversos son principalmente gastrointestinales; éstos pueden disminuirse iniciando el tratamiento a dosis bajas e ir aumentándola lentamente y de manera progresiva. Se han descrito pocas interacciones farmacológicas y la frecuencia de hipoglucemias es baja. A fecha de hoy, metformina es el único antidiabético oral del que existen datos acerca de su beneficio cardiovascular y sobre la mortalidad.

Utilizado en monoterapia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, metformina reduce los valores de hemoglobina glicosilada hasta un 2,5%, la glucemia plasmática en ayunas en 0,3 mmol/l (5,4 mg/dl) y la glucemia post-prandial en 2,6 mmol/l (45 mg/dl). Metformina produce también cambios beneficiosos en el peso corporal. Sin embargo, debido al fallo progresivo de la célula beta, metformina puede tener un límite de efectividad. Metformina solo es efectiva cuando existe

una cantidad suficiente de insulina, endógena o exógena, por lo que no es sorprendente que los pacientes no sean capaces de mantener un estrecho control de sus glucemias cuando la enfermedad progresa. Sin embargo, en el estudio ADOPT, el efecto de metformina sobre el control glucémico fue superior a gliburida y casi tan efectivo como rosiglitazona. Es importante el considerar la terapia combinada si no se alcanzan los objetivos terapéuticos con metformina en monoterapia.

Meglitinidas

Las meglitinidas, repaglinida y nateglinida, son secretagogos insulínicos que inhiben los canales de potasio. Sin embargo, ambos ocupan diferentes sitios de unión en los canales de potasio respecto a las sulfonilureas lo cual resulta en diferentes perfiles de unión. Aumentan la sensibilidad de los islotes de células beta a valores elevados de glucosa produciendo una liberación de insulina mayor. Por ello, deben tomarse antes de cada comida o durante la misma y han demostrado tener un beneficio particular sobre la hiperglucemia postprandial.

Debido a que repaglinida y nateglinida incrementan la secreción de insulina sólo en presencia de glucosa y reducen la probabilidad de secreción de insulina cuando la glucemia plasmática está muy baja, lo cual puede reducir la incidencia de hipoglucemias. Además, estudios farmacológicos muestran que el potencial de nateglinida se incrementa en presencia de glucosa. Por el contrario, la secreción de insulina con las sulfonilureas ocurre incluso con una concentración cero de glucemia plasmática y así de este modo se incrementa el riesgo de hipoglucemias. Glimepirida va asociada con un bajo riesgo de hipoglucemias y con una mínima ganancia de peso corporal en comparación con otras sulfonilureas. Repaglinida y nateglinida pueden, además, reducir el riesgo de hipoglucemia en comparación con las sulfonilureas. Datos preclínicos han demostrado que repaglinida reduce el estrés oxidativo, un fenómeno que contribuye en la patogénesis de la macro y microangiopatía diabética.

Una revisión reciente muestra los efectos de los análogos de meglitinida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, encontrando que ambos agentes reducen la hemoglobina glicosilada. Sin embargo, la reducción de la hemoglobina glicosilada en pacientes que reciben repaglinida fue similar a los que recibían sulfonilureas mientras que la eficacia de nateglinida pareció algo inferior. Utilizado en monoterapia, repaglinida reduce la hemoglobina glicosilada un 2,3%, la glucemia plasmática en ayunas hasta un 3,9 mmol/l y la glucemia post-prandial hasta 6,4 mmol/l. Múltiples estudios remarcan la relación existente entre la hiperglucemia post-prandial y la mortalidad.

Tratamiento combinado con metformina y repaglinida

El mecanismo de acción complementario de repaglinida y metformina, ambos en términos de alcanzar los diferentes aspectos de los componentes patofisiológicos de la diabetes mellitus tipo 2, soporta el uso racional de dicha combinación para pacientes que no alcanzan los objetivos de control con monoterapia.

El tratamiento combinado con repaglinida y metformina es bien tolerado y se ha demostrado que reduce la hemoglobina glicosilada y la glucemia plasmática en ayunas hasta valores inferiores a aquellos alcanzados con monoterapia en pacientes de una amplia variedad de etnias. Un ensayo clínico de 3 meses de duración en el que fueron incluidos 83 pacientes diabéticos tipo 2 inadecuadamente controlados con metformina en monoterapia mostró que el tratamiento combinado con metformina y repaglinida fue superior a cualquiera de ellos en monoterapia, alcanzando un mayor número de pacientes una cifra de hemoglobina glicosilada inferior al 7%. Tras 3 meses de seguimiento ambas monoterapias fueron equivalentes en términos de control glucémico pero inferiores al tratamiento combinado en términos de reducción de hemoglobina glicosilada. En los pacientes del grupo en tratamiento combinado la hemoglobina glicosilada disminuyó significativamente un 1,4% y la glucemia plasmática en ayunas 2,2 mmol/l (de 10,2 a 8 mmol/l, $p = 0,0003$). Aproximadamente un 60% de pacientes que reci-

bieron repaglinida y metformina tenían una hemoglobina glicosilada inferior al 7% al final del estudio y con una reducción media del valor de hemoglobina glicosilada del 1,1% superior a la alcanzada con metformina en monoterapia ($p < 0,05$). Además, la reducción en la glucemia plasmática en ayunas fue de 1,9 mmol/l superior al grupo con metformina en monoterapia.

Otro estudio con 86 pacientes con diabetes inadecuadamente controlada mostró que 16 semanas de tratamiento combinado con repaglinida y metformina redujeron de manera significativa la concentración de hemoglobina glicosilada y una mayor proporción de pacientes alcanzaron valores de hemoglobina glicosilada inferiores al 7% en comparación con el tratamiento con repaglinida en monoterapia. Además, mejoró la glucemia plasmática en ayunas con el tratamiento combinado en comparación con repaglinida en monoterapia.

Los estudios de seguridad realizados con metformina y repaglinida en combinación mostraron una incidencia comparable de efectos adversos, incluyendo las complicaciones gastrointestinales en comparación con metformina en monoterapia. Los resultados de varios estudios clínicos han mostrado una baja incidencia de episodios de hipoglucemia con repaglinida y metformina en combinación (9%) siendo leves la mayoría de dichos episodios. Con la combinación de ambos fármacos se obtiene una ganancia de peso mínima o nula.

Rudovic et al estudiaron a un grupo de 11 pacientes diabéticos tipo 2, antes y después del uso de tratamiento combinado o de metformina en monoterapia. El tratamiento combinado incrementó la secreción de insulina en los pacientes con glucemias elevadas (pero no en pacientes con glucemias normales) y mejoró la sensibilidad a la insulina tras una semana de tratamiento en comparación con metformina en monoterapia. Además, un estudio clínico, randomizado, doble ciego, mostró un mayor beneficio en cuanto al control de las glucemias en pacientes que recibieron repaglinida y metformina.

En términos de seguridad, metformina en combinación con nateglinida o con un inhibidor de

DDP-IV, vildagliptina y sitagliptina, es bien tolerado. Sin embargo, cuando se combina gliburida y metformina más del 74% de pacientes sufren hipoglucemias. Aunque las tiazolidindionas (rosiglitazona y pioglitazona) en combinación con metformina son generalmente bien toleradas, la presencia de efectos adversos, como edema, insuficiencia cardiaca congestiva y ganancia de peso corporal, han sido documentados en estudios con tiazolidindionas. Para la combinación acarbosea con metformina los efectos secundarios gastrointestinales de la acarbosea pueden ser un factor limitante para su uso y en la práctica clínica los inhibidores de la alfa1-glicosidasa raramente se utilizan.

El tratamiento combinado con metformina y repaglinida ha sido comparado con otros tratamientos combinados que contengan metformina, incluyendo otros secretagogos, como nateglinida y gliburida. En un estudio previo la combinación de repaglinida y metformina fue superior a nateglinida y metformina en términos de reducción de la hemoglobina glicosilada y de la glucemia plasmática en ayunas tras 16 semanas. No se evidenciaron diferencias significativas entre los tratamientos en términos de seguridad o valores de glucemia postprandial. En un grupo de estudio paralelo la combinación de repaglinida y metformina mostró valores mayores de glucosa plasmática en el momento de presentar síntomas de hipoglucemia y menos eventos con valores de glucemia inferiores a 55 mg/dl, comparado con gliburida y metformina, indicando una ventaja del tratamiento combinado con repaglinida. Estos datos indican que la combinación de repaglinida y metformina puede ser eficaz en comparación con otras combinaciones con un perfil de seguridad más favorable en el tratamiento precoz de la diabetes mellitus tipo 2.

Estudios de salud económica sugieren que repaglinida y metformina ofrecen ventajas económicas sobre la monoterapia y otros tratamientos combinados. Basado en la comparación entre la eficacia de repaglinida y metformina vs nateglinida y metformina y teniendo en cuenta el coste del tratamiento, Palmer et al han estimado que repaglinida y metformina mejorarían la expectativa de vida con una mejor calidad de vida. Había un

66% de posibilidades de que repaglinida asociada a metformina pudiera ofrecer ahorro en comparación con nateglinida y metformina y el ahorro total durante 30 años fue estimado en más de 3.600 dólares por paciente con repaglinida asociada a metformina.

COMENTARIO

El paso de la monoterapia a la terapia combinada es fundamental y necesario si no se alcanzan los objetivos terapéuticos y así minimizar la progresión de la enfermedad. El tratamiento combinado precoz, tratando la resistencia a la insulina y el déficit de insulina, es recomendable según se ha demostrado en las guías de la AACE y de la ADA. Estas tendencias reflejan que el control glucémico estrecho e intensivo previene el daño vascular irreversible que puede suceder en los estadios precoces de la diabetes mellitus tipo 2.

La combinación de varios antidiabéticos orales con mecanismos complementarios de acción puede permitir un mejor control de los parámetros glucémicos y evitar así hipoglucemias y la ganancia de peso corporal. Además, la combinación de antidiabéticos orales como tratamiento inicial puede preservar la masa de células beta. Repaglinida y metformina son dos antidiabéticos orales ampliamente estudiados con mecanismos de acción complementarios que tratan diferentes aspectos de la hiperglucemia y de los componentes patofisiológicos de la diabetes mellitus tipo 2. El potencial de ambos fármacos en combinación para mejorar la sensibilidad hepática y la periférica a la insulina y aumentar la secreción de insulina postprandial muestran el beneficio mayor de la combinación de ambos en comparación con cualquiera de ellos en monoterapia. Los datos clínicos con la combinación repaglinida-metformina indican que estos agentes en combinación consiguen un efectivo control de la glucemia (mejor hemoglobina glicosilada y reducción de la glucemia plasmática en ayunas, de los

efectos adversos y de las hipoglucemias). La corta duración de acción de repaglinida y sus acciones insulínicas glucosa-dependientes hacen que este fármaco sea mejor secretagogo, comparado con sulfonilureas, cuando es utilizado en combinación con metformina.

La posibilidad de administrar metformina y repaglinida en una sola pastilla y a una dosis fija produciría un importante beneficio al simplificar el tratamiento del paciente y mejorar su adherencia. Además, tendría ciertas ventajas económicas.

En conclusión, el tratamiento combinado con repaglinida y metformina es una opción terapéutica válida para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y puede resultar una opción prometedora para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes inadecuadamente tratados en monoterapia.

Esther Gargallo García
Médico Internista

Resultados tras 10 años de seguimiento, del UKPDS de estricto control glucémico en DM 2

Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.

Seguimiento a largo plazo tras control estricto de la presión arterial en DM 2

Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1565-76.

Introducción

Un control estricto de la glucemia en los pacientes con diabetes tipo 2 (DM 2) ha demostrado disminuir las complicaciones microvasculares de la enfermedad (retinopatía y nefropatía). Demostrar que

también reduce la aparición y evolución de las complicaciones macrovasculares es más difícil, posiblemente por la influencia que tienen otros factores de riesgo asociados. El UKPDS, ensayo de referencia de cualquier guía, no encontró diferencias significativas en episodios cardiovasculares entre pacientes con tratamiento intensivo (sulfonilurea/insulina o metformina en obesos) o con tratamiento convencional (dieta).

En el 2008, se ha publicado el seguimiento de los pacientes del ensayo UKPDS 10 años después, para conocer si el control glucémico persiste, y si el tratamiento intensivo ha tenido algún efecto a largo plazo en las complicaciones macrovasculares. En otro artículo, se publica el seguimiento de los pacientes del UKPDS incluidos en el estudio de presión arterial (PA).

Diseño del estudio

El UKPDS fue un estudio multicéntrico, prospectivo, doble ciego, aleatorizado, controlado; que reclutó a 5.102 paciente con DM 2 de reciente diagnóstico para evaluar si un mejor control glucémico prevenía complicaciones micro y macrovasculares. Y si reducía la morbilidad y mortalidad asociada a glucemias elevadas. En un principio todos los pacientes fueron tratados con dieta y posteriormente aleatorizados a terapia intensiva con sulfonilurea/insulina; frente a seguimiento convencional. Un grupo de 342 obesos fueron tratados con terapia intensiva con metformina. También se incluyó la hipertensión, los que tenían PA $\geq 160/90$ mmHg fueron asignados de forma aleatoria a tratamiento con inhibidores del enzima de conversión o beta-bloqueantes hasta un objetivo $< 150/85$ mmHg.

El estudio UKPDS finalizó en septiembre de 1997 y los participantes fueron dados de alta y remitidos para su seguimiento normal a su médico de cabecera. Cuando los resultados se publicaron un año después, se les recomendó disminuir los niveles de glucemia y de PA tanto como fuera posible. Desde la finalización del estudio, los pacientes fueron controlados anualmente durante los primeros 5 años y mediante cuestionario los 5 siguientes.

Resultados

En el estudio de seguimiento control glucémico, se describe el resultado de las mismas 7 variables

clínicas incluidas en el ensayo UKPDS (entre ellas, infarto agudo de miocardio e ictus) en 3.277 de los 4.209 pacientes del estudio inicial. La duración media (UKPDS + periodo de seguimiento) fue de 18,8 y 17,7 años en el grupo de sulfonilurea/insulina y metformina, respectivamente; la mortalidad global fue de un 44%, siendo la enfermedad cardiovascular la principal causa de muerte (51,5%) y cáncer (24,2%).

Tras su finalización, el mejor control glucémico observado en los pacientes del grupo de tratamiento intensivo se diluyó el primer año y a los 5 ya no había diferencias entre los grupos originales.

A los 10 años las diferencias en las complicaciones de la diabetes y las complicaciones microvasculares se mantienen entre los grupos; es decir, aquellos que durante el estudio UKPDS llevaron un tratamiento intensivo para controlar la glucemia presentan en la fase post-estudio menos eventos, a pesar de que ambos grupos ya no presentan diferencias en cuanto al control de la glucemia. Lo que es más importante, durante estos diez años surgen diferencias significativas en cuanto a infarto de miocardio y mortalidad total (un 15%, $p = 0,01$ y un 13%, $p = 0,007$ menor en el grupo tratado inicialmente) (tabla 1). No se observan diferencias significativas en la reducción de riesgo en el ictus o de enfermedad vascular periférica.

Tabla 1. "Efecto herencia" del control glucémico temprano. Después de una mediana de 8,5 años de seguimiento tras el ensayo clínico

Variable combinada	1997	2007
Cualquier variable relacionada con diabetes	RRR: 12% P: 0,029	9% 0,040
Enfermedad microvascular	RRR: 25% P: 0,0099	24% 0,001
Infarto de miocardio	RRR: 16% P: 0,052	15% 0,014
Mortalidad por cualquier causa	RRR: 6% P: 0,44	13% 0,007

RRR = Reducción del riesgo relativo, P = log rank.

Por lo que respecta al estudio sobre la PA, siguieron a 884 de los 1.148 pacientes incluidos en el estudio original. El UKPDS había mostrado disminuciones significativas en eventos relacio-

nados con la diabetes, muerte, ictus o complicaciones cardiovasculares.

A los dos años de haber concluido el estudio, las diferencias iniciales de PAS y PAD entre los dos grupos ya habían desaparecido, pero al contrario de lo ocurrido con la glucemia, también se perdieron las diferencias en determinados resultados clínicos. Es decir, no existió un efecto sostenido de los beneficios obtenidos durante su fase del control estricto de la PA (tabla 2).

Tabla 2. Sin "efecto herencia" del control temprano de la PA. Después de una mediana de 8,5 años de seguimiento tras el ensayo clínico

Variable combinada	1997	2007
Cualquier variable relacionada con diabetes	RRR: 24% P: 0,0046	7% 0,31
Enfermedad microvascular	RRR: 37% P: 0,0092	16% 0,17
Infarto de miocardio	RRR: 21% P: 0,13	10% 0,35
Mortalidad por cualquier causa	RRR: 18% P: 0,17	11% 0,18

RRR = Reducción del riesgo relativo, P = log rank.

Conclusiones

Los autores concluyen que los beneficios de una intervención precoz sobre la glucemia, "efecto herencia", persisten a pesar de que sus controles se igualen con el paso del tiempo. Además, con el seguimiento aparecen diferencias en cuanto a complicaciones macrovasculares y mortalidad total, que no se vieron durante la duración del UKPDS. Dicho "efecto herencia" como efecto favorable para el paciente con DM 2 y que perdura en el tiempo cuando ha mantenido un control temprano y riguroso de la glucemia se reflejó en la reducción mantenida del riesgo de: enfermedad microvascular, IM, y muerte por todas las causas. Hasta el momento no se ha demostrado que el control riguroso y precoz de la PA presente este "efecto herencia". De ahí que el control de la PA debe seguir siendo estricto para que persistan los beneficios.

Sara Artola Menéndez

Médico de Atención Primaria

Tratamiento de la hiperglucemia en el hospital

Med Clin (Barc) 2009;132(12):465-475

Conferencia de Consenso de SOCIEDADES CIENTÍFICAS:

Sociedad Española de Diabetes (SED),

Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI),

Sociedad Española de Cardiología,

Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC)

Grupo de Urgencias de la SEMI,

Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)

Se publicó en abril de 2009 en *Medicina Clínica* una Conferencia de Consenso sobre el control glucémico en el paciente hospitalizado que dada la excepcionalidad de este extenso documento que trata de optimizar y homogeneizar el tratamiento de los pacientes diabéticos admitidos en distintas áreas de hospitalización, merece una breve reseña.

En la actualidad se dispone de datos experimentales sobre los mecanismos potenciales y de estudios clínicos observacionales y de intervención, que apoyan el hecho de que la hiperglucemia, además de ser un marcador de gravedad, conlleva importantes efectos adversos que influyen en el pronóstico, incluyendo el incremento de la mortalidad, las tasas de infección y estancia hospitalaria. Algunos estudios preliminares en pacientes críticos mostraron que un mayor control de las glucemias se traducía por mejores resultados y la evidencia de que el reconocimiento del impacto de la hiperglucemia en la morbimortalidad y costos de los pacientes hospitalizados también es creciente.

Existe una percepción generalizada de que el control glucémico en el paciente hospitalizado es manifiestamente mejorable. Las causas del deficiente control son múltiples e incluyen el mal control previo, las dificultades del manejo de la hiperglucemia durante la hospitalización y la falta de conocimientos/familiarización a cerca del tratamiento con insulina y la inercia. Durante la hospi-

talización, además de los factores de riesgo clásicos de hipoglucemia, están presentes factores de riesgo adicionales tales como la reducción repentina de la dosis de corticoesteroides, la capacidad alterada de los pacientes para detectar los síntomas, la reducción de la ingesta oral, vómitos, reducción o retirada de la nutrición parenteral/enteral o la glucosa intravenosa. La consciencia alterada por la anestesia puede también alterar los síntomas hipoglucémicos típicos. Por lo tanto, la hipoglucemia, aunque infrecuente, es un motivo de preocupación importante en los pacientes hospitalizados con diabetes y es una barrera importante en la optimización del control glucémico en la hospitalización clínica. La infrautilización de la infusión de insulina EV y, sobre todo, la sobreutilización de las pautas de insulina rápida solas son factores que contribuyen de forma relevante al deficiente control de la hiperglucemia en la hospitalización.

Desde el punto de vista del manejo de los pacientes hospitalizados con hiperglucemia, resulta útil establecer la actuación en el primer día de la hospitalización, el manejo durante la hospitalización y la planificación del alta hospitalaria (figura 1).

El papel de los agentes orales en el paciente con diabetes hospitalizado es limitado por los potenciales efectos adversos, el inicio lento de acción y la larga duración y, en consecuencia, la falta de flexibilidad para adaptarse a los requerimientos cambiantes a lo largo del día. Actualmente, la insulina se considera el fármaco más efectivo y de elección para tratar la hiperglucemia en los pacientes hospitalizados. Existen diversas pautas dependiendo de la situación y circunstancias clínicas. En general se deben preferir pautas que cubran las necesidades basales y se adapten a los picos postprandiales (figura 2). Existen muchas pautas alternativas y formas de ajuste de dosis que son revisadas en el trabajo objeto de este comentario. La selección de la vía para la administración de la insulina dependerá de la situación clínica del paciente y de la disponibilidad de medios. Obviamente, las pautas variarán dependiendo de que el paciente se encuentra o no en un área de críticos. También tras la estabilización, la discontinuación de la infusión de la insulina y la transferencia a una pauta de insulina subcutánea es tan importante como el inicio de la infusión, así como la planificación terapéutica al alta hospitalaria.

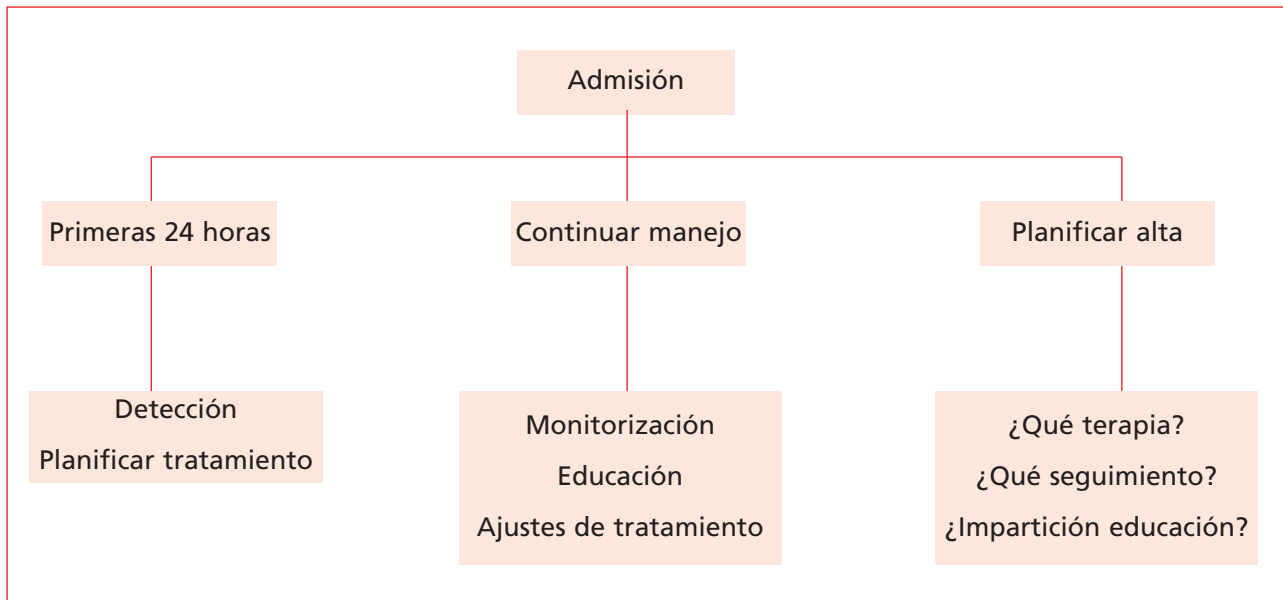


Figura 1. Manejo de la hiperglucemia en el hospital.

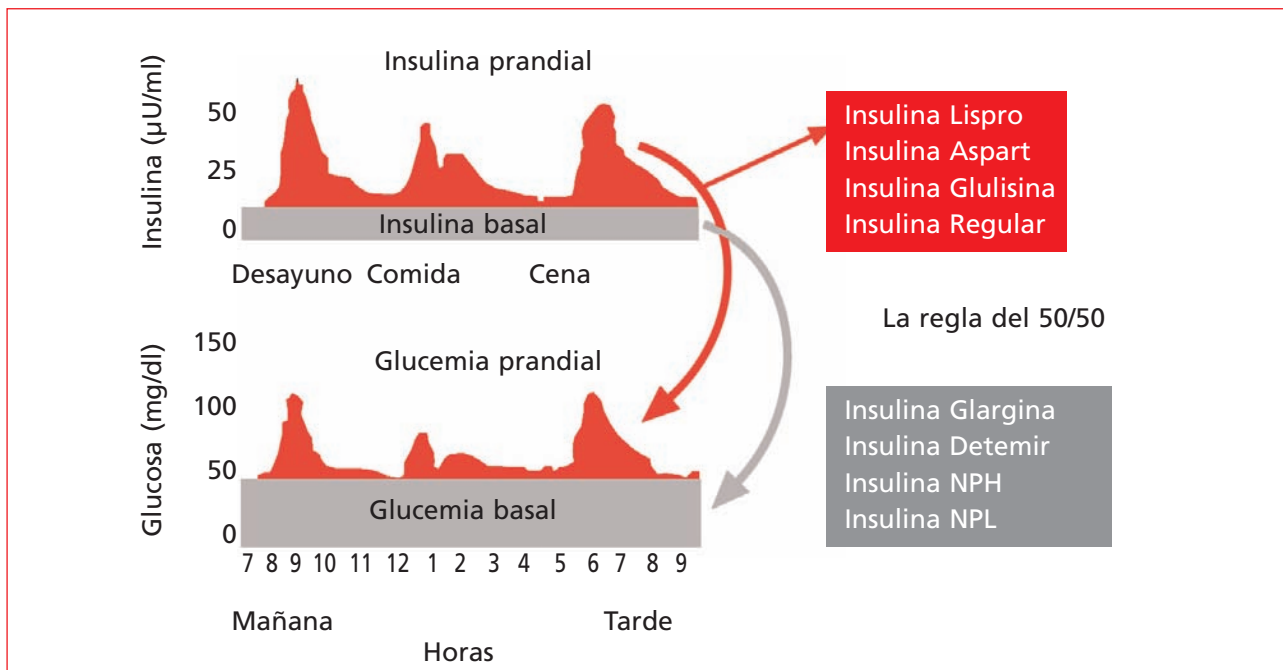


Figura 2. Concepto bolus basal adaptado a la secreción fisiológica de insulina.

Por tanto, en general puede decirse, que en la mayoría de pacientes hospitalizados, el tratamiento con insulina (inicialmente iv y posteriormente sc en distintas pautas), es la mejor opción terapéutica en caso de que se requiera tratamiento farmacológico de la hiperglucemia y permite lograr el control de la glucemia en la mayoría de los pacientes diabéticos hospitalizados. El paciente

y/o cuidadores tienen que haber recibido la información básica sobre la medicación pautada, la adecuada monitorización de la glucemia y el manejo de la hipoglucemia, así como el plan de seguimiento tras el alta.

Pedro Conthe Gutiérrez
Médico Internista