



resumen ■

Objetivo. Revisar las recomendaciones de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. **Material y métodos.** Se seleccionaron los principales ensayos clínicos y estudios de cohorte prospectivos de larga duración publicados en *Medline* desde 1965 hasta la actualidad, así como las guías clínicas nacionales e internacionales que protocolizan el tratamiento de esta patología. Se evalúan las recomendaciones más habituales en el tratamiento de la diabetes tipo 2, así como el papel de los nuevos fármacos comercializados en esta indicación. **Resultados y conclusiones.** La dieta, el ejercicio y un escalonamiento adecuado de los fármacos clásicos (metformina, sulfonilureas e insulinas) suponen la piedra angular del tratamiento para una amplia mayoría de pacientes. No siempre el control estricto es el más beneficioso para el paciente. El objetivo de control debe ser individualizado y estará en función de los años de evolución de la enfermedad y las complicaciones presentes. Los nuevos tratamientos (inhibidores de la DPP-4 y análogos de GLP-1) presentan mecanismos de acción novedosos pero todavía quedan muchas preguntas por responder en cuanto a su eficacia en la reducción de la morbimortalidad, seguridad y su empleo asociado a otros antidiabéticos.

Tratamiento no insulínico de la diabetes tipo 2. Solución pendiente

JAVIER LAFITA
Servicio de Endocrinología. Hospital de Navarra. SNS-O

MARIJOSE ARIZ
Médico de Familia. Centro de Salud de Tafalla. SNS-O

Introducción

Dentro del concepto de diabetes mellitus tipo 2 englobamos a un grupo heterogéneo de pacientes que presentan distintos grados de resistencia al efecto de la insulina. Además se produce una reducción progresiva de la capacidad del islote pancreático de secretar la cantidad de insulina suficiente para adaptarse a esta situación. Ello obliga a un cierto dinamismo en el tratamiento recomendado para cada paciente, de acuerdo al momento evolutivo de estos factores.

La diabetes mellitus tipo 2 se asocia a un elevado riesgo de complicaciones, incluso desde el momento del diagnóstico, tal y como se apreció en la fase de inclusión del estudio UKPDS¹. A nivel microangiopático, se observó la presencia de retinopatía en el 21% de los pacientes y de neuropatía en el 7%. Las complicaciones macroangiopáticas más frecuentes fueron: infarto agudo de miocardio (2%), angor (3%), anomalías en el ECG (18%), claudicación intermitente (3%), ictus (1%) y ausencia de pulsos en extremidades inferiores (14%). Debe mencionarse que los niveles de glucemia empleados en este estudio como criterios diagnósticos de hiperglucemia eran más elevados que los utilizados actualmente.

La intensificación del control glucémico llevada a cabo en dicho trabajo demostró una disminución en la incidencia de las complicaciones microangiopáticas (RR = 25%; IC95%, 7-40%; p = 0,009). Este resultado se obtuvo, sobre todo, a expensas de la reducción de la fotocoagulación retiniana, pero no se consiguió disminuir la tasa de complicaciones macroangiopáticas ni la mortalidad, tras una mediana de seguimiento de 10 años². También se observó un incremento en la incidencia de hipoglucemias en el grupo tratado intensivamente. Las conclusiones del estudio UKPDS por su diseño y potencia, consiguieron aclarar algunas cuestiones previas, polémicas, sobre la seguridad y eficacia de los tratamientos disponibles entonces. Sin embargo, dejaron abiertas otras cuestiones que han condicionado la investigación posterior sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2:

- ¿Podría un nivel más bajo de HbA1c conseguir una prevención eficaz de las complicaciones macroangiopáticas? En ese caso... ¿son eficaces y seguros los medicamentos de que disponemos?
- ¿Es necesario un tiempo más prolongado de seguimiento para apreciar el beneficio?
- ¿El incremento sustancial en el riesgo cardiovascular de los pacientes diabéticos es principalmente secundario a la hiperglucemia o depende fundamentalmente de los factores de riesgo asociados: obesidad, dislipemia, hipertensión y tabaquismo?
- ¿Cuál sería el escalonamiento ideal de los distintos fármacos, ya que la enfermedad es evolutiva, para conseguir la máxima prevención con seguridad?

No disponemos de las evidencias adecuadas para responder a todas estas preguntas, ya que son muy escasos los trabajos que comparan directamente fármacos y que utilizan variables robustas de morbimortalidad, sobre todo en lo que hace referencia a las combinaciones de fármacos. Están apareciendo principios activos nuevos que requieren una evaluación a largo plazo, surgen dudas sobre algunos de los considerados clásicos y algunos de los trabajos diseñados para responder a estas preguntas no han sido capaces de demostrar una mejora sobre la situación anterior. Por todo ello, no es sorprendente la diversidad de *consensos* sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 que se han publicado recientemente, con coincidencias y discrepancias, más basados en la experiencia clínica de los miembros de los paneles que en evidencias sólidas. Todo ello dificulta claramente la toma de decisiones del clínico, aspecto clave en el tratamiento de la diabetes.

¿Cuál es el objetivo de control para el paciente diabético tipo 2?

Los resultados del estudio UKPDS, como ya hemos comentado, demostraron que el mejor control metabólico del paciente diabético tipo 2 conseguía prevenir o atrasar las complicaciones microangio-

páticas tomadas en su conjunto². Sin embargo, hay controversias sobre la magnitud real de esta prevención³. En el caso de los pacientes diabéticos tipo 1 con el seguimiento a largo plazo del estudio DCCT^{4,5} sí que se observó una disminución del riesgo relativo de cualquier evento cardiovascular en el 42 % (IC95%, 9-63%, $p = 0,02$).

Quedaba por demostrar que el control metabólico podría conseguir efectos beneficiosos sobre la prevención cardiovascular en diabéticos tipo 2, ya que la diferencia observada en el estudio UKPDS² entre los grupos de tratamiento intensivo y convencional (mediana de HbA1c = 7,0 y 7,9%, respectivamente), no fue capaz de establecer diferencias significativas tras 10 años de seguimiento. Ello abrió el debate sobre si era necesario reducir todavía más el objetivo de HbA1c o prolongar el tiempo de seguimiento.

Los metanálisis realizados con posterioridad han demostrado que existía una relación entre control metabólico y riesgo vascular⁶. La reciente publicación de la continuación del estudio UKPDS⁷ puede contestar, al menos en parte, una de las cuestiones pendientes. Al prologar el seguimiento, se mejoró el grado de control de los pacientes con tratamiento convencional sin existir otras diferencias significativas con el grupo del tratamiento intensivo en todo el resto del seguimiento. En estas circunstancias, se apreció que se mantenía la magnitud de la eficacia en la prevención de las complicaciones microangiopáticas en torno al 9% (IC95%, 1-17%; $p = 0,04$). Se observó una reducción de la incidencia de infarto de miocardio del 15 % (IC95%, 3-26%; $p = 0,01$) y de la mortalidad del 13% (IC95%, 4-21%; $p = 0,01$). Este hallazgo se ha atribuido a un cierto *efecto memoria*, que condicionaría el incremento de riesgo vascular de la hiperglucemia a largo plazo en los pacientes de peor control, a pesar de haber mejorado su control en la segunda parte del estudio. Este efecto no se vio en la rama de estudio de la tensión arterial⁸. Hay que tener en cuenta que la elevada tasa de pacientes perdidos en el seguimiento condiciona la solidez de estas conclusiones.

No obstante, cuando queremos trasladar estos resultados a la clínica diaria e intensificar el tratamiento, vamos a encontrar algunas limitaciones que se han puesto de manifiesto en tres trabajos publicados a lo largo del último año con resultados algo sorprendentes: estudio ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease – Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation*), estudio VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*) y estudio ACCORD (*The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group*).

*En los últimos ensayos,
el tratamiento intensivo
(HbA1c < 7%)
no disminuyó la
morbimortalidad.*

En el estudio ADVANCE⁹ se incluyeron 11.140 pacientes (42% mujeres) diagnosticados de diabetes tipo 2 y de edad superior a 55 años (media = 66 años a la entrada en el estudio). En el 32 % de los casos se constató la presencia de enfermedad vascular conocida o, al menos, de otro factor de riesgo vascular asociado a la diabetes y se registró la existencia de enfermedad microvascular importante en el 10,5%. El tiempo medio de evolución fue de 8 años. El grupo de tratamiento intensivo recibió glicazida asociada a la medicación adicional necesaria para un objetivo de control de HbA1c $\leq 6,5\%$. El grupo de tratamiento convencional tenía el objetivo de conseguir el control recomendado por las guías locales (Europa, Asia, Australia/Nueva Zelanda y Canadá), con la salvedad de no utilizar glicazida. El resultado principal a valorar fue compuesto de episodios micro y macrovasculares (infarto, ictus no mortal o mortalidad cardiovascular). Se excluyeron a los pacientes que presentaban una contraindicación definida para alguno de los tratamientos del estudio o eran candidatos a recibir insulino terapia a largo plazo.

El estudio VADT¹⁰ incluyó 1.791 pacientes con una edad media de 60 años (97% varones), no controlados con dosis máximas de antidiabéticos orales o insulina (mediana de HbA1c = 9,4%). El grupo de “tratamiento intensivo” debía alcanzar un objetivo de HbA1c < 6%, mientras que el grupo de “control estándar” debía tener un valor de HbA1c al menos un 1,5% superior al conseguido por el control intensivo. El tiempo medio de seguimiento fue de 11,5 años. En el momento de la inclusión, el 40% de los pacientes habían sufrido un evento cardiovascular. El resultado principal evaluado fue la variable compuesta por infarto no fatal, ictus no fatal, muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca o procedimientos de revascularización y/o amputación.

En el estudio ACCORD¹¹ se incluyeron 10.251 pacientes, con una edad media de 62 años (38%

mujeres) y un tiempo medio de evolución de la diabetes de 10 años. Se incluyeron a pacientes que habían sufrido algún episodio vascular (el 35% de los casos) o que tenían dos o más factores de riesgo asociados a la diabetes. El objetivo terapéutico para el grupo de “tratamiento intensivo” era de HbA1c < 6%, mientras que el grupo control tenía un objetivo de 7 a 7,9%. El resultado principal evaluado fue la variable combinada de infarto no fatal, ictus no fatal o muerte cardiovascular. Los pacientes del ensayo ACCORD estaban incluidos en grupos de estudio de tratamiento concomitante con hipolipemiantes y antihipertensivos. En el estudio ADVANCE también se evaluaba la eficacia de un tratamiento antihipertensivo y, en el estudio VADT, se utilizó un protocolo de tratamiento intensivo de factores de riesgo en ambas ramas.

El estudio ACCORD tuvo que suspenderse a los 3,5 años tras el hallazgo del aumento de mortalidad en el grupo de control intensivo. En la actualidad este ensayo sigue en marcha pero solamente las ramas que estudian la eficacia del tratamiento de la dislipemia y de la hipertensión arterial. El aumento de mortalidad asociado al tratamiento intensivo de la diabetes no se ha apreciado en los otros dos trabajos. En el análisis de subgrupos realizado no fue posible delimitar el motivo del aumento de mortalidad.

Las características más relevantes de los tres trabajos se resumen en la tabla 1.

Los tres estudios incluyen sujetos algo diferentes, ya que el ADVANCE comprende pacientes de Europa, Australia, Asia y Norteamérica, mientras que los otros dos se reducen a población estadounidense. Los pacientes incluidos en el ADVANCE tienen menos tiempo de evolución, menor índice de masa corporal y requieren insulina en un porcentaje claramente inferior, hecho que puede influir en el bajo porcentaje de hipoglucemias graves. No obstante, los resultados son bastante homogéneos, ya que concuerdan en demostrar que el tratamiento intensivo, en pacientes evolucionados y con un elevado porcentaje de complicaciones crónicas, no disminuye la tasa de mortalidad e, incluso, en el ensayo ACCORD se incrementó. Así mismo, tampoco demuestran una mejora en la prevención de episodios cardiovasculares, al menos en este grupo de pacientes ya sometidos a tratamiento del resto de factores de riesgo.

Estos ensayos han evidenciado la falta de eficacia del tratamiento intensivo en los pacientes con patologías asociadas graves o con diabetes de larga duración. Quedaría pendiente la hipótesis que se plantea tras la publicación de la prolongación del estudio UKPDS⁷. Si se realiza un control intensivo en estadios precoces de la diabetes antes de que

Tabla 1. Características de los estudios ADVANCE, VADT y ACCORD.

	ADVANCE	VADT	ACCORD
Duración (mediana en años)	5	5,6	3,5
Porcentaje de varones	58	97	62
IMC inicial (media + DE)	28 ± 5	31,3 ± 3	32,2 ± 5
Mediana de HbA1c al inicio (%)	7,2	9,4	8,1
Mediana de HbA1c final (intensivo vs control)	6,3 vs 7	6,9 vs 8,5	6,4 vs 7,5
Insulina al inicio (% pacientes)	1,5	52	35
Insulina al finalizar (% pac) (intensivo vs control)	40 vs 24	89 vs 74	77 vs 55
TZD* al finalizar (% pac) (intensivo vs control)	17 vs 11	53 vs 42	91 vs 58
Cambios en peso (Kg):			
Tratamiento intensivo	- 0,1	+ 7,8	+ 3,5
Tratamiento convencional	- 1,0	+ 3,4	+ 0,4
Hipoglucemias graves % (a)			
Tratamiento intensivo	2,7	21,2	16,1
Tratamiento convencional	1,5	9,9	5,1
Resultados			
HR para objetivo principal	0,90	0,88	0,90
(IC 95%)	(0,82-0,98)	(0,74-1,05)	(0,78-1,04)
HR para mortalidad	0,93	1,07	1,22
(IC 95%)	(0,83-1,06)	(0,81-1,42)	(1,01-1,46)

(*) TZD: Tiazolidinodionas.

(a): Porcentaje de pacientes con al menos una hipoglucemia grave.

aparezcan las complicaciones crónicas, se reducirán los episodios cardiovasculares y la mortalidad. Esto se fundamenta en que, el efecto *memoria* limitaría nuestra eficacia terapéutica posterior¹², fase en la que se ha demostrado más eficaz la intervención multifactorial^{13,14}. No obstante, se requieren estudios de buena calidad que evalúen esta hipótesis.

En este sentido, recientemente se ha publicado un posicionamiento conjunto de la ADA (*American Diabetes Association*) y la ACC - AHA (*American College of Cardiology Foundation - American Heart Association*) que, a la espera de disponer de más evidencias, plantea las siguientes recomendaciones¹⁵:

- Mantener el objetivo de control de HbA1c < 7% para la mayoría de pacientes.
- En algunos pacientes, puede intentarse un objetivo algo menor, si este se consigue sin hipoglucemias significativas u otros efectos adversos del tratamiento. En este grupo se incluirían aquellos diabéticos con un tiempo corto de evolución, esperanza de vida larga y sin enfermedad cardiovascular significativa.
- A la inversa, en algunos pacientes el objetivo de control debería ser superior al 7% recomendado para la mayoría. Fundamentalmente se trata de aquellos individuos con historia de hipoglucemias graves, esperanza de vida limitada y complicaciones micro o macrovasculares avanzadas. También serán candidatos a este objetivo de control los diabéticos con patologías asociadas severas en los que no se consigue un mejor control, a pesar de las medidas educativas, autocontrol y dosis efectivas de medicación hipoglucemiante, incluida la insulina.

Recientemente se ha publicado un estudio observacional en pacientes con insuficiencia cardiaca en el que se observa una menor mortalidad en los pacientes con control moderado de la HbA1c (entre 7,1% y 7,9%) que en los que tienen un control más intensivo¹⁶.

¿Cuál es el tratamiento inicial más recomendable para la diabetes tipo 2?

Ya hemos comentado las limitaciones y problemas que plantean las guías clínicas en vigor. Sin embargo, el objetivo del presente trabajo no es el

El objetivo de HbA1c debe ser individualizado.

de sustituir su estudio e implementación, sino intentar subrayar aquello que tienen en común y la posible base de las discrepancias, con un objetivo fundamentalmente didáctico. Para ello, nos referiremos a las más utilizadas a nivel internacional: ADA-EASD¹⁷, Guía NICE¹⁸, *Canadian Diabetes Association*¹⁹, *Roadmap of AACE (American Association of Clinical Endocrinologists)*²⁰ e IDF 2005 (*Internacional Diabetes Federation*)²¹, así como las principales a nivel nacional: Guía de práctica clínica sobre diabetes tipo 2 del Ministerio de Sanidad y Consumo²² y algoritmo de tratamiento de REDGEDAPS²³, actualizado recientemente.

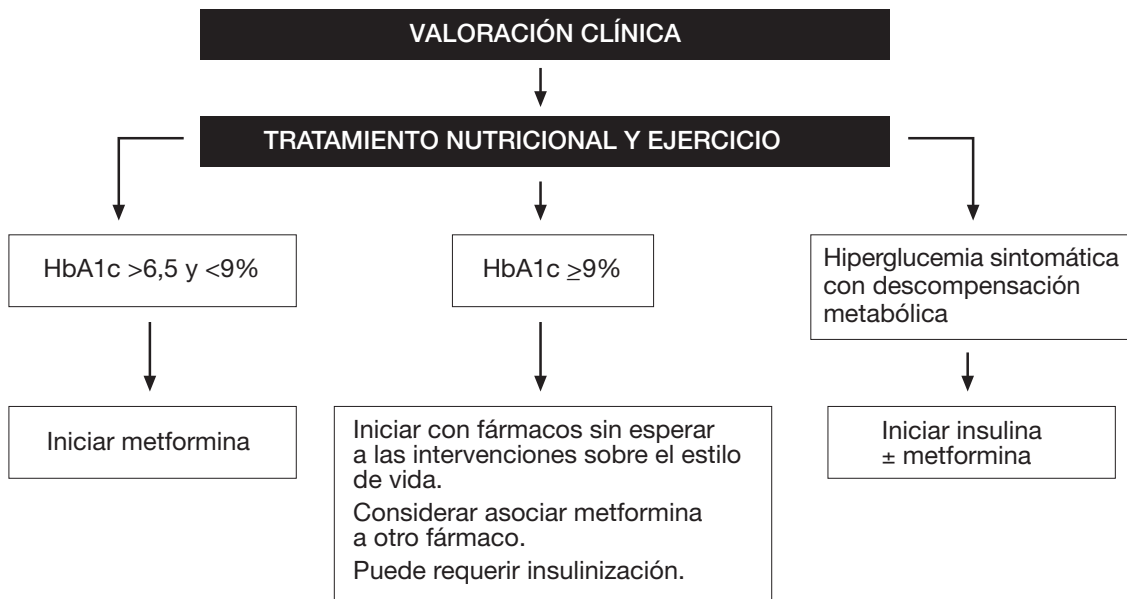
En el momento del diagnóstico de la diabetes tipo 2 se plantean dos preguntas esenciales, para la toma de la decisión terapéutica: ¿qué grado de descompensación presenta el paciente? y ¿es necesario comenzar con fármacos desde el diagnóstico?

Para intentar responder a ambas preguntas vamos a basarnos en el algoritmo propuesto por la *Canadian Diabetes Association*¹⁹ (figura 1), posiblemente la guía mejor estructurada de acuerdo a las evidencias disponibles y revisada por un mayor número de profesionales.

El tratamiento inicial va a depender de las características y de la situación clínica del paciente en el momento del diagnóstico.

Una de las características del estudio UKPDS era que los pacientes diabéticos tipo 2, en el momento del diagnóstico, tenían complicaciones crónicas en el 50% de los casos, reflejando un diagnóstico tardío de la enfermedad que obligaba a una pauta más intensiva de tratamiento, adaptada para ese momento evolutivo. Al disminuir la cifra de glucemia a 126 mg/dl para el diagnóstico de la diabetes^{24,25*} y tras implantarse la recomendación de determinar periódicamente la glucemia basal a las poblaciones de riesgo²⁶, cada vez se diagnostican con más frecuencia pacientes asintomáticos con niveles de HbA1c bastante cercanos a la normalidad.

(*) Se ha propuesto recientemente, por parte de un comité de expertos internacionales, utilizar para el diagnóstico de la diabetes los valores de HbA1c, utilizando como punto de corte > 6,5% (*Diabetes Care* 2009;32:1-8), pero aún no hay un posicionamiento claro de las sociedades científicas al respecto.

Figura 1. Tratamiento inicial de la hiperglucemia (CDA 2008 modificado).

Tratamiento no farmacológico inicial

Este grupo de pacientes asintomáticos con niveles de HbA1c bastante cercanos a la normalidad, se puede beneficiar claramente de un programa de aprendizaje e implementación de las medidas tanto de dieta como de ejercicio, bagaje imprescindible a lo largo de toda la evolución de su diabetes. Ese es el momento ideal para el refuerzo educativo sobre la eficacia de estas medidas. Estas medidas han demostrado su utilidad, tanto en pacientes diabéticos como en la prevención de la diabetes en poblaciones de riesgo, así como en aquellos afectados de glucemia basal alterada. No se dispone de trabajos que comparen directamente esta estrategia con el inicio del tratamiento farmacológico en el momento del diagnóstico.

Tratamiento farmacológico inicial

Metformina

Prácticamente hay unanimidad entre todos los consensos en recomendar la metformina como tratamiento farmacológico inicial. Hay claras evidencias en pacientes con sobrepeso, no así en los pacientes sin sobrepeso. Para su utilización en monoterapia, el grado de control inicial debería estar comprendido en el intervalo de HbA1c > 6,5% y < 9%, si nos planteamos el tratamiento

farmacológico tras un periodo de implementación de medidas higiénico-dietéticas. Según los niveles de partida, vamos a conseguir un descenso de HbA1c de 1-2 %, con muy bajo riesgo de hipoglucemias y menor incremento de peso que la mayoría de alternativas.

El espaldarazo definitivo para su utilización clínica procede de la clara mejoría en la supervivencia y en la prevención cardiovascular en el subgrupo de pacientes obesos tratados con metformina del estudio UKPDS²⁷, tanto en el estudio inicial como en su prolongación. Su utilización presenta algunas limitaciones. Por un lado, está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal (CICr < 30 ml/min) e insuficiencia hepática. Debe sopesarse el riesgo-beneficio de su utilización en pacientes con grados moderados de insuficiencia cardíaca y respiratoria, estando contraindicada en estadios avanzados. Su uso interfiere con la absorción de la vitamina B₁₂²⁸ y se ha asociado tradicionalmente con la aparición de casos de acidosis láctica.

No obstante, en revisiones recientes su implicación parece ser menor que la de otros grupos de fármacos²⁹. Fundamentalmente presenta efectos secundarios digestivos, que rara vez obligan a suspender el tratamiento y que pueden limitarse con la titulación progresiva de la dosis, tal y como se recomienda en el Consenso ADA 2009.

Recomendaciones de la ADA para el uso de metformina

1. Comenzar con una dosis baja de metformina: 500 mg/12-24h ó 850 mg/24h.
2. Después de 5-7 días, si se confirma una buena tolerancia digestiva, incrementar la dosis a 2 comp de 850 mg/día o 2 comp de 500 mg, 2 veces/día (desayuno y cena).
3. Si aparecen efectos secundarios gastrointestinales, volver a la dosis previa e intentar incrementar la dosis, de nuevo, más adelante.
4. La dosis máxima eficaz es de 1.000 mg/12h (con frecuencia 850 mg/12h). Hay modestos incrementos de efectividad a dosis de 2.500 mg/día, pero los efectos secundarios gastrointestinales pueden limitar su utilización.

En un porcentaje que puede oscilar del 5 al 20%, según las series, a pesar de la titulación correcta de la metformina, es necesario abandonar el tratamiento por intolerancia digestiva. En este caso, o si está contraindicado su uso, nos deberemos plantear una alternativa.

Alternativas a la metformina como tratamiento inicial

Las **sulfonilureas** de segunda generación fueron testadas en el estudio UKPDS², resolviéndose así las dudas que se habían planteado previamente en el ensayo UGDP³⁰ sobre el incremento de la mortalidad inducido por el tratamiento con tolbutamida. Demostraron ser seguras y eficaces en monoterapia, constituyendo la primera alternativa a la metformina en caso de intolerancia o contraindicación de ésta.

Son medicamentos eficaces (descensos de HbA1c = 1-2%), que suelen producir un aumento claro de la incidencia de hipoglucemias y que presentan el inconveniente de asociarse a un progresivo deterioro de la secreción de la célula beta. Este hecho provoca el fallo secundario del tratamiento en un periodo limitado de tiempo y condiciona un aumento de peso.

En el caso de la clorpropamida, el riesgo de hipoglucemia aumenta por su larga vida media y se asocia a hiponatremia. Con posterioridad, se ha testado el tratamiento con glibenclamida frente a sulfonilureas más recientes (glimepirida), con el hallazgo de que la primera podría alterar la adaptación del miocardio a situaciones de isquemia³¹, por lo que parecía más recomendable la utiliza-

El tratamiento inicial en pacientes con HbA1c cercanos a la normalidad debe ser la dieta y el ejercicio.

ción de la glimepirida, que además permite su utilización en una toma diaria.

En el estudio ADVANCE se ha testado la utilización de glicazida de liberación prolongada, que comparte con la anterior la utilización en una toma diaria, demostrando un buen perfil de seguridad, especialmente en lo que se refiere a la baja incidencia de hipoglucemias apreciadas.

Es necesario titular progresivamente la dosis de los secretagogos, sobre todo en pacientes en estadios precoces, cercanos a la normoglucemia, por el elevado riesgo de inducir hipoglucemias.

La **repaglinida** comparte algunas de las características de las sulfonilureas. Se liga a un dominio distinto del receptor de sulfonilureas, adyacente a los canales de potasio, pero comparte la inducción del fallo secundario de aquéllas (con un mecanismo cruzado), por lo que el cambio de tratamiento no consigue una mayor respuesta de la célula beta. Por su vida media, debe administrarse antes de cada comida principal y parece que se asocia a un porcentaje similar de hipoglucemias que las sulfonilureas, aunque quizá menos severas en ancianos³². Provoca también aumento de peso, pero tiene la ventaja añadida de poder utilizarse en casos de insuficiencia renal moderada, por su eliminación fundamentalmente biliar. Su actividad puede intensificarse por el uso concomitante de fibratos, por lo que no se recomienda esta asociación.

En el caso en que la resistencia insulínica sea el problema esencial del tratamiento, la alternativa lógica a la metformina sería la utilización de glitazonas (rosiglitazona y pioglitazona), siempre y cuando no nos planteemos la insulinización precoz. Son fármacos similares, con alguna posible diferencia todavía por confirmar. Consiguen una eficacia parecida a la metformina en cuanto al descenso de HbA1c, con un lapso de tiempo hasta conseguir la máxima eficacia aproximadamente de 3 meses. El riesgo de hipoglucemia es bajo

El fármaco de elección es la metformina; si esto no basta, asociar sulfonilureas o insulina.

y tienen la limitación de poder desencadenar una insuficiencia cardiaca o empeorarla, incrementar la incidencia de fracturas óseas, aumentar el peso y producir edemas.

Hay controversia sobre su eficacia en cuanto a la prevención cardiovascular, tal como expusimos en un número previo de nuestro boletín³³. Presentan la ventaja de retrasar la necesidad de iniciar el tratamiento insulínico más que otros fármacos^{34,35}. Tras la publicación del metanálisis de Nissen³⁶, la seguridad cardiovascular de la rosiglitazona ha quedado en entredicho y algún consenso, como el de la ADA 2009, ha llegado a recomendar no utilizarla. Recientemente se ha publicado el estudio RECORD³⁷ en el que en el grupo tratado con rosiglitazona se observa un incremento en la incidencia de insuficiencia cardiaca y en las fracturas óseas, sin incrementar la morbimortalidad cardiovascular. Hoy en día la evidencia no es definitiva, por lo que lo sería razonable limitar la indicación de estos fármacos a grupos de pacientes que claramente puedan beneficiarse de su utilización, es decir, en estadios precoces de la enfermedad con resistencia insulínica severa cuando no se pueda utilizar la metformina. Las glitazonas están contraindicadas en pacientes con insuficiencia cardiaca y la rosiglitazona también en el síndrome coronario agudo.

Por último, podemos contar con fármacos administrados en monoterapia que disminuyen la absorción intestinal de glucosa. Son los inhibidores de disacaridasas y los principios activos principales son la acarbosa y el miglitol. Tienen menos po-

Las glitazonas producen un incremento de la incidencia de insuficiencia cardiaca y fracturas óseas.

tencia que los tratamientos previos, con descensos de HbA1c del 0,5-1% y su tolerancia digestiva es mala, lo que condiciona una cantidad importante de abandonos. En el estudio STOP-NIDDM³⁸, en pacientes con intolerancia a la glucosa, se apreciaba una posible utilidad en prevención cardiovascular, si bien por el diseño y número de abandonos, estos resultados deberían considerarse como preliminares y requerirían su confirmación en trabajos ulteriores.

Recientemente se ha aprobado la indicación de sitagliptina en monoterapia en caso de que la metformina esté contraindicada o si el paciente presenta intolerancia a la misma. Los fármacos basados en el sistema de las incretinas teóricamente podrían ser una buena alternativa pero todavía debemos esperar. Nos referiremos a ellos en el apartado de "tratamiento combinado".

La **insulinización precoz** puede ser una buena alternativa para mantener la reserva insulínica pancreática, sobre todo en pacientes con claras limitaciones para el tratamiento oral. Estos pacientes se podrían beneficiar de la adición de metformina, ya que contribuye a una menor ganancia de peso, reduce las necesidades de insulina e, incluso, podría disminuir las complicaciones macrovasculares³⁹.

Las revisiones sistemáticas en las que se han evaluado los diferentes tratamientos no han llegado a datos muy concluyentes sobre las diferencias en mortalidad y morbilidad cardiovascular, fundamentalmente por la escasez de ensayos que estudien estos aspectos. En su lugar, se centran más en objetivos intermedios, tales como el control metabólico, y hay muy pocos datos que hagan referencia a combinaciones de fármacos.

Así, parece que el control metabólico conseguido con metformina, sulfonilureas de segunda generación y tiazolidinodionas es superponible, con descensos de HbA1c próximos al 1%. La repaglinida cuenta con menos estudios que los fármacos anteriores. Las evidencias sobre el distinto control de los factores de riesgo vascular son de rango moderado o bajo. Hay claras pruebas de que las tiazolidinodionas, sulfonilureas de segunda generación y su combinación con metformina, incrementan el peso corporal de 1 a 5 Kg, comparado con metformina en monoterapia. En cuanto a la presencia de hipoglucemias, son más frecuentes con las sulfonilureas, sobre todo con la glibenclamida (riesgo absoluto superior en un 2% frente a otras sulfonilureas de segunda generación), por lo que en algunos consensos desaconsejan su utilización frente a otras sulfonilureas más seguras⁴⁰.

¿Cuándo debemos asociar otro tratamiento al inicial con metformina? y ¿cuáles son las asociaciones más indicadas?

En este apartado las evidencias son muy escasas y las siguientes afirmaciones proceden, en buena parte, de principios teóricos clínicos. La guía ADA¹⁷ 2009 establece 2 posibles opciones de intensificación del tratamiento:

- Combinación de fármacos con una mayor experiencia, menor coste y más avalados por estudios científicos.
- Opciones que no están tan validadas.

OPCIONES MEJOR VALIDADAS

En el primer escalón se establecen dos opciones de tratamiento:

Asociación con sulfonilureas. Con mucho es la más utilizada. Es eficaz, con descensos de HbA1c equivalentes a la suma de cada uno por separado y el precio es barato. Debería plantearse en pacientes con hiperglucemia postprandial en monoterapia. Lógicamente, con la asociación se incrementa el riesgo de hipoglucemia, aspecto muy importante a tener en cuenta al ajustar la dosis de la sulfonilurea. No obstante, a pesar del tiempo transcurrido, todavía quedan algunas dudas sobre su seguridad. En algún subgrupo de pacientes del estudio UKPDS se apreció un incremento

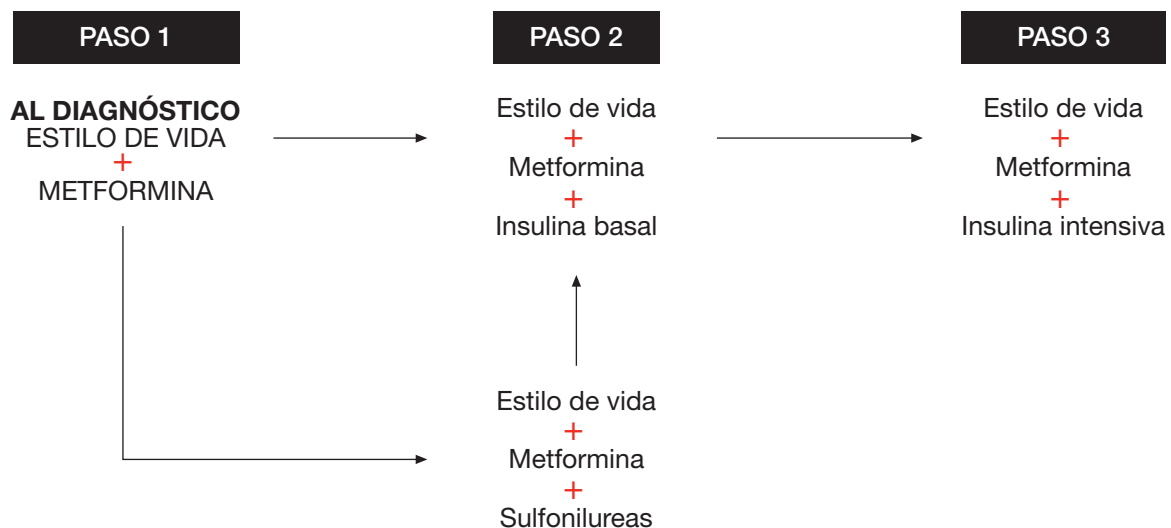
de mortalidad y, en recientes metanálisis, sigue cuestionándose su seguridad⁴¹. El comportamiento de las glinidas parece ser muy similar al de las sulfonilureas, con las salvedades que hemos comentado en monoterapia.

Asociación de insulina basal (intermedia o análogo de acción prolongada) con metformina. Es una buena opción terapéutica, ya que la asociación puede limitar el incremento de peso de la insulinoterapia, se preconiza que el deterioro de la secreción de la célula beta es menor y puede ser la única opción si el problema del paciente lo constituye la resistencia insulínica y no es un buen candidato a asociar glitazonas. Los pacientes que más podrían beneficiarse son los que mantienen una glucemia basal elevada con buen control de las postprandiales (ver BIT sobre insulinoterapia⁴²).

En caso de no conseguir el objetivo de control con la asociación de metformina + secretagogo, podría añadirse una insulina basal (intermedia o análogo de acción prolongada). De la misma manera, en caso de mal control con la asociación de metformina + insulina, podría añadirse un secretagogo. De nuevo hay pocas evidencias sobre los efectos de estos tratamientos a largo plazo.

En caso de fracasar las pautas previas, se recomienda la insulinoterapia intensiva, asociada a metformina. Existen varias posibilidades de insulinización (insulina premezclada, pauta bolo-basal, etc.), ya comentadas previamente, por lo que no vamos a incidir de nuevo en ellas.

Figura 2. Algoritmo de consenso para el inicio y ajuste del tratamiento según la ADA-EASD, 2009. Tratamiento bien validado.



OPCIONES MENOS VALIDADAS

En este grupo se incluyen opciones que requieren más tiempo de investigación. El motivo de considerar el tratamiento como “menos validado” es que se trata de fármacos nuevos sobre los que todavía hay bastantes lagunas de información, tanto sobre su uso en monoterapia como en combinación con uno ó dos antidiabéticos más.

Este capítulo es el que más nos inclina a afirmar que el tratamiento de la diabetes tipo 2 sigue con la solución pendiente.

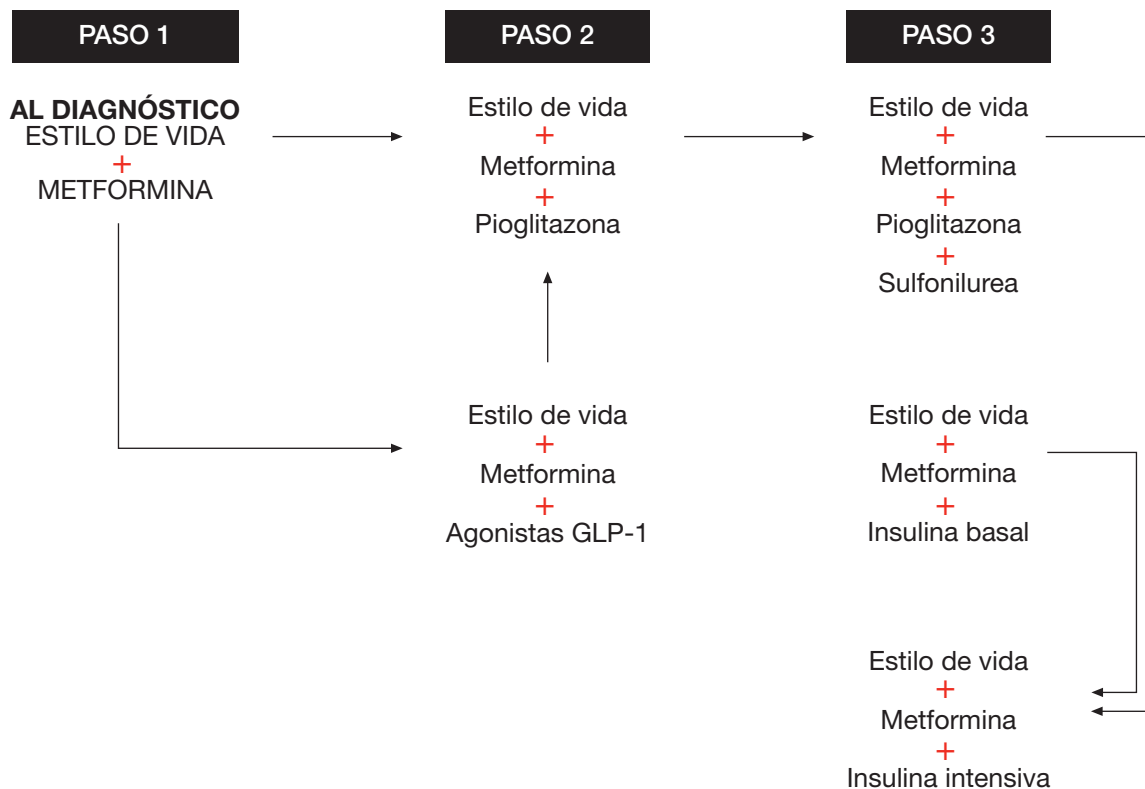
Asociación metformina + pioglitazona. Es una asociación lógica para pacientes en los que el problema fundamental sea la resistencia insulínica y que no requieran un control rápido de la glucemia, ya que el efecto pleno de la glitazona lo apreciaremos en 9-12 semanas. En el consenso se inclinan claramente por la utilización de pioglitazona, ya que desde que el metanálisis de Nis-

sen³⁵ pusiera en duda la seguridad cardiovascular de la rosiglitazona y, a pesar de otras evidencias en contra, no recomiendan su utilización hasta que los trabajos en marcha definan claramente su papel, perfil del paciente idóneo y seguridad. La asociación plantea los mismos problemas de ambos fármacos por separado, por lo que será imprescindible el seguimiento estrecho del paciente, especialmente en lo que se refiere a la tolerancia digestiva, función cardíaca, aparición de edemas, fracturas óseas, anemia, etc.

En caso de fracaso de esta pauta se plantean dos posibilidades: asociar un secretagogo, lo que podría llevarse a cabo si la tolerancia y eficacia de la combinación ha sido buena y se nos plantea el problema del control de las glucemias postprandiales. En caso de mala tolerancia o mal control de la glucemia basal, lo más recomendable sería suspender el tratamiento con pioglitazona y pausar la combinación de metformina + insulina basal, con su posible asociación a un secretagogo.

Figura 3. Algoritmo de consenso para el inicio y ajuste del tratamiento según la ADA-EASD, 2009.

Tratamiento menos validado.



Tratamientos basados en el sistema de las incretinas. Las incretinas GIP y GLP-1 son hormonas gastrointestinales segregadas en el periodo postprandial, que inducen la secreción de insulina por las células beta y el frenado de la secreción de glucagón por las células alfa de los islotes pancreáticos, sobre todo el GLP-1. Tienen un importante papel fisiológico en el control glucémico tras las comidas, por lo que se han postulado como una alternativa potencial en el tratamiento de la diabetes tipo 2, dentro del grupo de los secretagogos⁴³.

La corta vida media de estos péptidos limitaba su utilidad terapéutica, por lo que ha sido necesario elaborar análogos con vida media prolongada (actualmente en el mercado la exenatida) o frenar la enzima responsable de su metabolización, la dipeptil-peptidasa 4 (DPP-4). Los fármacos disponibles de este último grupo son la sitagliptina y la vildagliptina. Según la fecha de comercialización, los algoritmos contemplan la utilización de unos u otros: en USA los análogos de GLP-1 y, en Canadá y Europa, los inhibidores de la DPP-4.

Análogos de GLP-1

En España se ha comercializado la exenatida para administración parenteral antes de desayuno y cena. Reduce fundamentalmente la glucemia postprandial, reduciendo la HbA1c un 0,5-1%, con indicación para su uso asociado a metformina y/o sulfonilureas. Presenta un riesgo muy bajo de hipoglucemias, salvo en asociación con sulfonilureas, y ha demostrado ser muy eficaz en la pérdida de peso. Por ello, sería el tratamiento idóneo en aquellos pacientes en los que el objetivo prioritario sea la pérdida de peso. Como limitaciones, presenta con frecuencia del 30-40% efectos secundarios gastrointestinales, en forma de náuseas y vómitos, que en algunos casos pueden controlarse con la titulación progresiva de la dosis recomendada. Se han descrito casos de pancreatitis⁴⁴ (1 caso / 2.000 pacientes-año), pero que obliga a que el paciente conozca antes de su utilización la clínica de la pancreatitis, de modo que pueda realizarse un diagnóstico y tratamiento precoz. Su corto tiempo de comercialización condiciona que desconozcamos algunos aspectos como su seguridad a medio y largo plazo, papel sobre la supervivencia del islote pancreático, así como su papel en monoterapia o asociación con insulina, por lo que no tiene esta indicación. El perfil de paciente al que iría dirigido es el diabético con una obesidad importante (IMC > 30 kg/m²), no controlado con metformina o metformina + sulfonilureas.

Hay muchas lagunas de información sobre los análogos de GLP-1 y los inhibidores de la DPP-4.

Inhibidores de la DPP-4

El primer fármaco comercializado en nuestro país fue la sitagliptina y, más recientemente, la vildagliptina. Ambos se administran por vía oral y su utilización ha sido aprobada en combinación con metformina, tiazolidinodionas o sulfonilureas. Tampoco tienen, de momento, indicación en asociación con insulina. La eficacia en cuanto al control de la glucemia postprandial ha sido comparable a sulfonilureas, con bajo riesgo de hipoglucemias, salvo en asociación con sulfonilureas. Como efectos secundarios, presentan menos intolerancia digestiva que los análogos, pero son menos eficaces sobre el peso, que en principio no se modifica o disminuye ligeramente. Hay alguna diferencia entre ambos fármacos, como que la sitagliptina se administra en una sola toma y la vildagliptina en dos y, lo que es más importante, que esta última requiere controles iniciales de los niveles de transaminasas por problemas de hepatotoxicidad. No existen estudios comparativos entre ambas. La inhibición de la DPP-4, enzima ubicua con múltiples sustratos (hormonas, mediadores inmunes, etc.), supone un área de preocupación. El estudio sobre la seguridad de la sitagliptina realizado en el laboratorio propietario del fármaco valorando los trabajos publicados en los tres últimos años, la mayor parte a corto plazo, ha demostrado que es segura, pero no disponemos de estudios a más largo plazo⁴⁵. El paciente candidato sería aquel con mal control glucémico postprandial, en el que pretendemos que no suba de peso y que la posible aparición de hipoglucemias fuera el factor limitante esencial.

Tanto los análogos de GLP-1 como los inhibidores de DPP-4 reúnen características teóricas atractivas para el tratamiento de la diabetes tipo 2, con un aceptable perfil de eficacia-seguridad a corto plazo, pero todavía existen muchas incógnitas acerca de su seguridad a largo plazo y de la eficacia en la disminución de complicaciones macro y microvasculares, de la mortalidad^{46,47}. Por todo ello, es necesaria una correcta selección de los pacientes idóneos y su seguimiento

Tabla 3. Control glucémico en pacientes diabéticos tipo 2.

	MEDIA	DESV EST	PERCENTIL 25	PERCENTIL 50	PERCENTIL 75
DM 2 con HbA1c > 8	11,3	5,5	7,5	11,0	14,8
DM 2 con HbA1c < 7	33,3	13,2	24,3	33,3	42,6
Sin determinación de HbA1c	44,2	19,6	30,0	41,2	55,2
Sin antidiabéticos	21,1	9,7	14,0	19,0	26,3

En resumen, hemos analizado las pautas de tratamiento de la diabetes tipo 2 recomendadas en la actualidad, más basadas en la experiencia clínica y en estudios observacionales que en evidencias sólidas, sobre todo en lo que se refiere a tratamientos combinados y nuevos fármacos. Queda pendiente de resolver el grado de control metabólico idóneo para disminuir intensamente la aparición de complicaciones micro y macroangiopáticas, así como los fármacos y combinaciones más adecuados en cada momento evolutivo. Algunos trabajos bien diseñados, como el STENO 2^{13,14}, nos plantean que, en pacientes diabéticos tipo 2 con alto riesgo vascular, el control glucémico puede ser una condición necesaria pero no suficiente y que es mucho más eficaz el abordaje multifactorial. Ello no se contrapone con las diversas evidencias del efecto *memoria* de la hiperglucemia sobre la aparición de complicaciones y la necesidad de un buen control desde estadios tempranos de la evolución de la enfermedad.

Situación en Navarra

Al obtenerse los datos del control de la glucemia en los cupos de atención primaria, se observa que hay un porcentaje importante de pacientes con diabetes tipo 2 (media = 44%) en los que en la historia clínica informatizada (OMI) no consta que se les haya realizado una determinación de glucohemoglobina (HbA1c) en el último año (1 de abril de 2008 al 31 de marzo de 2009). El porcentaje de pacientes con cifras de HbA1c > 8% en la última

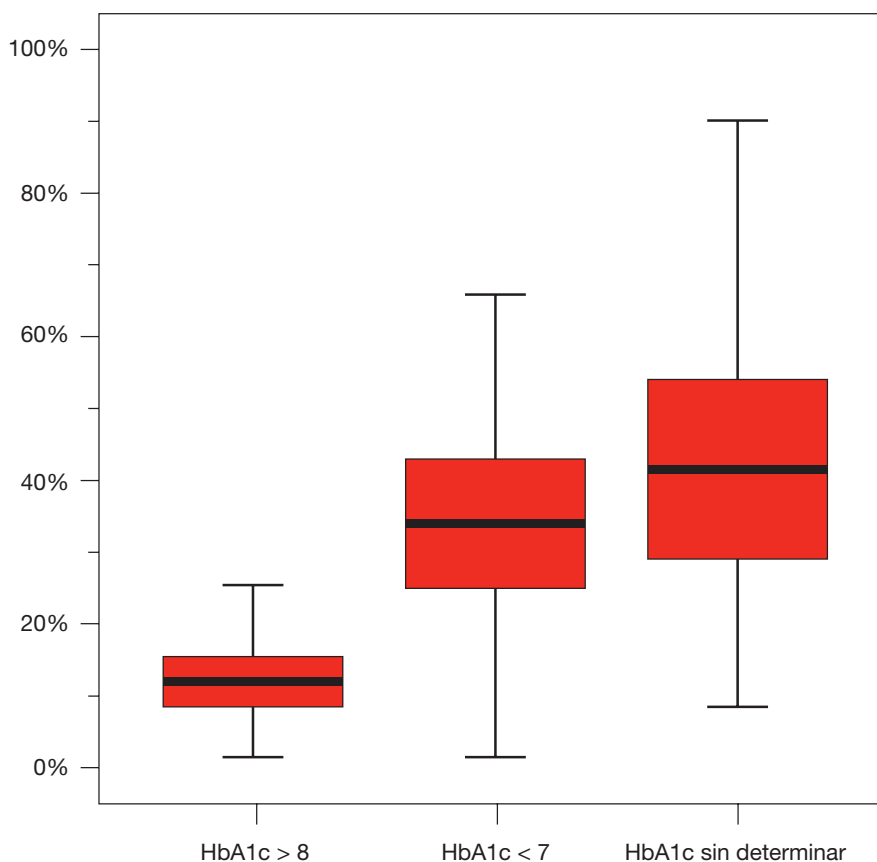
Tabla 4. Proporción de pacientes en tratamiento con distintos antidiabéticos*.

	% PACIENTES
Metformina	75,0%
Sulfonilureas	40,4%
Repaglinidas	12,0%
Inhibidores alfa glucosidasa	6,0%
Glitazonas	4,8%
Inhibidores de la DPP-4	5,3%
Exenatida	0,1%

(*) Un paciente puede estar en tratamiento con más de un ADO.

determinación fue bajo (media 11%). En un tercio de los pacientes de cada cupo, la última determinación fue menor del 7% (tabla 3 y figura 4).

Aproximadamente una quinta parte de los diabéticos tipo 2 no han requerido tratamiento farmacológico en el último año (tabla 3). De los datos obtenidos de la facturación mecánica de las recetas (datos de enero a marzo de 2009), se puede deducir que el 66% de los pacientes con tratamiento con antidiabéticos orales (ADO) están en monoterapia, que el 28% están en biterapia y que el 6% llevan más de dos ADO. La utilización de los ADO se ajusta mucho a las recomendaciones. El 75% de los pacientes con ADO recogieron, al menos, un envase de metformina y en el 44% hicieron lo propio con una sulfonilurea (ver tabla 4). El 17% de los pacientes con ADO estaban en tratamiento concomitante con insulinas.

Figura 4. Proporción de pacientes según distintos niveles de HbA1c.

Conclusiones

Los consensos sobre el tratamiento de la diabetes han racionalizado la utilización de los distintos fármacos, pero todavía estamos lejos de la solución definitiva.

La dieta, el ejercicio y un escalonamiento adecuado de los fármacos clásicos (metformina, sulfonilureas e insulinas) suponen la piedra angular del tratamiento para una amplia mayoría de pacientes diabéticos tipo 2.

No siempre el control estricto es el más beneficioso para el paciente.

Los nuevos tratamientos presentan mecanismos de acción y características farmacológicas atractivas, pero todavía quedan muchas preguntas por responder en cuanto a su eficacia en la reducción de la morbimortalidad, seguridad y su empleo asociado a otros antidiabéticos.

Bibliografía

1. U.K. Prospective Diabetes Study VIII. Study design, Progress and Performance. *Diabetologia* 1991;34:877-890.
2. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
3. Havas S. The ACCORD trial and control of blood glucose level in type 2 diabetes mellitus. Time to challenge conventional wisdom. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169:150-154.
4. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
5. The Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC). Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N.Eng.J.Med* 2005;353:2643-2653.
6. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati F. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern. Med* 2004;141:421-431.
7. Holman R, Paul SK, Bethel MA, Matews DR and Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-1589.
8. Holman R, Paul SK, Bethel MA, Neil HAW and Matews DR. 10-year follow-up alter Tight Control of Blood Pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1577-1589.
9. The ADVANCE collaborative group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572.
10. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-139.
11. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
12. Ceriello A, Ihnat MA and Thorpe JS. The "Metabolic Memory": Is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:410-415.
13. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-393.
14. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH and Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality and in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-591.
15. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwaqnia P, Gale EAM, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE and VADT diabetes trials. A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009;32:187-192.
16. Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K y Deswal A. Relationship of haemoglobin A1c and mortality in heart failure patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:422-428.
17. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferranini E, Holman RR, Sherwin R and Zinman B. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193-203.
18. NICE clinical guide 66 type 2 diabetes. National Institute for Health and Clinical Excellence 2008. Disponible en: http://www.diabetes.nhs.uk/downloads/NICE_and_Diabetes.pdf
19. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can.J Diabetes* 2008;32(suppl. 1):S1-S201.
20. Jellinger PS, Davidson JA, Blonde L, Grunberger G, Handelsman Y, Hellman R, Lebovitz H, Levy P, Roberts VL. ACE/AACE Diabetes Road Map Task Force (2008). Disponible en: <http://www.aace.com/pub/roadmap/>
21. International Diabetes Federation. Global Gyded-line for type 2 diabetes 2005. Disponible en: <http://www.idf.org/home/index.cfm?node=1457>
22. Guía de práctica clínica sobre Diabetes tipo 2. Guías de práctica clínica. Ministerio de Sanidad y Consumo 2008. Disponible en: <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/diabetes.htm>
23. Algoritmo del tratamiento de la diabetes tipo 2. GEDAPS 2008. Disponible en: <http://www.redgedaps.org/images/recmateriales/algoritmos/algoritmo%20tratamiento%20DM2%20Gedaps%202008.pdf>.
24. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-1197.
25. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up Report on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-3167.
26. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2009. *Diabetes Care* 2009; 32(suppl. 1):S13-S61.
27. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-865.

28. Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, Ma KK, Chow KM. Risk factors of vitamin B12 deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med* 2006;166:1975-1979.
29. Bodmer M, Meier Ch, Krähenbühl S, Jick SS and Meier ChR. Metformin, Sulfonylureas, or Other Antidiabetes Drugs and the Risk of Lactic Acidosis or Hypoglycemia. A nested case-control analysis *Diabetes Care* 2008;31:2086-2091.
30. Meinert CL, Knatterud GI, Prout TE, Klimt CR. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patient with adult-onset diabetes. II mortality results. *Diabetes* 1970;19:Suppl:789-830.
31. Lee TM, Chou TF. Impairment of myocardial protection in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:528-30.
32. Papa G, Fedele V, Rizzo MR, Fioravanti M, Leotta C, Solerte SB. Safety of type 2 diabetes treatment with repaglinide compared with glibenclamide in elderly people: A randomized, open-label, two-period, cross-over trial. *Diabetes Care* 2006;29:1918-1920.
33. J. Gorricho, J.Lafita y M. Moreno. Rosiglitazona y Pioglitazona: una aproximación crítica de los estudios PROACTIVE y DREAM. *Boletín de información terapéutica de Navarra* 2007;15:15-23.
34. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, et al, on behalf of the PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 Diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1279-1289.
35. Kahn SE, Haffner SM, Heise WH, Herman, R. et al for the ADOPT Study Group. Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-2443.
36. Nissen SE and Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-2471.
37. Home PD, Pocock JS, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial *Lancet* 2009; 373:2125-2135
38. Chiasson JL, Gomis R, Hanefeld M, Josse MG, Karasik A, Laakso M. The STOP-NIDDM trial. An international study on the efficacy of an alfa-glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data. *Diabetes Care* 1998;21:1720-1725.
39. Kooy A, De Jager J, Lehert P, Bets D et al. Long-term Effects of Metformin on Metabolism and Microvascular and Macrovascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med* 2009;169(6):616-625.
40. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh H-Ch, Marinopoulos S, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern.Med.* 2007;147:386-399.
41. Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, and Fonseca VA. Is the Combination of Sulfonylureas and Metformin Associated With an Increased Risk of Cardiovascular Disease or All-Cause Mortality? A meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2008; 31:1672-1678.
42. M.J. Ariz, J. Lafita. Tratamiento insulínico en la Diabetes tipo 2. *BIT de Navarra* 2007;15:49-61.
43. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide 1 receptor agonist and dipeptidyl peptidase-IV inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368:1696-1705.
44. Exenatide (Byetta): risk of acute pancreatitis. *Drug Saf Update* 2009;2(8):6-7.
45. Williams-Herman D, Round E, Swern A, Musser B, Davies MJ, Stein PP et al. Safety and tolerability of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: a pooled analysis. *BMC Endocrine Disorders* 2008;8:14.
46. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) para la diabetes mellitus tipo 2 (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.
47. Diogène Fadini E y Rodríguez Cumplido D. ¿Qué pasa con los nuevos fármacos para la diabetes mellitus? *Aten Primaria* 2009;41:238-239.



Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea



ISSN

1138-1043

DEPÓSITO LEGAL

NA-1263/1997

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea

Plaza de la Paz, s/n

31002 Pamplona

T 848429047

F 848429010

E-mail

farmacia.atprimaria@cfnavarra.es

COMITÉ DE REDACCIÓN

Presidenta

Cristina Ibarrola Guillén

Vocales

Cristina Agudo Pascual

M^a José Ariz Arnedo

Jesús Berjón Reyero

Jesús Arteaga Coloma

Idoia Gaminde Inda

Maite Hermoso de Mendoza

Rodolfo Montoya Barquet

Javier Gorricho Mendivil

Javier Elizondo Armendáriz

Javier Lafita Tejedor

Coordinador

Juan Erviti López

WEB

<http://www.cfnavarra.es/WebGN/SOU/publicac/BJ/sumario.htm>