

Tratamiento Farmacológico de la Diabetes Mellitus Tipo 2

Grupo de Diabetes SAMFyC

Octubre 2011

José Luís Martín Manzano
Luis Gabriel Luque Romero

¿Necesita tratamiento farmacológico?

Objetivo: optimizar el control metabólico en los pacientes con DM2 para prevenir el desarrollo o progresión de las complicaciones.

¿Está controlado? Para valorar el control glucémico se han establecido valores umbrales a partir de estudios epidemiológicos, pero realmente es difícil establecer un valor a partir del cual aparecen las complicaciones, pues se ha descrito que el riesgo es continuo, resultando difícil dicotomizar. Por otra parte **es preciso tener en cuenta las características individuales de los pacientes**. Considerando estas limitaciones, se han propuesto guías de recomendaciones basadas en consenso, que sirven como estándares de cuidados sobre los que basar el plan terapéutico. En la tabla 1 aparecen los objetivos de HbA1c, glucemias pre y postprandiales que recomiendan la Federación Internacional de Diabetes del año 2005, la ADA (American Diabetes Association) del año 2011 y la Canadian Diabetes Association del año 2008.

Tabla 1. Objetivos de control glucémico para la DM2

	HbA1c (%)	Gluc. preprandial (mg/dl)	Gluc. postprandial (mg/dl)
ADA - 2011	<7	90 – 130	<180
IDF - 2005	<6,5	<110	<145
CDA - 2008	<7	70 – 126	90 – 180

La HbA1c > 7% es el dintel establecido para iniciar o modificar el tratamiento, manteniendo como objetivo general, alcanzar un nivel de HbA1c tan próxima a la normalidad como sea posible. Este objetivo puede no ser apropiado o práctico para algunos pacientes, y necesita aplicarse el juicio clínico, basado en los riesgos y beneficios potenciales de un régimen intensivo de tratamiento, para cada paciente individualmente:

a).- El objetivo terapéutico ideal para un paciente individual, debe ser tan próximo a la normalidad como sea posible, en ausencia de hipoglucemia (E).

b).- En pacientes con historial de hipoglucemias graves, limitada expectativa de vida, ancianos y en individuos con comorbilidades asociadas, pueden ser apropiados unos objetivos menos exigentes (E). Siguiendo en esta línea, la guía publicada por la European Union of Geriatric Medical Societies (EUGMS: <http://www.eugms.org/index.php>) distingue los pacientes con “buena salud” de los pacientes “delicados o frágiles” que son los afectados por múltiples patologías. Es estos últimos establece unos objetivos de HbA1c de 7,5-8,5% y unas glucemias basales entre 126-160 mg/dl

Los valores son para situación de no embarazo. Las cifras de HbA1c se establecen con respecto a un rango no diabético de 4-6%, según método de estandarización del DCCT.

¿Qué fármaco oral elegimos?

En la diabetes tipo 2 (DM2), los factores que contribuyen a la hiperglucemia son:

- Aumento de la resistencia a la insulina en tejidos periféricos.
- Aumento de la resistencia a la insulina en hígado con aumento de la liberación hepática de glucosa
- Disminución de secreción de insulina por la célula beta pancreática
- Aumento de la secreción de glucagón por la célula alfa pancreática
- Absorción de hidratos de carbono con la ingesta de alimentos

Estimulan la secreción de insulina:

- Sulfonilureas: Glibenclamida, Glipicida, Gliclacida, Glisentida, Gliquidona y Glimepirida.
- Glinidas: Repaglinida y Nateglinida
- Inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4) o gliptinas: Sitagliptina y Vildagliptina
- Incretín miméticos: Exenatide y Liraglutide

Disminuyen la resistencia insulínica

- A nivel de hígado, disminuyendo la liberación hepática de glucosa: Metformina
- A nivel de tejidos periféricos, aumentando la captación de glucosa: Tiazolindinedionas (glitazonas): Pioglitazona

Enlentecen la absorción de hidratos de carbono

- Inhibidores de las alfa-glucosidasas intestinales: Acarbosa y Miglitol.

Disminuyen la secreción de glucagón

- Inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4) o gliptinas: Sitagliptina, Vildagliptina y Saxagliptina
- Incretín miméticos: Exenatide y Liraglutide

Son varias las características de cada fármaco que deben ser valoradas para decidir la mejor opción: resultados en morbilidad, mecanismo de acción, contraindicaciones, interacciones, efectos secundarios, eficacia y coste. De todas ellas, la elección recaerá en primer término en el fármaco que haya demostrado disminuir mortalidad y complicaciones micro y/o macrovasculares y que sea más seguro (tabla 2). A continuación se describen las características de los grupos farmacológicos disponibles en este momento en España.

Tabla 2. Resultados en Morbimortalidad de los Fármacos Orales

Disminución de:	Metformina	Sulfonilureas	Glinidas	I.Glucosid	Glitazonas	Gliptinas Incretin- miméticos
Mortalidad	<u>SI</u>	NO	NO	NO	NO	NO
Complic. Macrovasc.	<u>SI</u>	NO	NO	NO	NO	NO
Complic. Microvasc.	NO	<u>SI</u>	NO	NO	NO	NO

Sulfonilureas

Mecanismo de acción: Tienen un efecto hipoglucemiante por estímulo de la secreción de insulina a nivel de la célula beta pancreática. Su acción se inicia tras unión a un receptor específico, provocando el bloqueo de los canales de salida de potasio ATP- dependientes. Esto lleva a una disminución del flujo de potasio y despolarización de la membrana celular, lo que incrementa el flujo de calcio al interior de la célula, activando un sistema celular que causa desplazamiento de los gránulos secretores a la superficie celular, con expulsión de insulina a través de exocitosis. Se ha

descrito también un efecto hipoglucemiante crónico que se debe a la potenciación de la acción de la insulina a través de un aumento de receptores de la insulina o de su unión a ellos en los tejidos sensibles a la misma. Sobre este último efecto existe gran controversia, y hoy se piensa que más bien se debe a un control del efecto tóxico de la hiperglucemia (el concepto de "toxicidad de la glucosa" se refiere a que la hiperglucemia disminuye, por sí misma, la secreción y sensibilidad insulínica).

Eficacia: Podemos esperar una reducción en la glucemia basal de 50-60 mg/dl, y en 1,5-2 % en la HbA1c. Varios factores pueden predecir la respuesta a las sulfonilureas, tales como la edad, peso, duración de la diabetes, tratamiento previo con insulina y glucemia basal. Los pacientes que probablemente van a responder mejor, tienen un diagnóstico reciente (< 5 años), edad superior a 40 años, peso 110-160 % del peso ideal, glucemia basal < 200 mg/dl y nunca han requerido insulina o sus necesidades están por debajo de 40 UI/día. Si se cumplen estos criterios, los fallos primarios son inferiores a 15 %. El fallo secundario a sulfonilureas se ha estimado en 10 % por año. No se ha demostrado en ningún ensayo clínico que alguna sulfonilurea sea superior a otra en cuanto a potencia hipoglucemiante cuando se toma a la máxima dosis efectiva.

Indicaciones: DM tipo 2 con normopeso que no se controla sólo con dieta y ejercicio; DM tipo 2 con obesidad que no se controlan con dieta y metformina o presentan contraindicaciones para el uso de metformina.

Efectos secundarios:

El principal efecto secundario es la *hipoglucemia*, que se ha visto más frecuentemente asociada al uso de sulfonilureas de vida media larga, como glibenclamida. Hipoglucemias leves-moderadas ocurren en 14 % de los pacientes-año e hipoglucemias graves en 0.6 % pacientes-año (clorpropamida o glibenclamida)¹. Glimpirida, gliclazida y glipizida presentan menos hipoglucemias y de menor intensidad y duración. En estos casos se estiman menos de una hipoglucemia por 1000 pacientes año e hipoglucemias graves de 0,15-0,05 por 1000 tratamientos/año².

El tratamiento con sulfonilureas se asocia a ganancia ponderal, sobre todo al inicio del tratamiento. En la mayor parte de los estudios publicados las sulfonilureas muestran un efecto neutro o ligeramente beneficioso sobre los niveles de lípidos.

Contraindicaciones: Diabetes mellitus 1, embarazo y lactancia, insuficiencia renal (gliquidona, glipizida, gliclazida y glimepirida se pueden dar en insuficiencia renal leve-moderada (FG > 30 ml/m)), reacciones adversas a sulfonilureas, alergia a sulfamidas e insuficiencia hepática grave.

Utilización.- Se toman antes de las comidas, ya que la ingesta disminuye su absorción (glimepirida y gliclazida de liberación modificada se puede dar antes o con las comidas). Se recomienda comenzar con medio o un comprimido antes del desayuno. Si fuera necesario se incrementará gradualmente en medio comprimido, hasta llegar a la dosis máxima. Se ha descrito igual eficacia utilizadas en una sola toma al día con respecto al reparto en dos dosis, (mañana y tarde), pero esto puede guardar relación con el diferente reparto de los alimentos en otros países. Se realizarán controles frecuentes de la glucemia (semanales o quincenales) al principio del tratamiento, con el fin de detectar los fallos primarios. Es importante destacar que aproximadamente con 2/3 de la dosis máxima se consigue un 80-85% de la eficacia hipoglucemiante; es decir, llegar a la dosis máxima, consigue poca eficacia hipoglucemiante adicional, pero sí aumenta las posibilidades de hipoglucemias.

En los últimos consensos: NICE 2009 y ADA-EASD 2009, debido a la mayor frecuencia y gravedad de las hipoglucemias, se desaconseja la utilización de glibenclamida.

¹ Datos de UKPDS con glibenclamida. Hipoglucemias leves-moderadas son las que el propio paciente puede solucionar; hipoglucemias graves son las que necesita ayuda de otra persona para solucionarlas.

² Tratado SED de diabetes mellitus. 2007

Todas las sulfonilureas se metabolizan en hígado, y sus metabolitos mas o menos activos son eliminados por vía renal, salvo en el caso de la gliquidona que se eliminan preferentemente por vía biliar y la glimepirida que en un 40% lo hace vía biliar.

Tipos de Sulfonilureas

Compuesto	Nombre comercial	Presentación mg/comp	Dosis inicial (mg/día)	Máximo (mg/día)	Envase (nº comp.)
Glibenclamida	Daonil	5	2.5 - 5	15	30 y 100
	Euglucon 5	5	2.5 - 5	15	30 y 100
	Norglicen 5	5	2.5 - 5	15	100
Gliclacida	Unidiamicron	30	30	120	60
Glipizida	Minodiab	5	2.5 - 5	20	30 y 100
Gliquidona	Glurenor	30	15 - 30	120	20 y 60
Glisentida	Staticum	5	2.5 - 5	20	30 y 100
Glimepirida	Amaryl	1	1	8	30 y 120
		2			30 y 120
		4			30 y 120
	Roname	1			30 y 120
		2			30 y 120

Sulfonilureas: Dosis y actitud en insuficiencia renal

	<i>DOSIS</i>	<i>IR</i>
GLIPIZIDA	Inicio: 5mg/día Continuación: Aumentar 2,5-5mg/d hasta 5-15mg/d Dosis máxima: 40mg/d Intervalo: Si dosis: 7,5-5mg 1v-varias/d Si dosis > 15mg mín 2 v/día	4,5-7% eliminación renal No precisa ajuste de dosis en IR, incluidos CICr < 10ml/min. Se recomienda monitorizar niveles en sangre y orina de Glucosa al inicio del tratamiento en pacientes con IR.
GLICLAZIDA	Inicio: 40-80 mg/d Continuación: Aumentar 40-80mg/semanal hasta 160-200mg/d Dosis máxima: 320mg/d Intervalo: 1-2 v/d	>20% eliminación renal. No precisa normalmente ajuste de dosis, aunque la t1/2 se incrementa levemente, se piensa que no está relacionado con el CICr (se necesitan más estudios) No recomendada en IR severa
GLIBENCLAMIDA	Inicio: 2,5-5mg/día Continuación: Aumentar 2,5mg/semanal hasta 2,5-10mg/d Dosis máxima: 20mg/d Intervalo: Si dosis < 10mg/d 1v/d. Si dosis > 10mg/d 2v/d	50% eliminación renal. No recomendada en pacientes con CICr < 50ml/min
GLIMEPIRIDA	Inicio: 1-2mg/día Continuación: Aumentar 2mg de 1 a 2 semanas hasta 1-4mg/d Dosis máxima: 8mg/d Intervalo: 1v/d	En IR los niveles plasmáticos de Glimepirida disminuyen en función del CICr, aumentando la concentración y t1/2 de metabolitos activos. (Contraindicada en IR grave)
GLIQUIDONA	Dosis: 30-90mg/d Dosis máx: 120mg/d (dosis superiores no ofrecen ventaja)	Numerosos estudios confirman la seguridad de gliquidona en IR. No existe diferencia significativa en cuanto a los niveles plasmáticos de gliquidona, entre pacientes diabéticos con o sin IR y pacientes no diabéticos con IR. Puede utilizarse en pacientes sometidos a diálisis.

Base de datos MICROMEDEX

Metformina

Mecanismo de acción: Tienen efecto antihiperglucemiante a través de acciones extrapancreáticas. Su principal mecanismo de acción es aumentando la sensibilidad a la insulina en tejido hepático: disminución de la glucogenolisis (liberación hepática de glucosa) y gluconeogénesis (formación de glucosa a partir de otros sustratos como aminoácidos o glicerol). También aumenta la sensibilidad a la insulina en tejido periférico (principalmente en músculo), directa e indirectamente (por disminución del efecto tóxico de la hiperglucemia). La metformina no tiene efecto directo sobre la célula beta. Tiene otros efectos no bien conocidos, por los que ejerce su acción antihiperglucemiante (efecto anorexígeno y disminución de absorción intestinal de glucosa).

Eficacia: Su eficacia es igual que la de las sulfonilureas en el tratamiento inicial de la DM2, tanto en presencia como en ausencia de obesidad. La metformina reduce la glucemia basal sobre 60-70 mg/dl y la HbA1c en 1,5 - 2%. Además de sus efectos sobre la glucemia, tienen efectos favorables sobre los lípidos, independientemente de la mejora en el control glucémico (reducción de triglicéridos, LDL y colesterol total). Otros potenciales beneficios se asocian a una falta de aumento de peso (incluso pueden producir pérdida de peso), no producción de hiperinsulinemia, y no causa hipoglucemia.

Es el único fármaco para el tratamiento de la DM2 que ha demostrado disminuir la morbimortalidad cardiovascular

Indicaciones: DM 2 cuando no logran control glucémico adecuado solo con dieta y ejercicio, tanto en monoterapia o asociada con otros antidiabéticos orales, o con insulina. Se considera el fármaco de elección en DM2 con sobrepeso u obesidad. En el último consenso ADA-Grupo Europeo así como en las guías inglesas se considera el fármaco de inicio en todos los DM2, incluido no obesos.

Efectos secundarios:

Alteraciones gastrointestinales: (diarreas, náuseas, vómitos, dolor abdominal)

Alteraciones gustativas, sabor metálico

Acidosis láctica (*)

Otros más raros: reducción de los niveles de vitamina B12

(*) Descrita fundamentalmente con la fenformina y butformina.

Los problemas gastrointestinales, fundamentalmente diarrea y disconfor abdominal, son el principal efecto adverso y ocurren en el 20-30% de los pacientes. Suelen ser moderados y transitorios, y se pueden minimizar disminuyendo la dosis. En un 5% de los pacientes no se consigue la tolerancia y hay que retirar la medicación. La metformina puede interferir con la absorción de vitamina B12, pero raramente esto tiene significación clínica. La acidosis láctica es rara cuando se usa correctamente. Se ha publicado una frecuencia de 8,4 casos por 100.000 pacientes-año. En una revisión de la Cochrane 2003, no encuentra diferencias entre la incidencia de acidosis láctica en diabéticos tratados con metformina y diabéticos tratados con fármacos orales distintos a la metformina.

Otros efectos: Efectos favorables sobre el perfil lipídico (reducción de triglicéridos, LDL y colesterol total) y sobre el control ponderal (en la mayor parte de los estudios se observa ligera pérdida de peso), disminuye los niveles de ácidos grasos libres y su oxidación, mejora la función endotelial y disminuye el inhibidor del activador del plasminógeno de tipo I (PAI-I); además mejora la función ovárica en mujeres con ovario poliquístico y resistencia a la insulina y disminuye la progresión de tolerancia alterada a la glucosa a DM2. Es el único antidiabético oral que ha demostrado reducir las complicaciones macrovasculares en diabéticos con sobrepeso u obesidad.

Contraindicaciones:

- **Absolutas:** insuficiencia renal (creatinina en plasma > 1,5 mg/dl en varones o > 1,4 mg/dl en mujeres, o filtrado glomerular < 60 ml/m), alcoholismo, insuficiencia hepática, insuficiencia respiratoria, desnutrición importante, gestación o lactancia. Recientemente se ha publicado el Documento de Consenso de Enfermedad Renal Crónica en el que se dice que se puede utilizar la metformina con precaución cuando el filtrado glomerular es < 50 ml/m y no se debe utilizar si es < 30 ml/m. La guía ADA 2009 y NICE 2009 se pronuncia en este mismo sentido.
- **Relativas:** uso de contrastes yodados, frecuentes infecciones, insuficiencia cardiaca congestiva, preparación quirúrgica. En todos estos casos está contraindicadas temporalmente mientras dure la situación. Es importante advertir al paciente que debe suprimir la toma de metformina 24-48 horas antes de una intervención quirúrgica y del empleo de pruebas con contraste.

Compuesto	Nombre comercial	Presentación (mg/comp)	Dosis inicial (mg/día)	Máximo (mg/día)	Vida media (horas)	Envase (nº c)
Metformina	Dianbem Metformina "genérica"	850	850	2550	12	50

Utilización.- Se recomienda comenzar con 0,5-1 comprimidos durante o al finalizar la cena y se va incrementando gradualmente hasta un máximo de 3 comprimidos /día. Igual que lo comentado para

las sulfonilureas, con 1700 - 2000 mg de metformina se consigue el 80-85% de su eficacia hipoglucemiante. No es necesario realizar controles de glucemia capilar mientras se titula la dosis de metformina: se empieza con medio comprimido y progresivamente cada semana se aumenta la dosis en medio comprimido hasta llegar a 2 o 2,5 comprimidos, repartidos en dos dosis. Si al aumentar la dosis se presenta intolerancia gastrointestinal se pasa a la dosis anterior.

Destacar que en la última guía NICE 2008 sobre diabetes y embarazo se menciona la posibilidad de utilizar metformina durante el embarazo.

Inhibidores de las alfa-glucosidasas.

Mecanismo de acción: Actúan inhibiendo las alfa-glucosidasas intestinales (maltasas, sacarosas, dextrinasas, glucoamilasas) presentes en las vellosidades intestinales, que son las enzimas que actúan en el desdoblamiento de la sacarosa, maltosa y otros oligosacáridos en monosacáridos (glucosa, fructosa, galactosa). El resultado es una demora en la digestión de los hidratos de carbono con reducción de los picos glucémicos postprandiales. También actúan disminuyendo la secreción de polipéptidos intestinales.

Eficacia: Se ha descrito un efecto sobre la hiperglucemia menor que con las sulfonilureas y la metformina: reducción de 25-30 mg/dl en la glucemia basal, 40-50 mg/dl en la glucemia postprandial, y de 0,5 - 1% en la HbA1c. Su utilidad clínica es la corrección de hiperglucemias postprandiales.

Indicaciones: En la DM tipo 2 no adecuadamente controlada con dieta para corregir hiperglucemias moderadas, fundamentalmente postprandiales cuando las preprandiales se mantienen en niveles aceptables. También puede asociarse en terapia combinada a sulfonilureas, metformina o insulina. Su efecto es menor en los pacientes que toman pocos hidratos de carbono en la dieta. La asociación junto a metformina se recomienda menos por aumento de los efectos secundarios gastrointestinales.

Efectos secundarios: son todos de tipo gastrointestinal y disminuyen con el paso del tiempo y con las dietas pobres en hidratos de carbono (en estos casos también disminuye su eficacia):

- Flatulencia - meteorismo (77%)
- Diarreas (33%)
- Dolor abdominal (21%)
- Náuseas y vómitos

Se han descrito aumento de transaminasas cuando se utilizan a dosis máxima

Precaución: No producen hipoglucemia perse, pero cuando se da asociada a insulina o sulfonilureas hay que tener en cuenta que si se produce una hipoglucemia ésta no puede tratarse con disacáridos (sacarosa del azúcar) sino que debe utilizarse glucosa pura (Biberón Glucosado Farmiberia^(R), Glucosport^(R)).

Interacciones

Reducen el efecto de la acarbosa: antiácidos, resincolestiramina y enzimas digestivos

Contraindicaciones: Tratamiento en monoterapia de la DM1, pacientes con trastornos gastrointestinales, embarazo, lactancia, insuficiencia renal grave (Clcr < 25 ml/min) y cirrosis hepática.

Utilización.- Se recomienda comenzar con 1 comprimido de 50 mg (150 mg/día) inmediatamente antes de las comidas principales (desayuno, almuerzo y cena: 1-1-1), incrementando lentamente

según los perfiles glucémicos hasta la dosis habitual recomendada (300 mg/día: 1 comprimido de 100 mg en desayuno, almuerzo y cena: 1-1-1). La dosis máxima es de 200 mg, 3 veces al día.

Inhibidores de las alfa-glucosidasas

Compuesto	Nombre comercial	Presentación (mg/comp)	Dosis inicial	Máximo	Envase (nº c)
Acarbosa	Glucobay	50	150	600	30 y 100
		100			30 y 100
	Glumida	50	150	600	30 y 100
		100			30 y 100
Miglitol	Diastabol	50	150	300	30 y 90
		100			30 y 90
	Plumarol	50	150	300	30 y 90
		100			30 y 90

Glinidas

Mecanismo de acción: Como las sulfonilureas, actúan estimulando la secreción de insulina, por inhibición de los canales de potasio dependientes de ATP de las células beta pancreáticas, aunque parece que difieren en las zonas de unión a estas. Aportan la ventaja de tener un comienzo de acción rápido (30 minutos) y de corta duración, circunscrito al periodo postprandial (4 horas), por lo que facilita el horario de las ingestas.

Eficacia: En monoterapia, la repaglinida produce descensos similares a sulfonilureas o metformina en las cifras de glucemia y HbA1c, con un mejor control de las glucemias postprandiales. Nateglinida es algo menos potente.

Indicaciones: teóricamente similares a las sulfonilureas, con especial interés para la corrección de hiperglucemias postprandiales. Sin embargo las indicaciones aprobadas son:

- **Repaglinida.:** Diabetes tipo 2 cuya hiperglucemia no puede seguir siendo controlada satisfactoriamente por medio de dieta, reducción de peso y ejercicio. También está indicada en combinación con metformina en DM2 que no se controlan satisfactoriamente con metformina sola.
- **Natiglinida.:** En la terapia combinada con metformina en pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlados con una dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia.

Efectos secundarios: La hipoglucemia es el principal efecto secundario descrito. En estudios que la comparan con sulfonilureas parecen observarse un muy discreto menor número de episodios pero en caso de que ocurran son de menor duración.

Otros efectos: No tiene efecto significativo sobre los niveles de lípidos. Producen un ligero aumento de peso similar a sulfonilureas.

Contraindicaciones: diabetes tipo 1, hipersensibilidad a repaglinida o nateglinida, embarazo o lactancia, insuficiencia hepática severa y, en el caso de la repaglinida, tratamiento con genfibrocilo.

Precaución: No recomendable por ausencia de estudios en < 18 años o en personas mayores de 75 años, en insuficiencia renal grave o diálisis o en tratamiento concomitante con inductores o inhibidores del citocromo CYP 3A4:

- Inhibidores: Ketoconazol, itraconazol, fluconazol, eritromicina
- Inductores: rifampicina, fenitoína

Tipos de glinidas

Compuesto	Nombre comercial	Presentación (mg/comp)	Dosis inicial (mg/día)	Máximo (mg/día)	Duración (horas)	Envase (nº comp)
Repaglinida	Novonorm	0.5	0,5 - 1	16	4	90
	Prandin	1				90
		2				90
Nateglinida	Starlix	60	30-60	360	4	84
		120				84
		180				84

Utilización.- Se recomienda administrar 15 minutos antes de las comidas (entre 0 y 30 minutos). Como dosis de inicio para repaglinida se recomienda 0,5 mg antes de cada comida principal (1 mg si se trata e un cambio de otro antidiabético, recomendándose comenzar a las 24 horas de haber administrado el antidiabético que se suprime). Con 2 mg 3-4 veces al día se consigue el 80% de su eficacia. Con nateglinida se empieza con 60 mg antes de cada comida.

Glitazonas

Mecanismo de acción: Son fármacos agonistas PPAR-gamma (peroxisome proliferator-activated receptor gamma). Actúan a través de la activación del receptor PPAR-gamma reduciendo con ello la resistencia a la insulina, fundamentalmente a nivel de tejidos periféricos (tejido graso y muscular), aunque también tienen un cierto efecto a nivel del tejido hepático (inhibición gluconeogénesis hepática). Este aumento de la sensibilidad a la insulina se realiza sin aumentar su secreción, de ahí que no produzcan hipoglucemias. Se metabolizan en el hígado y se eliminan por las heces.

Eficacia: Su eficacia es ligeramente inferior a la de metformina o secretagogos produciendo descensos de la HbA1c de 1,4 – 1,8% y de la glucemia basal de 39 – 65 mg/dl.

Indicaciones:

- En monoterapia, preferentemente en diabéticos con sobrepeso u obesidad, en los que la metformina está contraindicada o no tolerada
- En combinación con metformina solo en pacientes obesos.
- En combinación con sulfonilureas solo en pacientes con intolerancia o contraindicación a la metformina.
- En triple terapia junto a metformina y sulfonilureas.
- Pioglitazona también está indicado en combinación con insulina para el tratamiento de pacientes con DM tipo 2 en los que el tratamiento con insulina no permite un control glucémico adecuado, y en los que no es apropiado el uso de metformina debido a contraindicaciones o intolerancia.

Efectos secundarios: Incremento de peso que suele ser mayor que con sulfonilureas. Se ha descrito retención de líquidos, con asociación de edemas, anemia por hemodilución y cardiomegalia sin hipertrofia ventricular izquierda, sobre todo si se asocia a insulina. Se han descrito un aumento de fracturas distales de huesos largos, especialmente en mujeres, mayor riesgo de aparición de

degeneración macular y, especialmente, un aumento del riesgo de insuficiencia cardiaca y de cardiopatía isquémica (rosiglitazona).

En los ensayos clínicos realizados hasta la fecha no se ha observado diferencias con respecto al grupo placebo en la incidencia de problemas hepáticos. Sobre los lípidos se ha observado que reducen los niveles de triglicéridos y ácidos grasos libres, y aumentan el colesterol total y el HDL-colesterol; Rosiglitazona aumenta el LDL-colesterol y pioglitazona no modifica su nivel. También disminuyen la insulinemia, incluso más que metformina, disminuyen la TA, la microalbuminuria, aumentan la fibrinólisis y mejoran el endotelio (estos 4 últimos aspectos prácticamente sin relevancia clínica).

Interacciones: Pueden interactuar con los anticonceptivos orales, disminuyendo su actividad contraceptiva. Con fármacos que se metabolizan a través del citocromo P450: enzima CYP2C8 y en menor medida en CYP2C9, por lo que habría que tener precaución con fármacos que inhiben (ketoconazol, itraconazol) o inducen esta vía (eritromicina, astemizol, antagonistas del calcio, cisaprida, corticoides, triazolam, ...). El gemfibrocilo disminuye la metabolización de las glitazonas debiendo reducir la dosis de estas o evitar en lo posible su utilización conjunta.

Contraindicaciones: En pacientes con DM tipo1, en el embarazo y lactancia, ante hipersensibilidad al producto o sus componentes, en presencia de problemas hepáticos (no usar si ALT > 2,5 veces y suspender si ALT > 3 veces) o insuficiencia cardiaca de cualquier grado y en el síndrome coronario agudo para el caso de la rosiglitazona. No se recomiendan utilizar en asociación con insulina (la única indicada en este caso es la pioglitazona) y la rosiglitazona en pacientes con cardiopatía isquémica y/o arteriopatía periférica. No existe contraindicación ni hay que ajustar dosis en pacientes ancianos o en personas con insuficiencia renal leve o moderada (pioglitazona también se puede dar en IR grave).

Utilización: Con pioglitazona se comienza con 15 mg una vez al día, pudiendo aumentarse a 30 una vez al día. Con rosiglitazona se comienza con 4 mg, pudiendo aumentarse a 8 mg, una o dos veces al día. Se pueden administrar con o sin alimentos. Se debe hacer seguimiento de las cifras de transaminasas cada 2 meses el primer año, y posteriormente de forma periódica. Su concentración estable en plasma se alcanza tras 4-7 días de tratamiento y sus efectos hipoglucemiantes los consigue en la 2-4 semana tras el comienzo del tratamiento.

Compuesto	Nombre comercial	Presentación	Dosis inicial (mg/día)	Máximo (mg/día)	Envase (nº comp.)
Pioglitazona	Actos	15 30	15	45	28 28 y 50
Pioglitazona + Metformina	Competac	15 mg + 850 mg	1c / 12 h.	1c / 12 h.	56 c.

Efecto incretina en la DM tipo 2

Se denomina efecto incretina a la “potenciación” de la respuesta insulínica que se produce tras la ingestión oral de glucosa frente a la misma cantidad administrada vía endovenosa. Este efecto está mediado por la acción de dos hormonas gastrointestinales: GLP-1 y GIP. Ambas incretinas potencian la secreción de insulina tras la ingesta y, además, el GPP-1, disminuye la secreción de glucagón (que está aumentado en la DM tipo 2), inhibe el vaciado gástrico, aumenta la sensación de saciedad y, es posible que estimule la proliferación de células beta e inhiba su apoptosis.

En la DM tipo 2 hay una disminución de la GLP-1.

El problema para su administración, es que ambas incretinas son desactivadas en pocos minutos por la enzima dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4).

Se han desarrollado 2 estrategias para superar el papel limitante de la enzima DPP-4 en la aplicación clínica de la GLP-1: a) inhibidores de la enzima DPP-4, y b) agonistas del GLP-1, resistentes a la degradación por la DPP-4

Inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4) o Gliptinas

Mecanismo de acción: Se ha comentado en el apartado anterior. Actualmente existen dos fármacos que inhiben a la DPP-4, con lo que aumentan las concentraciones plasmáticas y la duración de acción de las incretinas (GLP-1 y GIP). Estos fármacos son la sitagliptina y la vildagliptina.

Administrados por vía oral son capaces de inhibir la DPP-4 en más de un 80% por un periodo superior a 16 horas

Eficacia: Su eficacia es ligeramente inferior a la de metformina o secretagogos produciendo descensos de la HbA1c de 0,65 – 1%. En un ensayo de no inferioridad, comparada sitagliptina con glipizida, demostró igual eficacia en descensos de HbA1c y glucemia basal, con menos incidencia de hipoglucemias y menos ganancia de peso. Otro estudio que comparaba vildagliptina con pioglitazona demostró similar eficacia con menor ganancia de peso con vildagliptina.

Indicaciones: En DM tipo 2 en terapia doble asociado a metformina, tiazolidindionas o sulfonilureas, cuando el tratamiento en monoterapia con uno de estos fármacos, junto con dieta y ejercicio, no logre un control glucémico adecuado y en terapia triple (solo sitagliptina) asociadas a metformina y sulfonilureas. Sitagliptina también se puede dar junto a insulina.

Compuesto	Nombre comercial	Presentación (mg/comp)	Dosis inicial (mg/día)	Máximo (mg/día)	Envase (nº c)
Sitagliptina	Januvia, Tesavel, Xelevia	100	100	100	28 - 56
Vildagliptina	Galvus, Jabra, Xiliarx	50	50 / 12-24 h ¹	50 / 12-24 h ¹	60 c
Sitagliptina + Metformina	Janumet, Efficib, Velmetia	50 mg + 1000 mg	1c / 12 h.	1c / 12 h	56 y 112 c
Vildagliptina + Metformina	Eucreas, Icandra, Zomarist	50 mg + 850 mg 50 mg + 1000 mg	1c / 12 h	1 c / 12 h.	28 – 56 c
Saxagliptina	Onglyza	5 mg	5	5	28 c

1.- Vildagliptina asociada a metformina o glitazona: 50 mg/12 h. Asociada a sulfonilurea: 50 mg/24 h.

Efectos secundarios: A diferencia de otros fármacos que aumentan la secreción de insulina, no producen hipoglucemias ni favorecen el aumento de peso. Sitagliptina se ha asociado a un muy leve aumento de infecciones de vías respiratorias altas y Vildagliptina a un muy leve aumento de cefaleas.

Interacciones: Prácticamente inexistentes.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Utilización: Sitagliptina se administrará en dosis única de 100 mg, con o sin alimentos y no es necesario aumentar la dosis. Vildagliptina se da en dosis de 50 mg/12 horas si se asocia a metformina o glitazonas y de 50 mg/24 horas si se asocia a sulfonilureas. No se requiere ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática leve-moderada. No se recomienda su utilización en caso de insuficiencia renal moderada o grave (FG < 50 ml/m).

Agonistas del GLP-1: Exenatida y Liraglutida (de próxima comercialización)

Mecanismo de acción.- Actúan como agonistas de los receptores del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1). Producen un incremento en la secreción de insulina de las células β -pancreáticas, y disminuyen la secreción de glucagón de forma glucosa dependiente. Además retrasan el vaciamiento gástrico y reducen la ingesta de alimentos.

Eficacia.- Produce disminuciones de la HbA1c del 1-1,4%. Asimismo y comparado con insulina produce disminuciones de peso de 4-5 kg.

Indicaciones.- Tratamiento de la DM tipo 2 en combinación con metformina y/o sulfonilureas, en pacientes con sobrepeso cuyo índice de masa corporal (IMC) sea igual o mayor a 30, que no hayan alcanzado un control glucémico adecuado con las dosis máximas toleradas de estos medicamentos orales.

Posología y Forma de administración (exenatida).- Vía subcutánea. Dosis inicial: 5 μ g dos veces al día durante un mes. Mantenimiento: 10 μ g dos veces al día. Se administra en los 60 minutos anteriores al desayuno y cena o a las dos comidas principales, separadas 6 horas o más. No debe administrarse después de las comidas.

Efectos secundarios.- Los efectos adversos comunicados con mayor frecuencia han sido: náuseas (51%), vómitos (19%) y diarrea (13%), así como episodios de hipoglucemia (27%). Con frecuencia $\geq 1\%$ y $< 10\%$ se han observado: disminución del apetito, dispepsia, distensión y dolor abdominal, enfermedad de reflujo gastroesofágico, nerviosismo, hiperhidrosis, dolor de cabeza y astenia; los tres últimos con una incidencia similar a la observada con insulina.

Interacciones.- El enlentecimiento del vaciado gástrico producido por la exenatida puede reducir la absorción de medicamentos. Si dichos medicamentos son administrados con la comida, tomarlos, si es posible, con una en la que no se administre exenatida. Los medicamentos cuya eficacia es particularmente dependiente de su concentración, como anticonceptivos y antibióticos, se deben tomar al menos 1 hora antes de la exenatida. Las formulaciones gastrorresistentes de sustancias que se degradan en el estómago, como inhibidores de la bomba de protones, se deben tomar 1 hora antes o más de 4 horas después de la exenatida.

Anticoagulantes cumarínicos: monitorizar frecuentemente el INR al inicio y durante el aumento de la dosis.

Contraindicaciones.- En embarazo o lactancia. En insuficiencia renal grave. En diabetes tipo 1 o tipo 2 con insulina. En pacientes con enfermedades gastrointestinales graves.

Precaución en insuficiencia renal moderada o en mayores de 70 años.

Se puede administrar en insuficiencia hepática.

Tratamiento combinado con fármacos orales

Con los fármacos orales existentes en el momento actual no se consigue inicialmente un control aceptable (fracaso primario) en algunos pacientes con DM tipo 2, y en muchos, el control obtenido se va deteriorando a lo largo del tiempo (fracaso secundario). Por otra parte, el tratamiento con insulina no siempre logra controlar a nuestros pacientes, a pesar de incrementos progresivos en las dosis, sobre todo si son obesos. En el UKPDS se muestra como la diabetes es un problema de naturaleza progresiva, y con el transcurso del tiempo va aumentando la proporción de pacientes que no responden a la monoterapia. La terapia combinada puede representar el paso hacia la optimización del tratamiento en la DM tipo 2. Existen estudios que demuestran que la combinación de fármacos proporciona nuevas herramientas para el control de la diabetes. Aun no se han publicado estudios que muestren beneficios de la terapia combinada sobre resultados finales (mortalidad, complicaciones de la diabetes), pero existen estudios que aportan pruebas sobre el efecto de distintas pautas de combinación en resultados intermedios (control metabólico).

Como posibilidades en la utilización de la terapia combinada oral tenemos: 1) Utilización de dos fármacos orales, 2) Terapia triple oral.

Combinación de dos fármacos antidiabéticos orales.

Existen muchas posibilidades de combinación. Se justifica la combinación de fármacos con mecanismos de acción complementario, la más lógica es la combinación de un secretagogo (sulfonilureas o secretagogos de acción rápida) con un sensibilizador de la insulina (metformina o glitazonas), para dirigirse a los dos mecanismos fisiopatológicos subyacentes en la mayoría de los pacientes con DM2, la resistencia insulínica y el defecto secretor de insulina, aunque hay otras posibilidades. Con la aparición de nuevos fármacos, una asociación muy atractiva en los pacientes que no puedan tomar sulfonilureas o en donde las hipoglucemias sean un serio problema, es la combinación de metformina con un inhibidor de la DPP IV. La eficacia obtenida al añadir un segundo fármaco, respecto al control glucémico, es más o menos similar a la descrita con los fármacos en monoterapia.

- **Sulfonilureas + metformina:** existe suficiente evidencia científica que apoya esta combinación, tanto en obesos como en no obesos, siendo la glibenclamida, la glipizida y la gliclazida las sulfonilureas principalmente estudiadas. La mayoría estudian la utilidad de añadir metformina en pacientes con fracaso primario o secundario con sulfonilureas en monoterapia: se consigue una reducción de un 25-30 % en la glucemia en ayunas y de aproximadamente 1 % en las cifras de hemoglobina glicosilada. No se incrementan los efectos secundarios de ninguna de las drogas, disminuyendo los niveles circulantes de insulina. Además, la metformina ejerce un efecto beneficioso sobre la dislipemia, independiente de la mejora en el control glucémico. Recientemente en EEUU se ha comercializado un producto que contiene una mezcla prefijada de glibenclamida y metformina, mostrando buenos resultados en los estudios realizados. También se ha demostrado la utilidad de añadir sulfonilureas a pacientes inicialmente controlados con metformina que presentan deterioro progresivo del control glucémico (fracaso secundario a metformina). Como terapia combinada primaria ha demostrado ser tan efectiva como la utilización en monoterapia de ambos fármacos, precisando una menor dosis de ambos, lo que podría reducir la hiperinsulinemia y la ganancia ponderal dependiente de la sulfonilurea.
- **Metformina + Secretagogos de acción rápida:** En pacientes tratados con metformina durante más de 6 meses sin obtener un control óptimo, la combinación de metformina + repaglinida consigue controlar a los 3 meses a un 59% de los pacientes, frente a un 20% si se mantienen solo con metformina o un 22% si se cambian a repaglinida en monoterapia. En pacientes con DM2 con diabetes diagnosticada al menos 3 meses antes, el inicio de tratamiento combinado de nateglinida + metformina mostró mayor reducción en las cifras de HbA1c (-1.4%) a las 24 semanas, que en los pacientes en que se inicia el tratamiento con nateglinida (-0.5%) o metformina (-0.8%) en monoterapia. Los beneficios se muestran superiores en los pacientes con valores de HbA1c más elevados al comienzo del estudio.
- **Sulfonilureas + glitazonas:** se obtienen reducciones de las cifras de HbA1c, similares a las obtenidas con la combinación sulfonilureas + metformina, con mejoras significativas en pacientes no controlados con monoterapia.
- **Metformina + glitazonas:** aunque ambos actúan sobre la resistencia insulínica, la metformina actúa preferentemente a nivel hepático, mientras que las glitazonas en tejidos periféricos, y se ha comprobado un efecto sinérgico de su asociación, tanto en la HbA1c y glucemia como en otros componentes del síndrome metabólico: disminución de tensión arterial, microalbuminuria, ácidos grasos libres y triglicéridos. Es una asociación especialmente indicada en pacientes con sobrepeso u obesidad. La adición de metformina a pacientes tratados con glitazonas o la adición de estas a diabéticos tratados con metformina, produce una reducción adicional de la HbA1c de 0,8 a 1,4%.

- **Sulfonilurea o metformina o glitazona + sitagliptina o vildagliptina:** cuando el tratamiento en monoterapia con uno de estos fármacos, junto con dieta y ejercicio, no logre un control glucémico adecuado. Se espera un descenso adicional en la HbA1c de un 0,7-0,8%, sin producirse aumento de peso ni un mayor número de hipoglucemias (salvo el esperado por un mejor control glucémico). Podría ser la opción a elegir cuando la metformina o la sulfonilureas no logren el control en monoterapia y no sea posible la asociación SU + Met.
- **Sulfonilureas + inhibidores alfa-glucosidasas:** la adición de acarbosa en pacientes mal controlados con sulfonilureas reduce la glucemia postprandial (unos 30 mg/dl), y sólo ligeramente la glucemia en ayunas, con un descenso total de la HbA1c de 0.5-0,7%. La adición de miglitol al tratamiento en pacientes inadecuadamente controlados con sulfonilureas o metformina reduce a las 24 semanas la HbA1c en un 0.4%.
- **Metformina + inhibidores alfa-glucosidasas:** Si bien se ha observado un ligero efecto beneficioso al añadir acarbosa o miglitol en pacientes tratados con metformina, desde un punto de vista teórico parece poco justificada esta asociación, por el posible incremento de los efectos secundarios gastrointestinales y por la posible alteración en la biodisponibilidad de la metformina al usar concomitantemente acarbosa.

Triple terapia

Podría ser una buena estrategia (y más en los últimos tiempos con la aparición de nuevos fármacos y sobre todo con la aparición de formulaciones con varios fármacos en un solo comprimido), sobre todo en personas que rechazan la utilización de insulina. La eficacia sobre el control glucémico es menor si se compara con monoterapia oral más insulina, y además esta última combinación es más costo-efectiva, tiene menos efectos secundarios y menos abandonos, pero más hipoglucemias.

Indicaciones de la terapia combinada oral:

Considerando sus potenciales beneficios y las limitaciones comentadas, podemos concluir que puede ser un tratamiento a probar en la DM2 en los siguientes casos, siempre que exista función beta residual:

1. **La falta de respuesta a un fármaco oral:** el paciente más beneficiado es el obeso con resistencia insulínica. Podría tener utilidad también en cualquier paciente con DM2 no controlado, con fallo progresivo de la célula beta, como paso intermedio hacia la insulinización definitiva.
2. **Paciente controlado aceptablemente con un fármaco oral, pero con presencia mantenida de efectos secundarios** (hipoglucemia con sulfonilureas, problemas gastrointestinales con acarbosa y metformina). Puede obtener beneficio al añadir un segundo fármaco antidiabético oral con reducción de la dosis del primer fármaco que le producía los efectos adversos.

Dificultades y errores más frecuentes

1. **Utilizar los fármacos demasiado precozmente en la DM2.** No debe introducirse el tratamiento farmacológico sin haber dado antes oportunidad al paciente para el cambio de su estilo de vida (consejo nutricional, aumento de actividad física), durante 3-6 meses.
2. **Utilizar los fármacos demasiado tarde en la DM2.** Tras un tiempo pertinente insistiendo en la alimentación equilibrada y aumento de la actividad física, si no se consiguen los objetivos de control deseados, no es conveniente seguir manteniendo al paciente en el mal control, por lo que hay que plantearse el inicio del tratamiento farmacológico
3. **No advertir al paciente que :**
 - los antidiabéticos orales no son insulina.

- los antidiabéticos orales no sustituyen a la dieta y actividad física sino que la complementan, siendo los cambios en el estilo de vida el pilar fundamental del tratamiento del diabético.
4. Pensar que el paciente tratado con antidiabéticos orales tiene una diabetes más leve y fácil de tratar. Frecuentemente esto motiva que el médico relaje la vigilancia, el paciente "olvide" que es diabético, y de menos importancia al cumplimiento terapéutico que si el tratamiento es la insulina. Las consecuencias son el mal control y la mayor incidencia de complicaciones. Es preciso establecer un programa estructurado de vigilancia, seguimiento y educación para la salud también en pacientes tratados con antidiabéticos orales, lo que llevará a un mayor nivel de cumplimiento y practica de autocuidados y a una disminución de la prevalencia de las complicaciones crónicas de la diabetes.

Precauciones

- *Hipoglucemias en la terapia combinada*: Ni la metformina ni la acarbosa provocan hipoglucemias, pero no debemos olvidar que si se dan asociadas a sulfonilureas o insulina, estas sí pueden provocar hipoglucemia. Esta hipoglucemia se puede prevenir ajustando las dosis de ambos fármacos combinados, preferentemente el causante de la hipoglucemia.
- *Hipoglucemias con el uso de acarbosa*: como ya se ha comentado, la acarbosa no provoca hipoglucemia, pero es caso de terapia combinada de acarbosa con sulfonilurea o insulina, es muy importante tener en cuenta que si se presenta hipoglucemia, ésta no se corrige con azúcar de mesa, leche, zumos..., pues la presencia de la acarbosa en intestino inhibe las glucosidasas intestinales, no pudiendo obtenerse los monosacáridos, que son los que se absorben. En este caso es preciso utilizar glucosa (Glucosport® , Biberon Glucosado Farmaiberia®)
- *Retirada de metformina antes de exploraciones radiológicas con contraste o intervenciones quirúrgica*: son circunstancias que pueden desencadenar situaciones de acidosis que puede ser agravada por la presencia de metformina, por lo que recomendable interrumpir el tratamiento los 2 días previos.
- *Insuficiencia renal*: Glibenclamida no debería darse en caso de filtrado glomerular menor de 60 ml/m. Las gliptinas están contraindicadas en caso de filtrado glomerular menor de 50 ml/m. Si hay insuficiencia renal leve-moderada, se pueden dar glimepirida, gliclazida, glipizida, metformina, glitazonas, glinidas, e inhibidores de las alfa glucosidasas. Si hay insuficiencia renal grave se podrían dar, con precaución, glinidas y glitazonas.
- *Insuficiencia hepática*: en caso de insuficiencia hepática hay que evitar la gliquidona fundamentalmente, aunque si es muy severa hay que evitar todas las sulfonilureas. Se deben evitar también la metformina y las glitazonas. Estas ultimas no deben utilizarse si las transaminasas son 2,5 veces superiores al valor normal, y se deben suprimir si se supera en 3 veces el valor normal. Los inhibidores de las α -glucosidasas se contraindican en la cirrosis hepática. Hay que tener precaución con las glinidas si hay insuficiencia hepática, y se contraindica si esta es grave. Las gliptinas se pueden utilizar en insuficiencia hepática leve-moderada.

- *Ancianos*: se recomienda evitar las sulfonilureas de acción prolongada (clorpropamida, glibenclamida) por el riesgo de hipoglucemias severas y prolongadas. Son de utilidad la glipicida, gliclacida, y glimepirida por su menor riesgo y gravedad de las hipoglucemias. Aunque durante tiempo se ha contraindicado la metformina en mayores de 65 años, hoy sólo tiene sentido esta contraindicación si se comprueba deterioro de la función renal. El candidato ideal es el anciano obeso, si bien en edades avanzadas la obesidad no es un problema tan frecuente como en las edades medias. En los ancianos las gliptinas pueden ser un fármaco a considerar por no provocar hipoglucemia ni necesitar ajuste de dosis.
- *Anovulación*: En mujeres que presentan anovulación debido a la resistencia insulínica (síndrome de ovario poliquístico) al mejorar la sensibilidad insulínica con el tratamiento con metformina o glitazonas puede producirse una reanudación de la ovulación, por lo que se debe advertir a las pacientes del riesgo de embarazo. Si la mujer desea quedar embarazada, o en caso de producirse un embarazo, es recomendable interrumpir el tratamiento con fármacos orales.

Tratamiento combinado de fármaco oral con insulina

Terapia combinada con insulina más fármacos orales

Es una de las pautas de combinación más estudiada en los últimos años y la aconsejada en los últimos consensos como paso a seguir cuando no se consigue el control deseado con la terapia combinada con fármacos orales.

De una forma general podemos decir que con la terapia combinada con fármacos orales más insulina y comparada con el tratamiento solo con insulina, conseguimos un control glucémico similar o algo mejor, pero con unos menores requerimiento de insulina del 32% al 62%, una menor ganancia de peso en los tratados con metformina e incluso similares o menores hipoglucemias a pesar de un mejor control glucémico, sobre todo en los tratados con metformina.

El tratamiento combinado de sulfonilurea con tres dosis de insulina rápida o análogo LisPro ha mostrado similar eficacia en cuanto al control glucémico en relación al tratamiento combinado de sulfonilureas con insulina NPH antes de acostarse, pero la ganancia de peso fue superior cuando se usaron tres dosis de insulina rápida o LisPro, lo que añadido al mayor número de veces que hay que inyectarse, hacen que para obtener un beneficio similar el tratamiento combinado con insulina NPH nocturna sea el de elección.

Comparando si es mejor administrar la insulina NPH antes del desayuno o al acostarse, encontramos que con la última pauta se consigue una menor ganancia de peso y menos hipoglucemias

En los últimos años se han introducido en el mercado español dos análogos de insulina de acción prolongada, la insulina glargina (Lantus®) y la insulina detemir (Levemir®), que tiene un perfil más idóneo que la NPH para reproducir la secreción basal de insulina, con similar grado de control, pero con un menor número de hipoglucemias nocturnas e incluso una menor ganancia de peso.

Pauta de insulinización en terapia combinada

Si la indicación de la insulinización es el mal control glucémico, mantener los antidiabéticos orales a la misma dosis y añadir una dosis de insulina NPH, NPL o detemir antes de acostarse, o insulina glargina por la mañana o antes de acostarse: 10 UI o 0,15 UI/kg; (dosis de 0,2 – 0,3 UI/Kg pueden ser más apropiadas en pacientes obesos). Otra forma de calcular la dosis inicial de insulina sería dividir la media de la glucemia basal de los últimos días entre 18.

Existe cierta discrepancia en los diversos consensos. Como se ha comentado en el párrafo anterior, en la mayoría, se dejan los dos fármacos orales que estuviera utilizando y se añade la insulina; sin

embargo el consenso de la ADA-EASD, recomienda dejar solo la metformina como único fármaco oral. Asimismo, si estuviera tomando una glitazona también se suspendería.

Ajustar la dosis de insulina en función de la glucemia basal, hasta llegar a 25-35 UI/día con NPH o NPL (o detemir) o 50-60 UI/día con glargina. Dosis superiores para mantener el control de la glucemia basal o la presencia de glucemias a lo largo del día superiores a 160-180 mg/dl, con glucemias basales normales, están orientando sobre la necesidad de nuevos aportes de insulina a lo largo del día.

Otra opción menos utilizada pero de demostrada utilidad es la utilización de una mezcla de insulina NPH, NPL o aspar protamina y de insulina rápida o ultrarrápida (70/30 o 75/25) antes de la cena, en pacientes con glucemias aceptables a lo largo del día pero con glucemias altas antes de acostarse.

Insulinización en terapia combinada oral-insulina

- Continuar con los fármacos orales a la misma dosis (eventualmente disminuirla).
- Añadir 10 UI o $(\text{Glucemia basal} / 18)$, o 0,15 UI/Kg de insulina en dosis única (0,2 – 0,3 UI/Kg en obesos):
 - NPH, NPL o detemir antes de acostarse.
 - Glargina por la mañana o antes de acostarse.
- Ajustar la dosis de insulina según la glucemia basal (GB).
- Aumentar la dosis de insulina cada 3 días (siempre que no halla hipoglucemias), de 2 en 2 UI, hasta conseguir objetivos.

Combinación de sulfonilureas con insulina: existe amplia evidencia sobre su utilidad. Se obtiene similar grado de control con menores requerimientos insulínicos con respecto a la insulina en monoterapia. Por tanto, sus beneficios serían una menor hiperinsulinemia y una menor ganancia ponderal.

Combinación de metformina con insulina:

Esta combinación es de enorme utilidad, puesto que la metformina mejora la sensibilidad periférica y hepática de la insulina. La adición de metformina al tratamiento insulínico en pacientes obesos con control metabólico inaceptable mejora el control glucémico y lipídico, con una reducción en un 25 % de la dosis de insulina. Sorprendentemente, esta combinación ha sido poco estudiada hasta fechas recientes, pero todos los estudios realizados orientan en una misma dirección de beneficio que confirma la atractiva hipótesis de ser una combinación útil y eficiente y posiblemente la mejor combinación para la mayoría de los pacientes con DM2, en los que no esté contraindicada.

Combinación de inhibidores alfa-glucosidasas e insulina: En la rama del UKPDS de 3 años de seguimiento en la que se estudia la adición de acarbosa, en los pacientes no controlados con insulina se observa una discreta mejora en el control, hallazgos similares a los encontrados en otros estudios con miglitol.

El empleo de insulina intermedia nocturna ha mostrado similar efectividad en el control glucémico que el empleo de insulina intermedia diurna o el empleo de dosis preprandiales de insulina regular en la terapia combinada con antidiabéticos orales. A favor de la primera juegan el menor hiperinsulinismo, la menor ganancia ponderal y menor número de hipoglucemias. Por otra parte, la utilización de una dosis de insulina nocturna es aceptada con mayor facilidad por los pacientes. La

combinación de fármaco antidiabético oral e insulina no solo es útil para mejorar el control en los pacientes con fracaso secundario a la monoterapia oral o terapia combinada oral, sino que también ha mostrado ventajas en pacientes con DM2 tratados con insulina pero no adecuadamente controlados con dos o tres dosis de insulina (>70 UI/día) o con elevados requerimientos insulínicos para mantener un control aceptable (>1 UI/kg/día); la adición al tratamiento insulínico de sulfonilurea, metformina o acarbosa ayuda a mejorar el control y disminuir los requerimientos insulínicos.

A partir del conocimiento sobre los mecanismos fisiopatológicos subyacentes en la DM2 y sobre la naturaleza progresiva del problema puede proponerse la siguiente estrategia de tratamiento farmacológico, cuando con dieta y ejercicio adecuados no se consiguen los objetivos de control:

- Iniciar el tratamiento con un fármaco oral ajustando progresivamente la dosis hasta conseguir el control deseado. Para iniciar el tratamiento las sulfonilureas y la metformina han demostrado ser igualmente eficaces en el control de la glucemia, y son los únicos grupos farmacológicos que han mostrado reducción de eventos finales a largo plazo (complicaciones de la diabetes). La metformina es el fármaco de elección en todos los pacientes, especialmente si tienen sobrepeso u obesidad.
- En pacientes con DM2 en los que no se consigue un control adecuado con monoterapia, puede añadirse un segundo fármaco, de diferente mecanismo de acción, con ajuste progresivo de dosis hasta obtener el control glucémico objetivo. Tras el fracaso secundario a la metformina, en muchos casos el fármaco de elección será una sulfonilurea (no glibenclamida). En pacientes que han presentado hipoglucemias o tienen elevado riesgo de padecerlas (ancianos), podría ser más apropiado añadir a la metformina un inhibidor de la DPP-IV o una glitazona (no rosiglitazona).
- En los pacientes en los que no se consigue un control adecuado con terapia combinada oral, puede pasarse a una terapia combinada de fármacos orales con insulina nocturna.
- Finalmente, cuando no se consigue el control con los escalones anteriores, el tratamiento insulínico con 2-3 dosis es necesario (manteniendo la metformina).

(Ver los algoritmos de los diferentes consensos al final).

Insulinización en la Diabetes Tipo 2

Tipos de insulina

La insulina viene utilizándose en el tratamiento de la diabetes desde hace más de setenta años. Inicialmente, se utilizó insulina porcina y bovina por su gran parecido con la insulina humana, pero actualmente se utilizan insulinas humanas biosintéticas obtenidas por tecnología ADN-recombinante a partir de cultivos de bacterias (*E. coli*) y levaduras, y cuya estructura molecular es idéntica a la insulina humana.

En los últimos años han hecho su aparición los llamados "análogos de insulina", que son insulinas con la estructura molecular modificada.

Insulinas humanas biosintéticas

- *Insulina soluble, regular o rápida.*- Es la molécula de insulina humana no modificada: su cadena de aminoácidos es igual que la de la insulina producida por el páncreas y no se le añade ningún retardante o producto que modifique su farmacocinética. Su aspecto es transparente. Se puede administrar por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraperitoneal.
- *Insulina isofónica.*- Es la insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) que se obtiene al añadir a la insulina soluble un retardante proteico, que es la protamina. De este modo, el inicio, el pico máximo y la duración de su acción se retardan en el tiempo. Se presenta en

suspensión y su aspecto es turbio como el de todas las insulinas que llevan asociado un retardante. La acción máxima de la NPH parece tener un efecto dosis dependiente, es decir, que una dosis baja puede tener un pico máximo más precoz y desaparecer también más pronto que una dosis alta.

Análogos de insulina.- Son moléculas de insulina en las que se ha cambiado alguno de los aminoácidos por otro o se ha añadido. Actualmente disponemos de las siguientes moléculas:

- *Tres análogos de acción ultrarrápida: la insulina lispro, la insulina aspart y la Insulina glulisina.* Las principales ventajas que aportan los análogos rápidos de insulina respecto de la insulina rápida/regular derivan de su absorción más acelerada, y son: a) Su efecto hipoglucemiante es más precoz y por tanto coincide con el mayor pico glucémico provocado por la ingesta, de modo que controla más eficazmente la glucemia posprandial; b) Su duración de acción es menor, por lo que se reduce la incidencia de hipoglucemias posprandiales; c) Se administra inmediatamente antes de comer, aunque también se puede inyectar durante la comida o inmediatamente después de terminar la ingesta, de forma que es más cómodo para el paciente. El perfil de seguridad de estas insulinas es similar al de la insulina rápida/regular. Diversos ensayos clínicos han puesto de manifiesto que no existen diferencias en cuanto a efectos adversos globales entre análogos de insulina e insulina regular. Estudios recientes han puesto de manifiesto que los análogos ultrarrápidos administrados inmediatamente antes de las comidas, producen un control glucémico postprandial mejor en diabéticos tipo 1 (DM1) y similar en los tipo 2 (DM2), en relación a la insulina rápida administrada 30 minutos antes de las comidas. Con respecto a la hemoglobina glicosilada, los análogos ultrarrápidos consiguen un control similar o algo mejor en DM1 y similar en DM2, cuando se comparan con la insulina regular. Se administrarán preferentemente de 5 a 10 minutos antes de la ingesta. En ningún caso debe mezclarse en la misma jeringa con insulina glargina o detemir. Existe experiencia limitada del uso de análogos de insulina en embarazo y lactancia por lo que se recomienda precaución cuando se utiliza en estos casos.
- *Insulina NPL (Neutral Protamine Lispro) e Insulina Aspart Retardada:* No se han considerado como moléculas distintas ya que en realidad se trata de insulina lispro o aspart retardadas con protamina y que ofrecen las mismas características farmacocinéticas que la insulina NPH (su fabricación ha sido necesaria para realizar las mezclas de insulina en un mismo “bolígrafo”, ya que, por ejemplo, no se debe mezclar insulina lispro con insulina NPH). Las mezclas de análogos ultrarrápidos y análogos retardados (lispro + NPL o aspart + aspart retardada) parecen tener también menor riesgo de hipoglucemias que las clásicas mezclas de insulina NPH + insulina rápida, ya que apenas se solapan la acción de la insulina ultrarrápida con la insulina retardada, evitando así un exceso de insulina a las 3-4 horas tras la ingesta. Las cifras de HbA1c conseguidas son similares con las mezclas de análogos que con las mezclas de insulina regular.
- *Dos análogos de acción prolongada: la insulina glargina y la insulina detemir.*
Insulina glargina.- Es un análogo sintético de insulina que se obtiene cambiando el aminoácido de la posición 25 (que es ácido aspártico) por glicina y añadiendo dos argininas en el extremo c-terminal de la cadena beta. La insulina glargina es soluble a pH 4 (forma en que se presenta en el vial, pluma precargada o cartucho) pero precipita a pH neutro del tejido subcutáneo, formando microcristales a partir de los cuales se libera la insulina lentamente y sin picos. Una ventaja adicional es que presenta una menor variabilidad en su absorción, tanto intra como interindividual, con respecto a insulina NPH. Tiene un inicio de acción entre 1-2 horas, alcanza su máxima actividad a las 4-5 horas, manteniéndose constante hasta 20-24 horas. Con respecto a su eficacia y aparición de hipoglucemias, podemos decir que tanto en DM1 como DM2 y comparada con insulina NPH, la eficacia es similar tanto en el control de la glucemias como de la HbA1c (en algunos estudios hay mejor control de glucemia basal con glargina), aunque se observa un menor número de

hipoglucemias, sobre todo nocturnas. A pesar de esta ventaja, en pacientes con insulina NPH con o sin insulina rápida, con buen control metabólico y sin hipoglucemias, no es preciso cambiar a insulina glargina, debido a su mayor coste; por el contrario pacientes con mal control con insulina NPH y sobre todo ante la presencia de hipoglucemias, se pueden beneficiar del paso a insulina glargina. Se administra vía subcutánea y no se debe utilizar la vía endovenosa (al igual que insulina NPH, NPL, lispro retardada o detemir). Se recomienda disminuir la dosis en caso de insuficiencia renal o hepática. No se debe mezclar, en la misma jeringa, insulina glargina con ningún otro tipo de insulina.

Insulina detemir.- Es un análogo soluble de insulina que se obtiene uniendo a la molécula de insulina el ácido mirístico. Cuando se administra insulina detemir, el complejo ácido mirístico-insulina, se une de forma reversible a la albúmina sérica y del tejido subcutáneo, con lo que su absorción se hace más lenta y se prolonga su duración de acción. La insulina detemir circula unida a la albúmina en más de un 98% y solo la parte no unida a la albúmina es capaz de unirse a los receptores de insulina. Tiene un inicio de acción a las 1-2 horas, un perfil más plano que NPH y una duración de acción de 16-20 horas. No hay que disminuir la dosis en caso de insuficiencia renal y hepática. Tiene una menor variabilidad intra e interindividual en su absorción, comparada con NPH. A igual que se ha comentado con insulina glargina, insulina detemir, cuando se compara con insulina NPH, consigue un control glucémico similar, con menos hipoglucemias, sobre todo nocturnas y una menor ganancia ponderal. No existe experiencia clínica de insulina detemir en embarazo y lactancia por lo que hay que tener especial precaución si es necesaria su utilización en estos casos.

Características de los distintos tipos de insulinas

Tipo	Comienzo	Pico Máximo	Duración
Ultrarrápidas	10-15 min	1-2 h	4 h
Rápidas	30 min	2-4 h	5-6 h
NPH, NPL	1-2 h	4-8 h	14-20 h
Detemir ³	1-2 h	4-10 h	16-24 h
Glargina	1-2 h	No	20-24 h

Mecanismos de administración de insulina

En este momento disponemos de 5 formas de administración de la insulina:

- Los jeringas de insulina: para utilizar con los clásicos viales de insulina.
- Las plumas: son mecanismos automatizados de inyección. Funcionan con cartuchos recambiables de insulina.
- Las jeringas precargadas: son sistemas similares a las plumas, con la característica de que ya vienen cargadas, y son desechables cuando se acaba la carga de insulina.
- Inyectores (tipo Jet): administran la insulina forzando su entrada a través de la piel mediante aire a gran presión. La acción de la insulina administrada de esta forma es más precoz y de

³ Comparada con NPH tiene una liberación menos variable y un menor pico de acción. A partir de 0,4 U/kg/día la duración de acción es cercana a 24 horas

menor duración que la administrada por inyección. Son de elevado costo y la administración no es totalmente indolora.

- Bombas de infusión continua de insulina subcutánea: administran insulina rápida mediante un ritmo basal continuo, pudiendo programarse bolos de inyección preprandiales. Requiere alta motivación por parte del paciente y un perfecto entrenamiento en técnicas de autocontrol.

Criterios de insulinización

- Todo paciente con DM1
- La insulina es el tratamiento de elección en las personas con diabetes secundaria a insuficiencia pancreática o de otra etiología que conlleve insulinopenia
- Aquellos pacientes con DM2 que presenten alguno de los siguientes criterios:
 - Descompensaciones hiperglucémicas agudas:
 - Hiperglucemia asociada con osmolaridad.
 - Hiperglucemia basal (>250-300 mg/dl), muy sintomático (polidipsia, poliuria y marcada pérdida de peso y/o cetonuria).
 - De forma provisional ante determinadas circunstancias intercurrentes: IAM, cirugía mayor, tratamiento con corticoides,....
 - Fracaso primario o secundario al tratamiento con fármacos orales: Diabetes mal controlada, estando realizando correctamente la dieta y el tratamiento con fármacos orales durante al menos 2-3 meses, en ausencia de obesidad.
 - Contraindicaciones para el uso de fármacos orales
 - Embarazo y diabetes gestacional que no se controla con dieta y ejercicio.

Pautas de insulinoterapia

La secreción fisiológica de insulina tiene dos componentes: uno basal continuo y otro agudo desencadenado por la hiperglucemia (habitualmente tras la ingesta). La insulinoterapia trata de imitar el patrón fisiológico. Puede emplearse las siguientes pautas:

1. Pauta Convencional:

Una dosis: Se considera una pauta no fisiológica dado que no imita la secreción normal de insulina consistente en una secreción basal continua y unos picos prandiales. Sin embargo ha demostrado claramente su utilidad cuando se utiliza en terapia combinada de insulina más fármacos orales.

- *Dosis única de insulina intermedia, detemir o glargina en el desayuno.* Salvo en el caso de la insulina glargina no suele ser la pauta de elección. Puede ser útil en DM2 que mantengan una glucemia basal aceptable (≥ 140 mg/dl), pero que no tengan buen control a lo largo del día, y en la insuficiencia renal crónica (en estos casos la duración de acción de la insulina intermedia puede alargarse hasta casi 20-22 horas). También puede utilizarse en la hiperglucemia por tratamiento con corticoides. El mayor riesgo de hipoglucemia se presenta en las horas previas a la comida (con NPH), por lo que debe insistirse en el suplemento de media mañana. Cuando se utiliza la insulina glargina suele ser la pauta recomendada cuando se utiliza junto a fármacos orales.
- *Dosis única de insulina intermedia, detemir o glargina antes de acostarse,* en aquellos pacientes que presentan glucemias basales elevadas (*fenómeno del Alba:* hiperglucemia basal, no secundaria a hipoglucemia nocturna). Es la pauta de elección cuando se utiliza insulina combinada con fármacos orales. Una variante de esta pauta es la administración de una mezcla de insulina NPH con rápida o análogo ultrarrápido antes de la cena, indicada en diabéticos con hiperglucemia postprandial en la cena, algo relativamente frecuente en pacientes obesos.

Dos dosis:

- Una dosis matutina (antes del desayuno) y otra por la noche (antes de la cena) de insulina NPH o detemir. Indicada en los pacientes con DM2 que mantienen secreción residual de insulina (reserva pancreática) pero que no tienen buen control metabólico con dieta e hipoglucemiantes orales + una dosis de insulina
- Dos dosis de insulina mezcla de acción rápida + acción intermedia. Es *la más comúnmente indicada* para los pacientes con DM2 sin reserva pancreática.

2. Pauta Intensiva:

Se pretende imitar el perfil de secreción de insulina endógena del sujeto normal. Se trata de conseguir un nivel estable de normoglucemia mediante una insulinización basal y la adición de dosis suplementarias de insulina de acción rápida o ultrarrápida antes de las comidas:

Múltiples inyecciones de insulina: Se administran 3-4 dosis de insulina rápida o ultrarrápida antes de las comidas, y además, para mantener el nivel basal, 1-2 dosis de insulina de acción intermedia (antes desayuno y cena) o una dosis de insulina glargina. Es la más indicada *en diabéticas embarazadas y en pacientes jóvenes con DM1 en los que el objetivo sea conseguir el más estricto control metabólico*. Una pauta que se está empezando a utilizar cada vez más en DM2 en los que se desea una insulinización intensiva, gracia a la aparición de nuevas mezclas, es la administración de una mezcla 50/50 antes de desayuno y comida y una mezcla de 30/70 o 25/75 antes de la cena.

Bombas de Infusión Continua de Insulina: Con indicaciones similares al régimen de múltiples inyecciones, aunque la dosis final administrada suele ser un 20-30 % menor.

Guía para la insulinización y ajuste del tratamiento

Aunque la insulinización debe ser individualizada, considerando las características de cada paciente, de forma orientativa pueden servir las siguientes recomendaciones:

- 1. Elección de la dosis de insulina:** Los requerimientos de insulina son muy variables, dependiendo del tipo de diabetes, tiempo de evolución, grado de resistencia a la insulina,... El criterio más común es el de "tanteo y ajuste progresivo". En general:
 - DM1: 0.4-0.6 UI/Kg de peso/día, repartidas en un 50-60% de insulina basal (60 % antes desayuno y 40 % antes cena si se utiliza NPH o Detemir, o en dosis única con glargina) y un 40-50% en bolos preprandiales de insulina rápida o análogo ultrarrápido.
 - DM2: 0.3-0.5 UI/kg: 60 % antes del desayuno y 40% antes de la cena. Frecuentemente, los pacientes con DM2 obesos pueden llegar a requerir dosis incluso superiores a 1 UI/Kg para conseguir un control aceptable.
 - En caso de insuficiencia renal, la dosis de insulina, salvo si se utiliza insulina detemir, se reducirá según las siguientes situaciones:
 - Si aclaramiento de creatinina está entre 10 y 50 ml/minuto administrar el 75 % de la dosis habitual.
 - Si es <10 ml/minuto administrar del 25-50 % de la dosis normal con vigilancia estricta de las glucemias.
 - Si el paciente está sometido a hemodiálisis no hay que dar dosis suplementarias ya que debido al elevado Pm de la insulina no se retiran cantidades significativas ni en hemodiálisis ni en diálisis peritoneal.
- 2. Elección del tipo de insulina:** Es muy recomendable iniciar el tratamiento de forma gradual, sin prisas, comenzando primero con las insulinas basales, para más adelante añadir las insulina rápidas o pasar a las mezclas. Cuando con dos dosis de insulina intermedia conseguimos

controlar la glucemia preprandiales, pero se observan picos hiperglucémicos después de desayuno y cena, se añade insulina rápida a la dosis de antes de desayuno y antes de cena. Las proporciones recomendadas oscilan en 25-30-50 % rápida y 50-70-75 % de intermedia, pero evidentemente esto va a depender de la composición de la dieta del paciente y su distribución a lo largo del día.

3. Planificar el tratamiento insulínico en relación con el **horario de comida**. Hay que establecer dos constantes que interaccionan: el horario de comidas y el de insulina. Recomendaremos las inyecciones de insulina 20-30' antes de las comidas (en el caso de los análogos ultrarrápidos este periodo se reduce a 5-10'), por lo que es fundamental que los horarios de comidas sean estables y que se hagan tomas intermedias entre las comidas principales. En caso de glucemias preprandiales elevadas (> 180) conviene recomendar que la ingesta se realice 45-60' después de la inyección. Un horario de comidas aproximado podría ser el siguiente, adaptándose a las circunstancias individuales:

Desayuno :	09.00-09.30 H
Tentempie:	11.00-11.30 H
Almuerzo:	14.00-14.30 H
Merienda:	18.00-18.30 H
Cena:	21.30-22.00 H

Se puede aconsejar una 6ª toma a las 24.00 h a las personas que tardan en acostarse.

Considerar actividad profesional y actividad física.

Desde la aparición de los análogos de insulina ultrarrápidos (Insulina Lis-Pro, Aspart o Glulisina) y análogos de perfil basal (Insulina Glargina e Insulina Detemir) no hay que llevar de forma tan estricta el horario de las comidas, pues con ellos se permite que la Diabetes se adapte al paciente y no éste a la Diabetes, de tal forma que al inyectarse análogo lento el cual remeda el perfil basal fisiológico de secreción de insulina endógena, sin picos significativos, permite que el paciente diabético decida en qué momento quiere realizar la ingesta del desayuno, almuerzo y cena, sin tener que tomar tentempiés a media mañana y a media tarde, debido a la falta de picos de acción de los análogos lentos. Esto mejora la calidad de vida del paciente diabético, a la vez que produce un menor incremento de peso con respecto al tratamiento insulínico clásico utilizando insulina NPH e insulina regular.

4. Los ajustes en el tratamiento se harán basándose en las glucemias capilares. El número de determinaciones variará dependiendo de la pauta de insulinización y salvo en los DM1 con pauta intensiva, los “típicos perfiles” de 6 puntos no son necesarios.
- La dosis de insulina intermedia de la mañana se variará fijándonos en la glucemia de antes de la cena
 - La dosis de insulina intermedia (NPH o NPL) o detemir de la cena se variará fijándonos en la glucemia basal
 - La dosis de insulina glargina, independientemente de si se administra por la mañana o por la noche, se modificará según la glucemia basal.
 - En cuanto al ajuste de la dosis para los análogos rápidos (insulina lis-pro e insulina aspart) se hará a través de la glucemia a las 1,5-2 horas postingesta, teniendo en cuenta que el incremento o decremento hasta encontrar la dosis adecuada debe ser de 1-2 U y esperar al menos 3 controles en varios días para ponerlo en práctica.
5. Las modificaciones en el tratamiento insulínico, tanto para subir como para bajar dosis, se recomienda realizarlo **suave y lentamente: 1- 2 UI cada vez**, y esperando a ver la acción en 2-3 controles al menos. Se procurará no realizar ajustes basados en un sólo perfil. Es conveniente

esperar varios perfiles antes de realizar el siguiente cambio (2-3 días en inicio de tratamiento y pacientes descompensados, varias semanas en ajustes rutinarios del tratamiento).

6. Se cambiará la dosis de **una inyección al día** cada vez. Iniciar el ajuste tratando de **controlar en primer lugar la glucemia basal**, cuando ésta esté controlada la de las 2 horas después del desayuno, y así lenta y progresivamente, hasta la última glucemia del día.
7. Ante la hiperglucemia basal persistente deben considerarse dos situaciones:
 - Que se esté produciendo una hipoglucemia nocturna y la hiperglucemia basal traduzca un **efecto Somogy**: se recomienda determinar la glucemia entre las 2 y las 6 a.m. en 2- 3 días para averiguarlo y si se comprueba habrá que reducir la dosis de insulina de antes de la cena.
 - Si se descarta la hipoglucemia de madrugada, pensaremos que la dosis de insulina de antes de la cena sea insuficiente, por lo que se incrementará la dosis de insulina de antes de la cena o se retrasará a la hora de acostarse.
8. **Glucotoxicidad**: Debemos tener en cuenta que la hiperglucemia crónica produce dos situaciones adversas
 - Sobre la célula beta lleva a una menor secreción de insulina ante el aumento de la glucemia
 - Sobre los receptores periféricos produce una menor respuesta de los mismos a la acción de la insulina (insulinresistencia)

Esta glucotoxicidad desaparece progresivamente cuando se alcanzan cifras de glucemia próximas a la normalidad, disminuyendo por tanto las necesidades diarias de insulina, por lo que puede haber peligro de hipoglucemia.

Efectos secundarios y complicaciones de la insulina

Hipoglucemia.- La hipoglucemia es el efecto adverso más frecuente del tratamiento con insulina. En el UKPDS, el grupo de control intensivo con insulina presentó niveles mas reducidos de HbA1c, pero una frecuencia superior de episodios de hipoglucemia (el 36% de los pacientes presentaron algún episodio de hipoglucemia leve al año y el 2,3% de hipoglucemia grave). Son mas frecuentes cuanto mejor queramos que sea el control glucémico y se deben sobre todo a la variabilidad en la disponibilidad de la insulina y a la irregularidad en la ingesta y realización de ejercicio. En diferentes estudios se ha demostrado la menor incidencia de hipoglucemias con glargina o detemir comparado con NPH.

Ganancia ponderal.- Los pacientes tratados con insulina tienden a aumentar de peso. En el UKPDS, el grupo de control intensivo con insulina tuvo una mayor ganancia de peso (1,4-2,3 kg) que los tratados con sulfonilureas o metformina. En los estudios realizados con terapia combinada de antidiabéticos orales e insulina, la administración de insulina NPH nocturna se acompañó de menor ganancia ponderal que la administración de insulina regular o LisPro antes de las comidas o que la NPH por la mañana, haciendo de esta forma mas recomendable la administración nocturna de insulina en terapia combinada. En diferentes estudios se ha encontrado menor ganancia ponderal con la insulina detemir que con la NPH o glargina.

Empeoramiento de la retinopatía diabética.- Se ha descrito que una mejora rápida del control glucémico puede acompañarse de un empeoramiento en la evolución de la retinopatía diabética. Los pacientes de mayor riesgo son los que tienen retinopatía proliferativa, y niveles de HbA1c superiores al 10%. En estos pacientes se recomienda una reducción lenta de los niveles de HbA1c (2% por año), con revisiones oftalmológicas frecuentes (cada 6 meses).

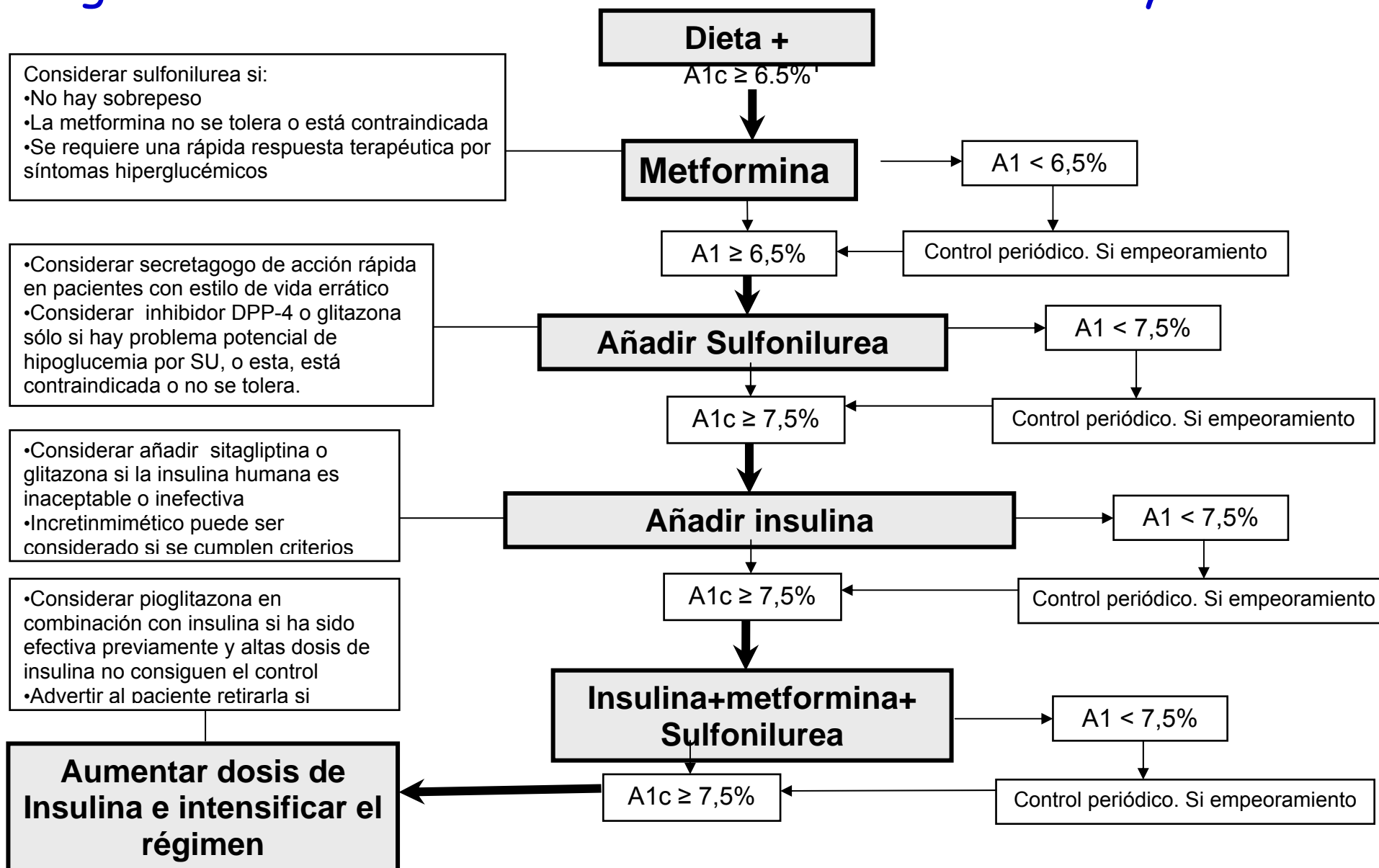
Edema insulínico.- Se observa generalmente al inicio del tratamiento con insulina o tras la corrección rápida de una hiperglucemia importante. Es un trastorno leve que se manifiesta por edema localizado o generalizado y que se resuelve espontáneamente.

Cambios de refracción del cristalino (presbiopía insulínica).- Se deben a los cambios osmóticos que se producen en el cristalino por las variaciones rápidas de la glucemia y que producen alteraciones en la acomodación. Cuando hay descensos rápidos de la glucemia se producen cambios miópicos, que pueden llegar a ser de 1-2 dioptrías; al contrario, las elevaciones rápidas de la glucemia produce cambios hipermetrópicos. En ambos casos hay que tranquilizar al diabético ya que todo vuelve a la normalidad en 2-4 semanas de forma espontánea.

Reacciones locales.- La lipohipertrofia es el crecimiento localizado de tejido adiposo subcutáneo en respuesta al efecto lipogénico y como factor de crecimiento que las altas concentraciones de insulina producen localmente. Es un problema más frecuente en los pacientes con múltiples dosis de insulina inyectadas repetidamente en el mismo lugar, usualmente en el abdomen. El área afectada es menos dolorosa a la inyección, lo que favorece la repetición en la misma zona empeorando el proceso. La inyección en el área de lipohipertrofia puede causar peor control glucémico dado que la absorción de la insulina está alterada. Este tipo de lipodistrofia se evita con la rotación de los lugares de inyección y algunas lesiones se resuelven después de unos meses de abstenerse en la inyección en dicha zona.

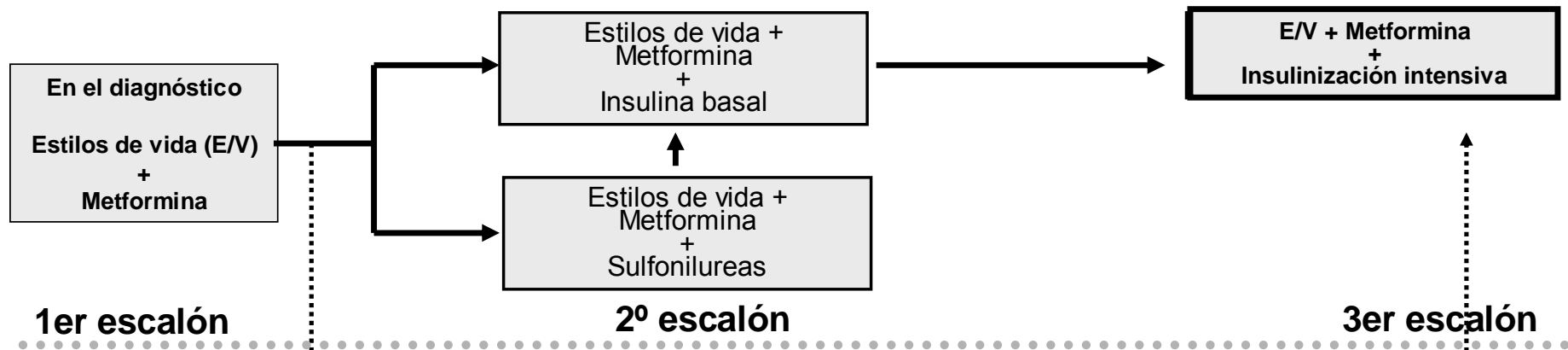
La lipoatrofia es la pérdida de la grasa del tejido subcutáneo en el lugar de inyección causando adelgazamiento y atrofia. Es una reacción inmune a la insulina que era bastante frecuente con insulinas poco purificadas, pero que en la actualidad con las insulinas disponibles es excepcional.

Algoritmo de tratamiento de la DM2 - NICE Mayo 2009

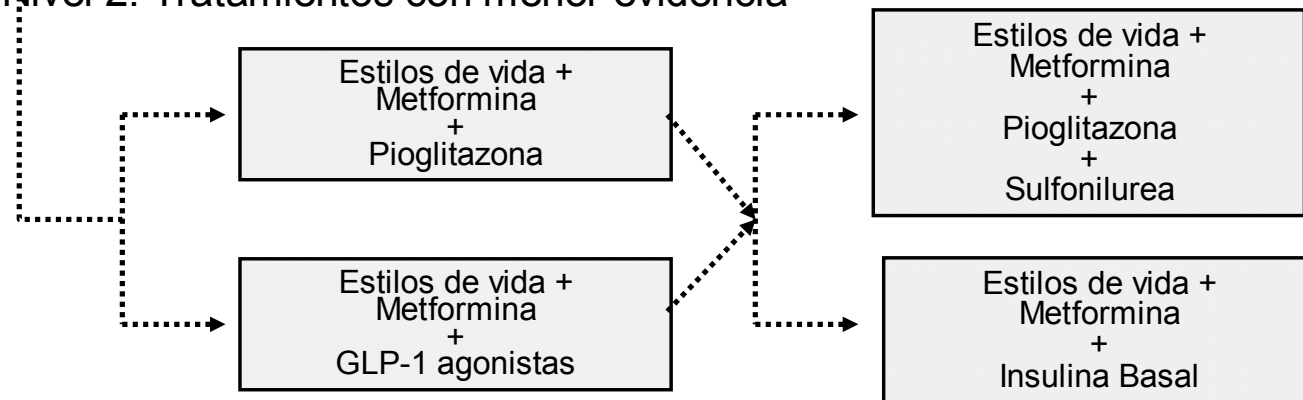


Algoritmo de tratamiento DM2 ADA/EASD 2008

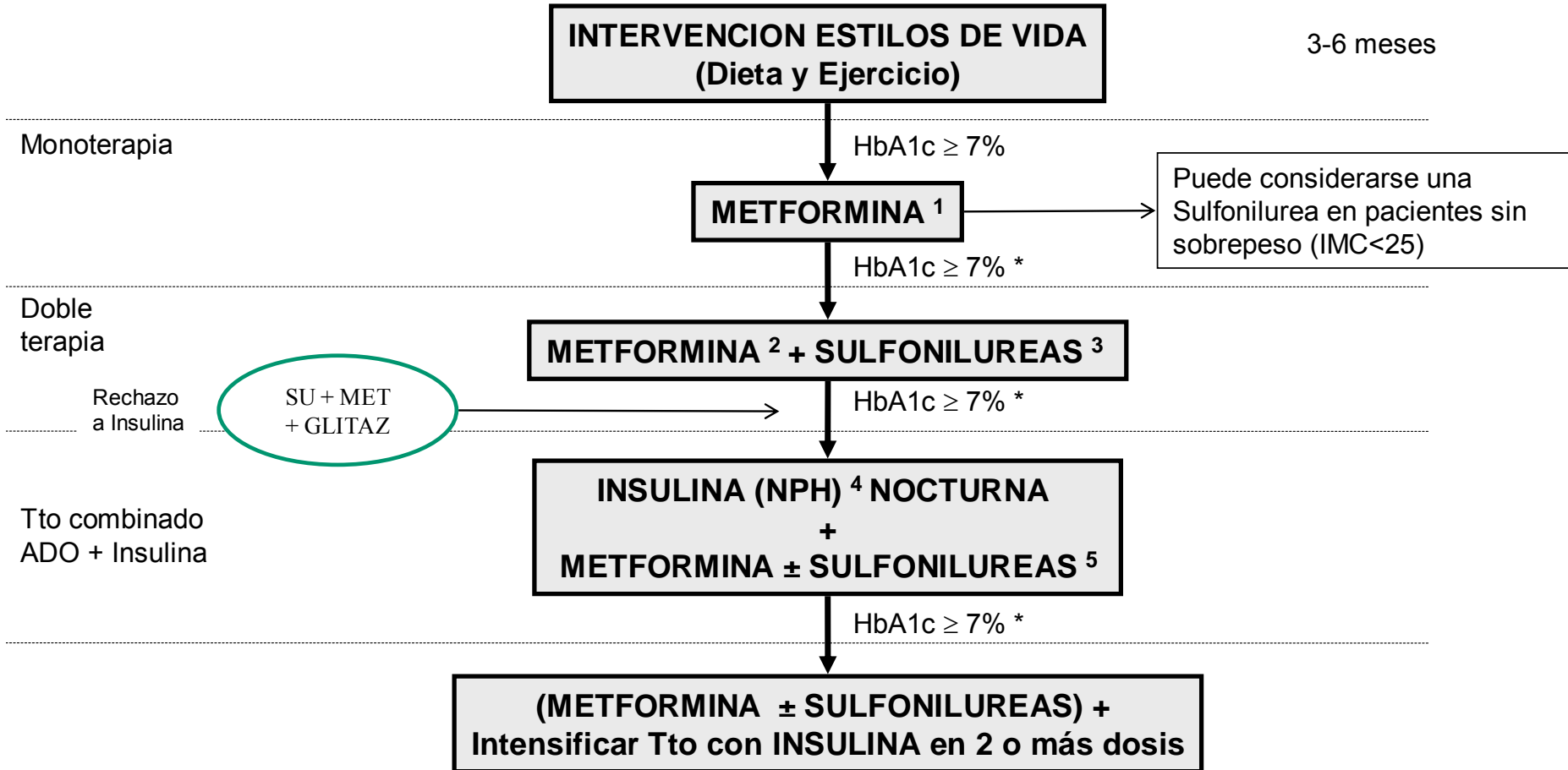
Nivel 1: Tratamientos básicos con buena evidencia



Nivel 2: Tratamientos con menor evidencia



ALGORITMO GUIA MINISTERIO SANIDAD Y CONSUMO 2008



1- Si intolerancia a Metformina, utilizar Sulfonylureas

2- Si intolerancia a Metformina, utilizar Glitazonas (preferentemente Pioglitazona)

3- Si Sulfonylureas contraindicado o comidas irregulares, utilizar Glinidas (Repaglinida, Nateglinida)

4- Si hipoglucemias nocturnas, insulina análoga lenta (Glargina o Detemir)

5- Revisar la necesidad de continuar con sulfonylureas o de disminuir su dosis por el riesgo de hipoglucemias.

* La cifra de HbA1c \geq 7 es orientativa

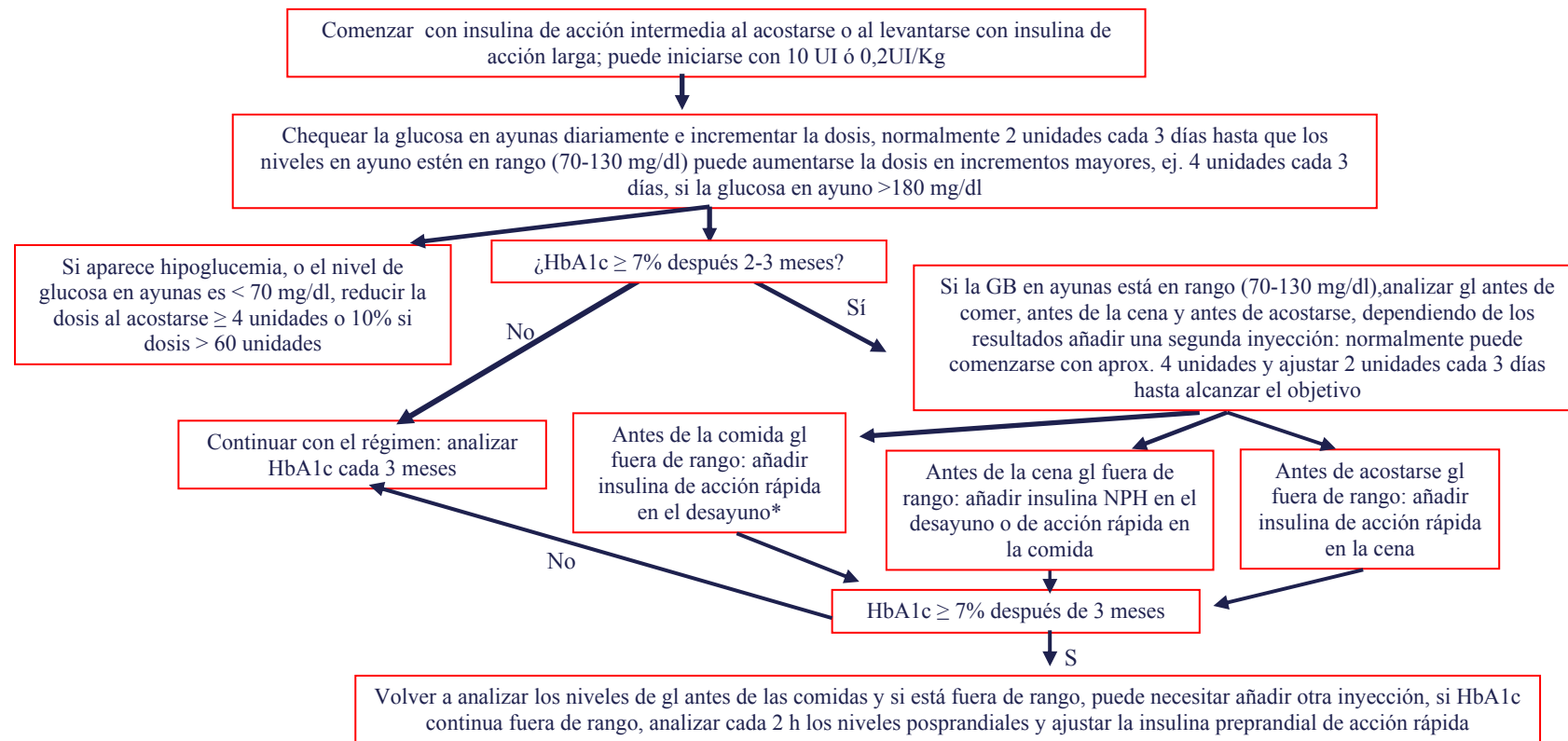
• El objetivo debe individualizarse en función del riesgo cardiovascular, comorbilidad, esperanza de vida y preferencias de los pacientes

Pruebas sobre resultados finales (mortalidad, complicaciones micro y macrovasculares), sobre resultados intermedios (parámetros de control), perfil de seguridad y costos de los distintos grupos.

	Sulfonilureas	Glinidas	Metformina	Inhibidores alfa-glucosidasas	Glitazonas	Gliptinas
Mecanismo de acción	↑ secreción de insulina	↑ secreción de insulina	↓↓ R insulina en hígado ↓↓ Producción hepática glucosa ↓ R insulina en tejidos periféricos	↓ absorción intestinal de glucosa	↓↓ R insulina en tejidos periféricos ↓ R insulina en hígado	Inhiben la DPP-4 Aumentan liberación insulina y disminuyen liberación glucagón
Efecto sobre Mortalidad	NO	NO	SI	NO	NO	No
Efecto sobre compl. macrovasculares	NO	NO	SI	NO	NO	No
Efecto sobre compl. microvasculares	SI	NO	NO	NO	NO	No
Reducción HbA1c	1,5-2%	1,5-2% Repagl. 0,5-1% Nategl	1-2%	0.5-1%	1-1.6%	0,65-1%
Efecto sobre lípidos	Neutro	Neutro	↓ TG, CT y LDLc ↑ HDLc	Neutro	↓ TG, ↑ CT, HDL-C y LDL-C	Neutro
Efecto sobre el peso	↑	↑	↓ o Neutro	Neutro	↑	↓
Efectos adversos	Hipoglucemia ++	Hipoglucemia +	Alt GI +	Alt GI ++	Edema ++	
Contraindicaciones	IR: glibenclamida FG<50; resto FG<30 Emb/lact	Emb/lact	IR: FG < 30 (precaución FG<50) IH Emb/lact	Alt GI Emb/lact	IC Alt hepatica Emb/lact	IR moderada IH Moderada Emb/lact
Costo	+ /++	++/+++	+	+++	+++ ^a	+++

GI: gastrointestinales; FG: filtrado glomerular; IR: insuficiencia renal; IH: insuficiencia hepática; IC: insuficiencia cardiaca

Pautas de inicio y ajuste de insulina



*Insulinas premezcladas no están recomendadas durante el ajuste de dosis; se pueden utilizar convenientemente antes del desayuno o antes de la cena

Nathan DM, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes. Diabetes care 2006; 29(8):1967.

Insulinas - 2009

TIPO		NOMBRE COMERCIAL	PRESENTACIÓN	INICIO ACCIÓN (horas)	EFEECTO MÁXIMO (horas)	DURACIÓN DE ACCIÓN (horas)
Rápidas (Humanas)		Actrapid®	Vial 10 ml	0,5	1-3	6-8 h
		Actrapid Innolet®	Pluma 3 ml			
		Humulina Regular®	Vial 10 ml			
Ultrarrápida (Análogos)	Aspart	Novorapid®	Vial 10 ml	0,15-0,3	1-2	3-5
		Novorapid Flexpen®	Pluma 3 ml			
	Lispro	Humalog®	Vial 10 ml	0,25	1-2	3-5
		Humalog KwikPen®	Pluma 3 ml			
	Glulisina	Apidra SoloSTAR	Pluma 3 ml	0,25	1-2	3-5
Intermedias (Humanas)	NPH	Humulina NPH®	Vial 10 ml	1-2	3-8	16-20
		Humulina NPH Pen®	Pluma 3 ml			
		Insulatard®	Vial 10 ml			
		Insulatard FlexPen®	Pluma 3 ml			
Intermedias (Análogos)	Lispro Protamina NPL	Humalog Basal KwikPen®	Pluma 3 ml	1-2	4-8	16-20
Prolongada (Análogos)	Glargina	Lantus®	Vial 10 ml	2	2-20	18-24
			Cartucho 3 ml			
		Lantus Optiset® Lantus soloSTAR	Pluma 3 ml			
	Detemir	Levemir Innolet	Pluma 3 ml	1	4-12	18-24
		Levemir Flexpen®	Pluma 3 ml	1	4-12	18-24
Mezclas (Humanas)	NPH (70%) + Rápida (30%)	Humulina 30:70®	Vial 10 ml	0,5	1-8	14
		Humulina 30:70 Pen®	Pluma 3 ml			
		Mixtard 30 Innolet®	Jer. 3 ml			
Mezclas (Análogos)	Aspart (50%) + Aspart protamina (50%)	Novomix 50 Flexpen®	Pluma 3 ml	0,15-0,3	1-4	24**
	Aspart (70%) + Aspart protamina (30%)	Novomix 70 Flexpen®	Pluma 3 ml	0,15-0,3	1-4	24**
	Aspart (30%) + Aspart protamina (70%)	Novomix 30 Flexpen®	Pluma 3 ml	0,15-0,3	1-4	24**
	Lispro (25%) + Lispro protamina (75%)	Humalog Mix 25 KwikPen®	Pluma 3 ml	0,25	0,5-1,2	2-5**
	Lispro (50%) + Lispro protamina (50%)	Humalog Mix 50 KwikPen®	Pluma 3 ml	0,25	0,5-1,2	2-5**

Lecturas Recomendadas

- Ampudia FJ; Rosenstock J. Estrategias de insulinización en la diabetes mellitus tipo 2. AV Diabetol 2008; 24 (1): 7-20
- Sociedad Española de Diabetes. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. AV Diabetol 2010; 26: 331-8
- American Diabetes Association Position Statement. Standards of Medical Care in Diabetes Diabetes Care 2009; 32 (suppl 1): S13-S61.
- IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. Diabet Med 2006;23:579-93.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes association and the European association for the study of diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 1-11.
- Guía de Práctica Clínica Sobre Diabetes Tipo 2. Guías de Práctica Clínica de SNS. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2008. (
- Pascual de la Pisa B, Martín Manzano JL, Nuñez García D, Orozco Beltran D, Fernández Fernández I. Diabetes Mellitus. En Casado Vicente V (eds) Tratado de Medicina Familiar y Comunitaria. Barcelona. semfYC; 2007, 691-724

Bibliografía recomendada

1. Internacional Diabetes Federation. Global Guidelines Diabetes type 2. 2005
2. Sociedad Española de Diabetes. Tratamiento combinado oral en la diabetes tipo 2. Av Diabetol 2005; 21 (supl 2): 61-126.
3. Sociedad Española de Diabetes. Documento 2005 de consenso entre varias sociedades científicas sobre pautas de manejo del paciente diabético tipo 2 en España. Av Diabetol 2005; 21 (supl 1): 20-33.
4. American Association Of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines For Clinical Practice For The Management Of Diabetes Mellitus. Endocrine Practice Vol 13 (Suppl 1) May/June 2007
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of diabetes. A national clinical guideline. 2005.
6. Canadian Diabetes Association 2008. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. Canadian Journal of Diabetes. Vol 32 (Suppl 1) Sep 2008
7. Yki-Järvinen H, Ryysy L, Nikkila K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkila M. Comparison of bedtime insulin regimes in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 389-96.