

S U M A R I O



REVISIÓN

Dislipemia diabética. Evaluación y perspectivas terapéuticas
V. Ruiz-Ezquide, A. Pères (pág. 61)

COMBO. Actualización 2004. Criterios y pautas de terapia combinada en la diabetes tipo 2
Documento revistado por la SED y por el Grupo de Diabetes de la SEMFYC (pág. 77)

ORIGINALES

Prevalencia de ceguera en una población diabética y una población control del centro de salud de Torrejoncillo (Cáceres). Estudio epidemiológico comparativo
E. Santos Buesos, A. Macarro Merino, C. Fernández Pérez, J. Fernández-Vigo López (pág. 113)

Factores de riesgo de la Diabetes mellitus tipo 2 en población mayor de 35 años
G. Gonzalez Campbell, S. Amaro Mendez, H. Guancho Garcell, F. Gutierrez García, C. Martinez Quesada (pág. 119)

Silent peripheral vascular disease is prevalent in people with diabetic neuropathy
A.L. Calle-Pascual, L. Romero, A. Durán, J.A. Díaz, H. Manrique, A. Charro (pág. 123)

Avances en Diabetología

ÓRGANO DE EXPRESIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

Vol. 20 Núm. 2

Abril-Junio 2004

EDITOR JEFE

Eduardo Faure Nogueras, Zaragoza

COMITÉ EDITORIAL

Federico Casimiro-Soriger Escofet, Málaga
Sonia Gaztambide Alonso, Madrid

Ramón Gomis de Bárbara, Barcelona
Wilfredo Ricart Engel, Gerona

Bernat Soria Escoms, Alicante
Isabel Valverde Alonso, Madrid

COMITÉ ASESOR

Jaime Antona, Madrid
Pablo Aschner Montoya, Bogotá
José J. Barbosa, Minneapolis
Michael Berger, Düsseldorf
Enrique Blázquez Fernández, Madrid
José Cabezas, Santiago de Compostela
Rolando H. Calderón, Lima
Consuelo Calle, Madrid
José Caro, Greenville
Hermenegildo de la Calle, Madrid
Alberto de Leiva, Barcelona

Francisco Díaz Cadórniga, Oviedo
Santiago Durán, Sevilla
Arturo Fernández Cruz, Madrid
Julio Freijanes, Santander
Frederic Goetz, Minneapolis
Ira D. Goldfine, San Francisco
Ricardo Güel, La Habana
Juan José Gagliardino, La Plata
José Luis Herrera Pombo, Madrid
Pierre J. Lefebvre, Lieja
José Luis Medina, Oporto

José Moreiro, Palma de Mallorca
Ingrid Mühlhauser, Düsseldorf
Luciano Muñoz Barragán, Salamanca
Neus Potau, Barcelona
José María Pou, Barcelona
José Luis Rodríguez-Miñón, Madrid
Enrique Rojas Hidalgo, Madrid
Maximino Ruiz, Buenos Aires
Manuel Serrano Ríos, Madrid
Isabel Valverde, Madrid
José Antonio Vázquez, Bilbao

JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

Presidente

Bernat Soria, Alicante

Vicepresidente 1º

Ricardo V. García-Mayor, Vigo

Vicepresidente 2º

Hermenegildo Calle, Madrid

Secretaria

Pilar Manzano, Madrid

Vicesecretario

Ignacio Conget, Barcelona

Tesorero

Dídac Mauricio, Badalona

Bibliotecario

Elías Delgado, Oviedo

Vocales

Francisco Javier Novoa, Las Palmas

Miguel Catalá, Valencia

Teresa Iglesias, La Coruña

José Ortego, Cádiz

Internet: <http://www.nhcg.es.com/sed>

ergon C/ Arboleda, 1
28220 Majadahonda (Madrid)
Tel. 91 636 29 30 - Fax 91 636 29 31
erg@ergon.es

Publicación trimestral
Depósito Legal: M-17915-1988
ISSN: 1134-3230

Copyright 2004
Sociedad Española de Diabetes
Ergon S.A.

Impreso en papel libre de ácido

Avances en Diabetología

ORGANO DE EXPRESION DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

Vol. 20 Núm. 2

Abril-Junio 2004

SUMARIO

REVISIÓN

- Dislipemia diabética. Evaluación y perspectivas terapéuticas
V. Ruiz-Ezquide, A. Pères 61
- COMBO. Actualización 2004. Criterios y pautas de terapia combinada en la diabetes tipo 2
Documento revistado por la SED y por el Grupo de Diabetes de la SEMFYC 77

ORIGINALES

- Prevalencia de ceguera en una población diabética y una población control del centro de salud de Torrejoncillo (Cáceres).
Estudio epidemiológico comparativo
E. Santos Buesos, A. Macarro Merino, C. Fernández Pérez, J. Fernández-Vigo López 113
- Factores de riesgo de la Diabetes mellitus tipo 2 en población mayor de 35 años
G. Gonzalez Campbell, S. Amaro Mendez, H. Guanche Garcell, F. Gutierrez García, C. Martinez Quesada 119
- Silent peripheral vascular disease is prevalent in people with diabetic neuropathy
A.L. Calle-Pascual, L. Romero, A. Durán, J.A. Díaz, H. Manrique, A. Charro 123

Dislipemia diabética. Evaluación y perspectivas terapéuticas

V. Ruiz-Esquide, A. Pérez

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. UAB. Barcelona

Correspondencia: Dr. Antonio Pérez, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Sant Antoni Maria Claret 167, 08025 Barcelona.

E-mail: aperez@hsp.santpau.es

Aceptado: enero 2004

En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la enfermedad cardiovascular constituye la complicación más prevalente, asociándose ésta además con una elevada morbi - mortalidad. Respecto a la población no diabética, la incidencia de la enfermedad cardiovascular en la diabetes es de 2 a 5 veces superior y el pronóstico después del evento es peor⁽¹⁾ y comparable al de los sujetos no diabéticos con enfermedad cardiovascular previa⁽²⁾. En el estudio de Haffner y cols.⁽³⁾ la morbi - mortalidad de los sujetos con diabetes sin enfermedad coronaria previa fue similar a la de los sujetos sin diabetes con enfermedad coronaria establecida, aunque Evans y cols.⁽⁴⁾ no confirmaron estos hallazgos en una población con características diferentes. Finalmente, el impacto de la reducción de los factores de riesgo cardiovascular parece tener igual o mayor repercusión que en los sujetos no diabéticos, y es comparable a la que se obtiene en la prevención secundaria (HSP)^(5, 6).

La dislipemia diabética es una entidad con unas características definidas y es uno de los principales factores de riesgo que contribuyen al aumento del riesgo cardiovascular en los sujetos con diabetes mellitus tipo 2. Por tanto, requiere una evaluación adecuada de sus diferentes componentes así como el tratamiento agresivo de los mismos, utilizando las diferentes medidas terapéuticas disponibles⁽⁷⁾.

DISLIPEMIA DIABÉTICA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Las alteraciones lipídicas que presentan los pacientes con diabetes tipo

2 incluyen alteraciones frecuentemente observadas en la población general, como el aumento de las concentraciones de colesterol total y el asociado a las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y alteraciones características de la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico como la hipertrigliceridemia moderada y la disminución del colesterol asociado a las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL). La prevalencia de la hipercolesterolemia es similar a la de la población general, mientras que la de la hipertrigliceridemia moderada y el c-HDL disminuido es 2 a 4 veces superior en la población diabética que en la no diabética^(8, 9). Aunque el c-LDL suele ser normal o estar levemente incrementado, frecuentemente existe un predominio de partículas LDL pequeñas y densas (fenotipo B de las LDL) y también un aumento del número de partículas aterogénicas (de densidad muy baja -VLDL-, intermedia -IDL y baja-LDL-), que se refleja en un aumento en las concentraciones de apolipoproteína B (apoB) (hiperapoB) y del colesterol no-HDL^(10, 11). Por tanto, la dislipemia diabética se define por la presencia de concentraciones de c-LDL «normales», la tríada aterogénica (hipertrigliceridemia moderada, c-HDL bajo y predominio de LDL pequeñas y densas) e hiperapoB.

En la actualidad existen evidencias, tanto epidemiológicas como de ensayos clínicos, sobre el papel de las alteraciones lipídicas en el desarrollo de la arteriosclerosis en los pacientes con diabetes. Aunque la prevalencia de hipercolesterolemia en la población con diabetes es similar a la que se encuentra en población no diabética⁽⁸⁾, el c-LDL es el más potente predictor

TABLA I RESULTADOS DE LOS PRINCIPALES ESTUDIOS RANDOMIZADOS Y CONTROLADOS QUE INCLUYEN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS (DM): CAMBIOS EN LOS CONSTITUYENTES LIPÍDICOS Y EN EL RIESGO CARDIOVASCULAR

| Estudio (Referencia) | N Total/DM | ↓ cLDL (%) | ↓ TG (%) | ↑ cHDL (%) | Objetivo principal | ↓ Riesgo (%) (DM/no DM) |
|-------------------------|---------------|---------------|-------------|---------------|----------------------------------|----------------------------|
| Estatinas | | | | | | |
| CARE ⁽²⁷⁾ | 4159/586 | 27 | 13 | 4 | IAM o Muerte coronaria | 13/26 |
| 4S ⁽²¹⁾ | 4444/202 | 36 | 11 | 7 | Mortalidad total IAM | 37,5/28 45/29,6 |
| AFCAPS ^{*(68)} | 6440/155 | 26,5 | 19,3 | 4,8 | IAM, angina, o muerte coronaria | 33/37 |
| PCABG ^{*(69)} | 1351/116 | 27,7 | 10 | 0 | Progresión angiográfica | 51/40 |
| LIPID ^{*(70)} | 8232/782 | 25 | 11 | 5 | IAM o muerte coronaria | 19/25 |
| HPS ^{*(6)} | 20536/3982 | 30 | 21 | 3 | Primer evento vascular | 26/24 |
| Fibratos | | | | | | |
| HHS ⁽¹⁶⁾ | 4081/135 | 11 | 27 | 6 | IAM o muerte coronaria | 67,6/57 |
| VA-HIT ^{*(15)} | 2531/633 | 0 | 31 | 6 | IAM o muerte coronaria | 24/24 |
| SENDCAP ⁽⁷¹⁾ | 164/164 | 9,6 | 32,5 | 6,4 | Grosor de íntima-media carotídea | no diferencias |
| DAIS ⁽²⁹⁾ | 384/384 | 7 | 28 | 7 | Progresión angiográfica | 40-42 |
| BIP ^{*(72)} | 3122/310 | - | 21 | 18 | IAM o muerte coronaria | -/7 |

**No existen datos sobre los cambios lipídicos en los pacientes con diabetes por separado.*

de enfermedad coronaria en los pacientes con diabetes, incluso a concentraciones inferiores a 3,36 mmol/L (130 mg/dL)⁽¹²⁾, seguido del c-HDL⁽¹³⁾. El papel de los triglicéridos como factor de riesgo coronario es controvertido, sin embargo, un reciente meta-análisis de 17 estudios prospectivos estima que, tras corregir por la concentración de c-HDL, por cada mmol/L (88,7 mg/dL) que aumenta la concentración de triglicéridos, existe un incremento del riesgo cardiovascular del 14% en hombres y del 37% en mujeres⁽¹⁴⁾. Por otro parte, los estudios de intervención en los que existe un descenso de los triglicéridos muestran una disminución del riesgo de eventos coronarios^(15, 16). También existen datos que sugieren que el predominio de las partículas de LDL pequeñas y densas aumen-

ta el riesgo de enfermedad coronaria, pero este fenotipo de distribución de las LDL suele acompañarse de otras alteraciones asociadas con riesgo cardiovascular, por lo que está por clarificar si constituye un factor de riesgo independiente⁽¹⁷⁾. Finalmente, los fenotipos de dislipemia con aumento de la apoB se acompaña de un riesgo cardiovascular equivalente al de los fenotipos con hipercolesterolemia⁽¹⁸⁾ y las concentraciones de apoB son el mejor predictor de progresión de arteriosclerosis coronaria en pacientes que reciben tratamiento hipolipemiente⁽¹⁹⁾. Por otra parte, los grandes ensayos clínicos con estatinas y fibratos que incluyen pacientes con diabetes (Tabla I) muestran que la eficacia de la corrección de las alteraciones lipídicas en los pacientes con diabetes tipo 2 es igual

o superior a la obtenida en la población general.

La reducción del c-LDL mediante el tratamiento con estatinas reduce la incidencia de infarto y la mortalidad en mayor medida en los pacientes con diabetes que en los sujetos sin diabetes, cuyo riesgo absoluto es mayor. En el estudio 4S, para prevenir un evento cardiovascular mayor, hubo que tratar con estatinas a 12 pacientes sin diabetes, pero sólo a 7 con diabetes⁽²⁰⁾ y en los estudios de Helsinki y 4S los sujetos con hipertrigliceridemia y razón c-LDL/c-HDL alta o c-HDL disminuido fueron los que alcanzaron mayores beneficios^(16, 21). Finalmente, en el estudio HSP, los beneficios obtenidos en la población con diabetes son comparables con la de los sujetos no diabéticos con enfermedad cardiovascular⁽⁵⁾.

Todos estos datos apoyan que el incremento absoluto del riesgo y el valor predictivo de las alteraciones lipídicas, así como los beneficios de su corrección son superiores en los pacientes con diabetes, posiblemente como consecuencia del mayor riesgo global de esta población.

EVALUACIÓN DE LA DISLIPEMIA DIABÉTICA

Inicialmente se deberá cuantificar los triglicéridos, c-HDL y c-LDL. Si la concentración de triglicéridos no excede 1,7 mmol/L (150 mg/dL), el cálculo de c-LDL mediante la fórmula de Friedewald (c-Total - c-HDL - c-VLDL calculado) (VLDL calculado = TG mg/dl /5 o TG mmol/l /2,17) será muy exacto y válido; en consecuencia, si no existe un c-LDL superior al objetivo deseable (2,59 mmol/L, 100 mg/dL) el paciente sólo debe ser objeto de controles sucesivos. Si la concentración de triglicéridos se sitúa entre 1,7 y 3,36 mmol/L (150-300 mg/dL), el cálculo de c-LDL mediante la fórmula de Friedewald es aún exacto, pero al exceder los triglicéridos la concentración de 1,7 mmol/L puede existir una abundancia anormal de partículas LDL pequeñas y densas que, al transportar menos colesterol que lo habitual, pueden no ser identificadas a través de aumentos de las concentraciones de c-LDL. En este contexto, la determinación de apoB y el cálculo de c-no HDL permitirá obtener una estimación del número de partículas aterogénicas circulantes^(22, 23); la ventaja del c-no HDL es que existen objetivos de concentración fijados

por el ATPIII del NCEP⁽²⁴⁾ para las diferentes situaciones observables en la clínica. Si se desea conocer si realmente existen partículas LDL pequeñas y densas puede recurrirse a los métodos de electroforesis en gradiente o a la ultracentrifugación; sin embargo, la concentración de triglicéridos y el cálculo de la razón c-LDL / apoB permitirán identificar más fácilmente la existencia de fenotipo B de partículas LDL con bastante exactitud⁽²⁵⁾. Finalmente, puede ocurrir que la concentración de triglicéridos exceda los 3,36 mmol/L (300 mg/dL), en estas condiciones la estimación del c-LDL mediante la fórmula de Friedewald es muy inexacta, justamente cuando es necesaria una estimación exacta del mismo para fijar la terapéutica en estos pacientes. En consecuencia, mientras no se validen completamente los métodos directos, homogéneos, para medir c-LDL y si no se dispone de la ultracentrifugación, debe recurrirse a otro tipo de medidas alternativas a c-LDL para la estratificación de riesgo y la fijación de objetivos terapéuticos. Las concentraciones de apoB y de c-no HDL son las magnitudes indicadas para este supuesto^(10, 22, 23).

DISLIPEMIA DIABÉTICA. OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

Sobre la base de la información disponible, el objetivo diagnóstico y terapéutico principal, tanto en pacientes con como sin diabetes, es el c-LDL^(24, 26). Además de disponer de medidas terapéuticas eficaces para la reducción del c-LDL, su utilidad está avalada por todo tipo de evidencias, incluidos múltiples

estudios de intervención^(21, 27) (Tabla I). Actualmente se acepta como objetivo el c-LDL <2,59 mmol/L (100 mg/dl) en base a que el riesgo coronario en los sujetos con diabetes es equiparable al de los pacientes en prevención secundaria^(3, 24, 26). No obstante, los resultados del estudio HPS⁽⁶⁾ y del Prospective Pravastatin Pooling Project en sujetos con diabetes⁽²⁸⁾, muestran que el beneficio está relacionado con la reducción absoluta del c-LDL, independientemente de las concentraciones iniciales. Los objetivos terapéuticos para el c-HDL y los triglicéridos, aun siendo alteraciones frecuentes y a pesar de que su tratamiento mejora el pronóstico de los pacientes^(15, 29), son más arbitrarios^(26, 30), están menos establecidos y son frecuentemente ignorados. A ello contribuye la variabilidad biológica de los triglicéridos, la dificultad en diferenciar los efectos del tratamiento sobre ellos de los efectos sobre otros parámetros lipídicos y, finalmente, la baja eficacia de las medidas disponibles para modificar las concentraciones de c-HDL y alcanzar los objetivos terapéuticos. Se consideran deseables niveles de c-HDL 1,16 y 1,42 mmol/L (>45 y 55 mg/dL) para hombres y mujeres, respectivamente⁽²⁶⁾. Si se tiene en cuenta que las concentraciones de triglicéridos superiores a 1,7 mmol/L (150 mg/dL) ya se acompañan de alteraciones lipoproteicas aterogénicas como el predominio de partículas LDL pequeñas y densas^(10, 31), que los niveles alcanzados en los ensayos clínicos con estatinas y fibratos están en torno a 1,47 y 0,90 mmol/L (130 y 80 mg/dL), respectivamente^(15, 21) y que la eficacia del tratamiento es superior en los pacientes con hipertrigliceridemia^(21, 32), parece razonable

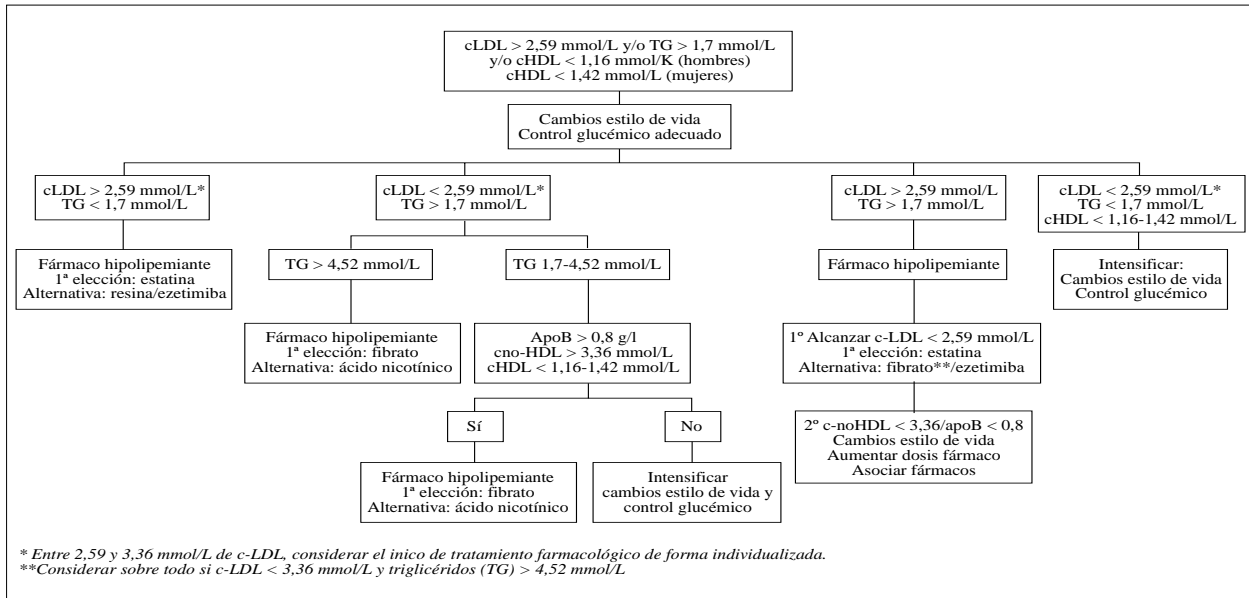


Figura 1. Selección del tratamiento en la dislipemia diabética según las alteraciones lipoproteicas existentes.

mantener las concentraciones de triglicéridos por debajo de 1,7 mmol/L (150 mg/dL), especialmente en pacientes de elevado riesgo cardiovascular^(24, 26, 30).

Teniendo en cuenta el alto riesgo cardiovascular de los pacientes con diabetes tipo 2, las características de la dislipemia diabética y las dificultades para establecer objetivos terapéuticos para triglicéridos y c-HDL, y los crecientes datos sobre la utilidad del c-no HDL y de la apoB, parece razonable utilizar estos parámetros como objetivos terapéuticos en los pacientes diabéticos con concentraciones de triglicéridos superiores a los deseables después de reducir el c-LDL hasta los objetivos propuestos (Fig. 1). Para el c-no HDL, el objetivo recomendado es el del c-LDL (según la categoría de riesgo) + 0,78 mmol/L (30 mg/dL), es decir 3,36 mmol/L (130 mg/dL) para pacientes con diabetes^(24, 30). Según datos de la población de Framingham, el equivalente a los 2,59 mmol/L (100 mg/dL)

del c-LDL sería aproximadamente 0,8 g/L para la apoB⁽³³⁾, pero hay que tener en cuenta que este punto de corte puede variar entre distintas poblaciones^(34, 35, 36), a pesar de la estandarización del método.

TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA DIABÉTICA

Los pacientes con diabetes tipo 2 requieren la reducción agresiva del riesgo cardiovascular. Dado que el incremento de este riesgo es multifactorial, la estrategia más eficaz es aquella que establece como objetivo la arteriosclerosis y no un factor de riesgo único⁽³⁷⁾. Por tanto, el tratamiento de la dislipemia diabética debe abordarse en este contexto.

Teniendo en cuenta las características de la dislipemia diabética, su relación con otras alteraciones presentes en el paciente con diabetes tipo 2 y el efec-

to de las diferentes medidas terapéuticas sobre las alteraciones asociadas, el esquema de tratamiento más adecuado es la aplicación escalonada de los distintos tratamientos, empezando por los de mayor espectro de acción sobre varios factores de riesgo y continuando con los de efecto más específico sobre las alteraciones lipídicas. El primer escalón incluye las medidas higiénico-dietéticas, seguidas de la optimización del control glucémico con otras medidas y, finalmente, la utilización de fármacos hipolipemiantes. La puesta en práctica de las diferentes medidas terapéuticas debe ser aditiva, ya que todas son efectivas y complementarias (Tabla II). Conviene remarcar que los fármacos deben acompañarse de cambios en el estilo de vida, que permiten reducir el número de pacientes que requieren tratamiento farmacológico, conseguir más objetivos con dosis más bajas del mismo y obtener efectos no alcanzables con fármacos.

TABLA I TRATAMIENTO CON FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES : CARACTERÍSTICAS, EFICACIA Y EFECTOS ADVERSOS

| Evidencia | Fármaco | Tipo y dosis lípidos ⁽³⁾ | Efectes sobre los | Efectos adversos | Contraindicaciones |
|-----------|----------------------------------|--|--|---|---|
| A | Estatinas | Lovastatina 20- 80 mg/d Pravastatina 20-40 mg/d Simvastatina 10-80 mg/d Fluvastatina 20-80 mg/d Atorvastatina 10-80 mg/d | c-LDL ↓ 18-55% c-HDL ↑ 5-15% TG ↓ 7-30% | Miopatía, ↑ enzimas hepáticos | Enfermedad hepática activa o crónica Uso concomitante de fármacos ⁽¹⁾ (relativa) |
| A | Fibratos | Gemfibrozilo 900-1200 mg/d Fenofibrato 200 mg/d Bezafibrato 400-600 mg/d | c-LDL ↓ 5-20% ⁽²⁾ c-HDL ↑ 5-20% TG ↓ 20-50% | Dispepsia Litiasis biliar Miopatía | Enfermedad renal y hepática graves |
| A | Resinas | Colestiramina 4-16 g/d Colestipol 5-30 g/d | c-LDL ↓ 15-30% c-HDL ↓ = ↑ TG = ↑ | Gastrointestinales Estreñimiento ↓ absorción de otros fármacos | Disbetalipoproteïnemia TG > 4,52 mmol/L TG > 2,26 mmol/L (relativa) |
| A | Ácido nicotínico | Ácido Nicotínico 1-2 g/d Acipimox | c-LDL ↓ 15% c-HDL ↑ 10-20% TG ↓ 20-40% | Vasodilatación cutánea Sofocos Cefalea Hiperglucemia | Enfermedad hepática Úlcera péptica Diabetes |
| | Ezetimiba | Ezetimiba 10 mg/d | c-LDL ↓ 18% c-HDL ↑ 1- 3,5% TG ↓ 0-10% | | No descritas |
| | Estatinas y Ezetimiba | Estatinas diferentes dosis Ezetimiba 10 mg/d | c-LDL ↓ 34-61% c- HDL ↑ 7-11% TG ↓ 20-40% | Similares a las estatinas en monoterapia | Las de las estatinas |
| C | Estatinas y Fibratos | Diferentes combinaciones Y dosis | cLDL ↓↓ c-HDL ↑ TG ↓↓ | Mayor riesgo que la monoterapia, especialmente la miopatía | Las de cada fármaco |

⁽¹⁾Ciclosporina, macrolidos, ketoconazol, inhibidores del citocromo P450- ⁽²⁾Puede ↑ en hipertrigliceridemia. ⁽³⁾Dependiendo del tipo de droga y dosis utilizadas.

Cambios en el estilo de vida

Los cambios en el estilo de vida o las medidas higiénico-dietéticas deben incluir el abandono del tabaco, un consumo calórico adecuado para alcanzar y mantener un peso ideal o aceptable y una ingesta de grasas saturadas no superior al 7-10% de la ingesta calórica total y aumentar la actividad física^(24, 26). Además de otros efectos beneficiosos sobre el desarrollo de la arteriosclerosis, el abandono del tabaco produce

modificaciones favorables en los lípidos plasmáticos, especialmente sobre el c-HDL, por lo que debe considerarse una medida esencial e inicial. Es difícil diferenciar el efecto de las modificaciones en la composición de la dieta del efecto de la reducción ponderal. Sin embargo, la reducción de triglicéridos parece depender más de la pérdida de peso y la disminución del c-LDL parece depender más de la reducción de grasas saturadas en la dieta⁽³⁸⁾. Aunque la

información sobre la eficacia en la reducción de eventos es escasa, la eficacia de la reducción de peso sobre los factores de riesgo lipídicos y no lipídicos es clara y está en relación al grado de pérdida ponderal, independientemente de las medidas utilizadas para ello⁽³⁹⁾. Por otro lado, la reducción de peso puede acompañarse también de un aumento en el tamaño de las partículas de LDL y una reducción en el número de partículas aterogénicas^(40, 41),

componentes ambos de la dislipemia diabética. Los efectos del ejercicio físico sobre los distintos componentes de la dislipemia diabética dependen en gran medida de las características basales de los pacientes^(42, 43). La reducción en los triglicéridos es mayor en los sujetos hipertrigliceridémicos y el incremento en el c-HDL y la reducción en la apoB son más acusados en sujetos con síndrome metabólico⁽⁴²⁾.

Control glucémico

La mejora del control glucémico, independientemente de las medidas terapéuticas utilizadas, puede reducir las concentraciones de triglicéridos y c-LDL y aumentar las de c-HDL y el tamaño de las partículas de LDL^(31, 44), por lo que también constituye un arma terapéutica fundamental en el tratamiento de la dislipemia diabética. Además, algunos agentes hipoglucemiantes como la metformina y, sobre todo las tiazolidinedionas, tienen efectos directos sobre los componentes de la dislipemia⁽⁴⁵⁾. Aunque parecen existir diferencias entre los distintos agentes, las «glitazonas» aumentan el c-HDL, reducen los triglicéridos y no modifican o incrementan las concentraciones de c-LDL, aunque también aumentan el tamaño de las partículas LDL. El objetivo de control glucémico deberá ser el mejor posible en un periodo razonable de tiempo, teniendo en cuenta tanto su efecto hipoglucemiante como su efecto directo sobre la dislipemia y otras alteraciones asociadas.

Tratamiento farmacológico

Cuando las medidas anteriores no permiten alcanzar los objetivos pro-

puestos, deberá iniciarse un fármaco hipolipemiante (Fig. 1, Tabla II). Los inhibidores de la HMGCo-A reductasa (estatinas) y los derivados del ácido fíbrico (fibratos) son los fármacos de primera elección, y las resinas, el ácido nicotínico y próximamente el ezetimiba se consideran de segunda línea, limitados por sus efectos secundarios y/o eficacia y por la escasez de estudios clínicos en sujetos con diabetes. Tanto los fibratos como las estatinas mejoran el perfil lipídico, y ambos reducen el riesgo de desarrollar manifestaciones cardiovasculares en los pacientes con diabetes tipo 2 e intolerancia a la glucosa (Tabla II).

Los **fibratos** reducen la producción hepática de las partículas VLDL y aumentan su aclaramiento, lo que produce una disminución de los triglicéridos en un 20-50% y aumento del c-HDL en un 5-20%, sobre todo en los pacientes con hipertrigliceridemia. El efecto sobre el c-LDL es más variable, siendo la reducción superior cuando las concentraciones de c-LDL son más elevadas y las de triglicéridos más bajas. Este efecto es más consistente con el bezafibrato y el fenofibrato que con el gemfibrozilo. Finalmente, los fibratos aumentan el tamaño de las LDL y no tienen efectos adversos sobre la glucemia.

Las **estatinas** aumentan el aclaramiento de las partículas LDL, lo que resulta en una reducción del c-LDL en un 20-50% y de los triglicéridos en un 10-20%, y un aumento del c-HDL de un 5-15%. Estos efectos son similares para todas las estatinas a dosis equipotentes, tanto en los pacientes con diabetes como sin diabetes. La atorvastatina, seguida de la simvastatina, son

las estatinas más potentes de las que actualmente disponemos para la reducción del c-LDL y en el momento de la prescripción este aspecto debe tenerse en cuenta para la selección de la estatina y la dosis apropiadas para alcanzar las concentraciones de c-LDL propuestas como objetivo (Fig. 2). *Otro aspecto a tener en cuenta es que al duplicar la dosis de una estatina se logra generalmente un aumento de la reducción del c-LDL de solo un 5-10%.*

Las **resinas de intercambio iónico** son sustancias quelantes de los ácidos biliares resistentes a las enzimas digestivas que producen un aumento de su eliminación del colesterol por heces disminuyendo su biodisponibilidad, lo que implica que el hígado debe aumentar la síntesis, provocando así mayor consumo de colesterol para lo que se incrementa la actividad de la HMG CoA reductasa, aumentando la síntesis de receptores LDL⁽⁴⁶⁾. Esto resulta en un descenso del colesterol total de un 18%, el colesterol LDL 28% y un incremento de los triglicéridos del 7% (por lo que no deberá usarse en pacientes con TG superiores a 4,25 mmol/l)⁽⁴⁷⁾. El uso de las resinas está limitado por sus frecuentes efectos adversos secundarios, especialmente sabor desagradable, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento y pirosis.

El **ácido nicotínico** es un fármaco perteneciente al complejo vitamínico del grupo B con un potente efecto hipolipemiante ya que posee un efecto antilipolítico sobre el tejido adiposo reduciendo de 5 a 10 veces la circulación de ácidos grasos libres y con esto la síntesis hepática de TG y VLDL. Además activa la LPL y aumenta las concentraciones de HDL. Produce así un des-

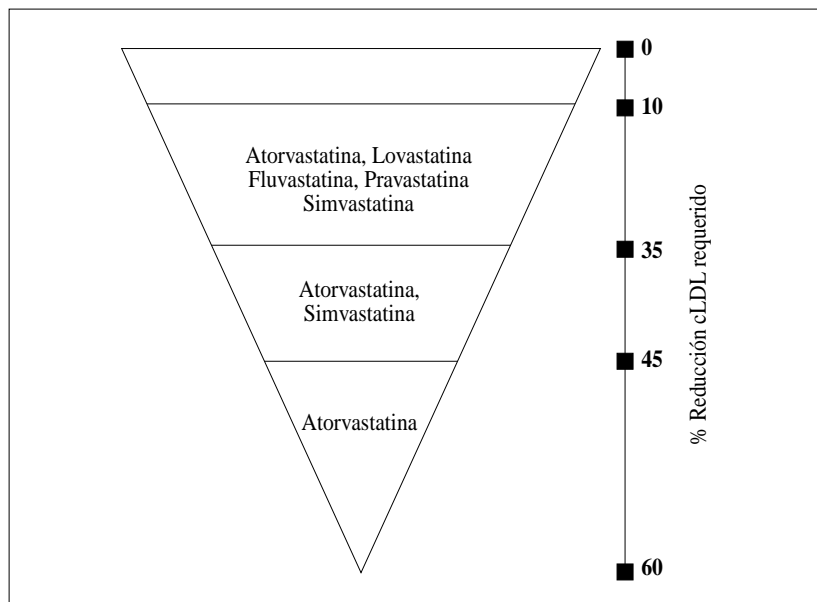


Figura 2. Selección del tratamiento en la hipercolesterolemia en la dislipemia diabética según la magnitud de la reducción requerida.

censo de hasta el 45% de los TG, un incremento del c-HDL del 34%, con un descenso del c-LDL del 15%⁽⁴⁷⁾. El principal inconveniente es la baja tolerancia por los efectos indeseables y el deterioro del control glucémico en los sujetos con diabetes⁽⁴⁸⁾.

El *ezetimiba* es el primer fármaco de una nueva familia de hipolipemiantes, de próxima comercialización en España, que inhibe selectivamente la absorción intestinal de colesterol de la dieta y de los ácidos biliares produciendo una reducción del colesterol total, del c-LDL, de la apolipoproteína B y en menor medida de triglicéridos y aumento del c-HDL en los pacientes con hipercolesterolemia⁽⁴⁹⁾. Mientras que las estatinas actúan fundamentalmente disminuyendo la producción de colesterol hepático, el ezetimiba actúa a nivel del borde en cepillo del intestino delgado⁽⁵⁰⁾. A este nivel inhibe la absorción de colesterol en torno al 50%,

lo que disminuye la cantidad del mismo que llega al hígado y por tanto las reservas hepáticas de colesterol⁽⁵⁰⁾. Este efecto es, por tanto, complementario al que ejercen las estatinas.

En monoterapia la utilización de 10 mg /día de ezetimiba reducen los niveles de c-LDL en torno al 18%, los de triglicéridos hasta un 9% y aumenta los niveles de c-HDL en un 1-3,5%⁽⁴⁹⁾. También se ha observado un efecto favorable sobre la concentración de lipoproteína (a)⁽⁵²⁾. La adición de ezetimiba a una estatina consigue una reducción adicional del 21% del c-LDL y también reducción significativa de la apolipoproteína B, triglicéridos y aumento del c-HDL, permitiendo reducciones de hasta el 61% del c-LDL, el 40% de los triglicéridos y un aumento del c-HDL de hasta el 11%.

Ezetimiba tiene una vida media de 24 horas por lo que se administra una sola vez al día y en cualquier momen-

to del día, pudiendo ser tomado con las comidas o separado de las mismas. No interfiere la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, de esteroides de progesterona, estinil-estradiol o vitaminas liposolubles A y D⁽⁵³⁾. En pacientes con insuficiencia renal crónica no se producen modificaciones en la farmacocinética de 10 mg de ezetimiba⁽⁵⁴⁾ y no presenta interacciones con el citocromo P450, ni con otras drogas⁽⁵³⁾. El perfil de seguridad, por tanto, es bueno y no incrementa la incidencia de miopatía o rabdomiolisis cuando se administra con la estatina^(53, 55). Finalmente el perfil de tolerabilidad es similar al del placebo.

TRATAMIENTO COMBINADO

Frecuentemente la corrección de las diferentes alteraciones lipídicas presentes en los pacientes con diabetes tipo 2 no es posible con un solo fármaco hipolipemiente, por lo que puede ser necesario utilizar más de un preparado. Sin embargo, a pesar del potencial beneficio de la terapia combinada, los datos disponibles en los pacientes con diabetes tipo 2 son escasos y en la actualidad no se dispone de datos sobre la eficacia en la prevención de los eventos cardiovasculares.

Estatinas y fibratos

La *coadministración* de una estatina y un fibrato es la más frecuentemente utilizada, especialmente en los pacientes con dislipemia mixta^(47, 51). En pacientes con diabetes e hipertrigliceridemia mayor o igual a 2,8 mmol/L, la combinación de gemfibrocilo y lovastatina aumenta ligeramen-

te la reducción de los triglicéridos y previene el aumento del cLDL que ocurre bajo el tratamiento únicamente con gemfibrocilo⁽⁴⁷⁾. En un estudio más reciente, la combinación de atorvastatina y fenofibrato fue más efectiva sobre la mejoría del perfil lipídico y sobre la consecución de los objetivos terapéuticos que cada uno de los fármacos por separado a igualdad de dosis, en pacientes con diabetes tipo 2 e hiperlipemia mixta⁽⁵⁶⁾. Finalmente, en un estudio realizado por nosotros en sujetos diabéticos con normotrigliceridemia o hipertrigliceridemia moderada⁽⁵¹⁾, la combinación a dosis bajas de gemfibrocilo y atorvastatina fue superior al tratamiento con gemfibrocilo y similar a la atorvastatina a dosis superiores en la obtención de los objetivos terapéuticos y, además, permitió aumentar el tamaño de las partículas LDL. Por tanto, el tratamiento combinado mejoró todos los componentes de la dislipemia diabética, combinando los efectos de ambos fármacos. Aunque la tolerancia es buena, existe mayor riesgo de miopatía, especialmente cuando existe insuficiencia renal y la utilización concomitante de otros tratamientos con potencial interacción⁽⁵⁷⁾. Los resultados del Lipids in Diabetes Study (LDS) en el que se randomizaron 5.000 sujetos con diabetes tipo 2 a tratamiento con Fenofibrato vs Fluvastatina vs combinación de ambos vs placebo, posiblemente permitirán determinar la eficacia y seguridad del tratamiento combinado con estatinas y fibratos.

Estatinas y ácido nicotínico

Los datos sobre la combinación de estatinas y ácido nicotínico son aún más

escasos, pero la coadministración de dosis bajas de ácido nicotínico con estatina, también parece útil en los pacientes con dislipemia mixta y no deteriora el control glucémico⁽⁵⁸⁾.

Estatinas y ezetimiba

Como hemos adelantado previamente, la combinación de ezetimiba con estatinas ejerce un efecto hipolipemiente dual a través de diferentes mecanismos complementarios entre sí, obteniéndose mayor tolerancia al tratamiento, con un perfil de seguridad similar al presentado con el uso de estatinas en monoterapia. En un estudio realizado por el Ezetimibe Study Group en el que se evalúa el efecto de la coadministración de ezetimiba y atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia primaria se observó un descenso del c-LDL del 54,4% con la *coadministración* de ambos fármacos, que fue superior al descenso del 42,4% obtenido tras el tratamiento con atorvastatina a dosis entre 10 y 80 mg y el 18,4% con el ezetimiba solo. Por otro lado la coadministración de 10 mg de ezetimiba con 10 mg de atorvastatina permite una reducción comparable a la lograda con 80 mg de atorvastatina en monoterapia sobre el c-LDL (50% vs 51%), el índice de CT/c-HDL (43% vs 41%) y de los triglicéridos (31% vs 31%) y un mayor incremento del c-HDL (9%, vs 3%). En el grupo tratado con terapia combinada, el 85% de los sujetos lograron los objetivos de c-LDL según los criterios del ATP III, mientras que en el grupo con monoterapia sólo el 73% alcanzó dichos objetivos. Cuando la combinación de ezetimiba se realiza con simvastatina los

resultados son similares⁽⁶⁰⁾. Así, en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento con 10 mg de ezetimiba y 10 mg de simvastatina, se obtuvo un descenso adicional del c-LDL del 13,8% y de los triglicéridos del 7,5%, y un aumento del c-HDL del 2,4%, en comparación con aquellos que sólo recibieron simvastatina. Así mismo, el descenso del c-LDL obtenido (44%) fue similar al obtenido con 80 mg de simvastatina.

Ezetimiba y fibratos

En la actualidad los datos disponibles sobre los efectos de la combinación de ezetimiba y fibratos son muy escasos y a corto plazo^(61, 62), e inexistentes en la población con diabetes. Sin embargo, esta combinación es muy atractiva, especialmente en los pacientes con diabetes tipo 2 y otras alteraciones lipídicas que cursan con hiperlipemia mixta y que suelen acumular remanentes de quilomicrones. El ezetimiba puede reducir la concentración de quilomicrones, bloqueando la absorción de colesterol y, frecuentemente, los pacientes con diabetes tipo 2 presentan niveles de c-LDL que permiten alcanzar los objetivos terapéuticos con la reducción de un 20%, como las que se obtienen con el ezetimiba. Por otra parte, el tratamiento de la dislipemia en estos pacientes también requiere la reducción de los triglicéridos y el aumento del tamaño de las partículas LDL, lo que se consigue con los fibratos. No obstante, aunque no se han observado interacciones farmacológicas clínicamente relevantes, antes de recomendar esta combinación habrá que esperar los datos de eficacia y seguridad de los ensayos actualmente en curso.

SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

FARMACOLÓGICO HIPOLIPEMIANTE (FIG. 1)

Existen dos situaciones en las cuales la elección del fármaco está bastante clara. La eficacia de los estatinas en la reducción del c-LDL y la evidencia de su beneficio clínico (Tablas I y II), hacen que sean de primera elección en los pacientes con c-LDL elevado y que la ezetimiba y las resinas sean utilizadas como alternativa / complemento. El ezetimiba y las resinas pueden utilizarse como alternativa en los pacientes con hipercolesterolemia moderada, en los que la reducción de un 15-20% del c-LDL permite alcanzar los objetivos terapéuticos, y en aquellos en los que exista contraindicación para la toma de estatinas. Sin embargo la mayor relevancia del ezetimiba en el tratamiento de los pacientes diabéticos con hipercolesterolemia, radica en su eficacia combinado con las estatinas. Como ya se ha indicado, la combinación de 10 mg de ezetimiba con dosis baja (10 mg) de simvastatina o atorvastatina consiguen reducciones del c-LDL equiparables a las obtenidas con 80 mg de la estatina sola. Por tanto, teniendo en cuenta las curvas dosis - respuesta de las estatinas y efectos secundarios, puede ser terapéuticamente más eficaz y seguro añadir el ezetimiba a dosis bajas de estatina que titular la estatina a dosis máximas. En segundo lugar, en los pacientes con concentraciones normales o bajas de c-LDL, hipertrigliceridemia y c-HDL disminuido, los fármacos de elección son los derivados del ácido fíbrico, tanto por su perfil de acción como por la evidencia clínica de su eficacia. Sin embargo, una elevada proporción de pacien-

tes diabéticos presenta concentraciones de c-LDL y triglicéridos superiores a las deseables y c-HDL disminuido. En estos sujetos, las estatinas corrigen el c-LDL, pero frecuentemente no corrigen la disminución de c-HDL y la hipertrigliceridemia, aunque su efecto beneficioso sobre ésta, común a todas las estatinas, depende de su dosis y potencia y de las concentraciones iniciales de los triglicéridos⁽⁶³⁾. Los fibratos pueden corregir la hipertrigliceridemia e incrementar el c-HDL y, aunque favorecen un aumento en el tamaño de las LDL y pueden disminuir un 15% el c-LDL^(51, 64), en presencia de hipertrigliceridemia no modifican o incluso pueden incrementar las concentraciones de c-LDL^(65, 66). En estos casos con moderada-marcada elevación de los triglicéridos y del c-LDL, frecuentemente es necesario el tratamiento de coadministración con estatinas y fibratos para corregir las alteraciones presentes. Como ya se ha indicado, esta asociación combina los beneficios de ambos fármacos y suele ser bien tolerada^(47,51,56,67), aunque puede aumentar la frecuencia de miopatía, especialmente en presencia de insuficiencia renal u otras situaciones de riesgo. El fármaco de primera elección en la mayoría de pacientes es una estatina, mientras que los fibratos son la primera opción cuando la hipertrigliceridemia es más importante y las concentraciones de c-LDL son inferiores a 3,36 mmol/L (130 mg/dL). Secundariamente, si no se consiguen los objetivos terapéuticos, se añade el otro fármaco. Como ya se ha indicado la coadministración de ezetimiba y fibratos es muy atractiva en estos pacientes con las alteraciones más

características de la dislipemia diabética por el mecanismo de acción, los efectos sobre el perfil lipídico de ambos fármacos y la seguridad de la combinación. Sin embargo son necesarios datos sobre la eficacia y seguridad en estudios con mayor número de pacientes y a más largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Waldecker B, Waas W, Haberbosch W, Voss R, Steen-Müller MK, Hiddesen A, et al. Type 2 diabetes and acute myocardial infarction. Angiographic findings and results of an invasive therapeutic approach in type 2 diabetic versus nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1999; **22**:1832-8.
2. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HG, Brown J, Zhao F, Hunt D, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) registry. *Circulation* 2000; **102**:1014-9.
3. Haffner SM, Lehto S, Rönömaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; **339**:229-4.
4. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 2002; **324**:939-42.
5. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; **361**:2005-16.
6. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protective Study of

- cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;**360**:7-22.
7. Wagner A, Pérez A. Dislipemia Diabética: evaluaci3n y tratamiento. *Med Clin (Barc)* 2002; **119**(7):260-4.
 8. Siegel RD, Cupples A, Schaefer EJ, Wilson PWF. Lipoproteins, apolipoproteins and low-density lipoprotein size among diabetics in the Framingham Offspring study. *Metabolism* 1996;**45**:1267-72.
 9. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Münster Heart Study (PROCAM). *Eur Heart J* 1998; **19**(suppl A):A2-A11.
 10. Sniderman AD, Lamarche B, Tilley J, Secombe D, Frohlich J. Hypertriglyceridemic hyperapoB in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;**25**:579-582.
 11. Wagner AM, Pérez A, Calvo F, Bonet R, Castellvı A, Ord3n3ez J. Apolipoprotein B identifies dyslipidemic phenotypes associated with cardiovascular risk in normocholesterolemic type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; **22**:812-7.
 12. Howard BV, Robbins DC, Sievers ML, Lee ET, Rhoades D, Devereux RB, et al. LDL cholesterol as a strong predictor of coronary heart disease in diabetic individuals with insulin resistance and low LDL. The Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; **20**:830-5.
 13. Turner RC, Millns H, Neill HAW, Stratton IM, Matthews DR, Holman RR for the United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS:23). *BMJ* 1998;**316**:823-8.
 14. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998;**78**:7B-13B.
 15. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, for the Veterans Affairs High-density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial study group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; **341**:410-8.
 16. Manninen V, Elo O, Frick MH, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, et al. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA* 1988;**260**:641-51.
 17. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, et al. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. *Circulation* 1997;**95**:69-75.
 18. Lamarche B, Després PJ, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien JP. Prevalence of dyslipidemic phenotypes in ischemic heart disease (Prospective results from the Québec Cardiovascular Study). *Am J Cardiol* 1995;**75**: 1189-95.
 19. Gotto AM, Whitney E, Stein EA, Shapiro DR, Clearfield M, Weis S, et al. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation* 2000; **101**:477-84.
 20. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, Boccuzzi SJ, Musliner TA, Pedersen TR, et al for the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels. *Arch Intern Med* 1999;**159**:2661-7.
 21. Py3r3lla K, Pedersen TR, Kjekshus, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. *Diabetes Care* 1997; **20**:614-20.
 22. Wagmer A, Pérez A, Zapico E, Ordoñez-Llanos J. Non-HDL Cholesterol and Apolipoprotein B in the Dyslipidemic Classification of Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2003;**26**: 2048-51.
 23. Sinderman AD, Furberg CD, Keech A, Roeters van Lenep JE, Frohlich J, Jungner I, Walldius G. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. *Lancet* 2003;**361**:777-780.
 24. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; **285**:2486-96.
 25. Wagner AM, Jorba O, Rigla M, Alonso E, Ord3n3ez-Llanos J, Pérez A. LDL-cholesterol / apolipoprotein B ratio is a good predictor of LDL phenotype B in type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2002;**39**:215-20.
 26. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003;**26**(supl 1):S83-S86.
 27. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moya LA, Howard BV, Howard WJ for the CARE investigators. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels. *Circulation* 1998;**98**:2513-9.
 28. Sacks FM, Tonkin AM, Craven T, Pfeffer MA, Shepherd J, Keech A, et al. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors. The Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation* 2002; **105**:1424-8.
 29. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study: a randomized study. *Lancet* 2001;**357**: 905-7.

30. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1999; **16**:716-30.
31. Caixàs A, Ordóñez-Llanos J, de Leiva A, Payés A, Homs R, Pérez A. Optimization of glycemic control by insulin therapy decreases the proportion of small dense LDL particles in diabetic patients. *Diabetes* 1997; **46**:1207-13.
32. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Mänttari M, Heinonen OP, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki heart study: implications for treatment. *Circulation* 1992; **85**:37-45.
33. Contois JH, McNamara JR, Lami-Keefe CJ, Wilson PWF, Massov T, Schaefer EJ. Reference intervals for plasma apolipoprotein B determined with a standardized commercial immunoturbidimetric assay: results from the Framingham Offspring Study. *Clin Chem* 1996; **42**:515-23.
34. Bachorik PS, Lovejoy KL, Carroll MD, Johnson CL. Apolipoprotein B and AI distributions in the United States, 1988-91: results of the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III). *Clin Chem* 1997; **43**:2364-7.
35. Couillard C, Després JP, Lamarche B, Bergeron J, Gagnon J, Leon AS, et al. Effects of endurance exercise training on plasma HDL cholesterol levels depend on levels of triglycerides. Evidence from men of the health, risk factors, exercise training and genetics family study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; **21**:1226-32.
36. Jungner I, Marcovina SM, Walldius G, Holme I, Kolar W, Steiner E. Apolipoprotein B and A-I values in 147576 Swedish males and females, standardized according to the World Health Organization-International Federation of Clinical Chemistry First International Reference Materials. *Clin Chem* 1998; **44**:1641-9.
37. 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**:383-93.
38. Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM. Effect of energy restriction, weight loss and diet composition on plasma lipids and glucose in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; **22**:889-95.
39. Dattilo AM, Etherton PMK. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992; **56**:320-8.
40. Markovic TP, Campbell LV, Balasubramanian S, Jenkins AB, Mnutdier AC, Simons LA, et al. Beneficial effect on average lipid levels from energy restriction and fat loss in obese individuals with or without type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; **21**:695-700.
41. Williams PT, Krauss RM, Vranizan KM, Wood PDS. Changes in lipoprotein subfractions during diet-induced and exercise-induced weight loss in moderately overweight men. *Circulation* 1990; **81**:1293-304.
42. Couillard C, Després JP, Lamarche B, Bergeron J, Gagnon J, Leon AS, et al. Effects of endurance exercise training on plasma HDL cholesterol levels depend on levels of triglycerides. Evidence from men of the health, risk factors, exercise training and genetics family study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; **21**:1226-32.
43. Rigla M, Sánchez-Quesada JL, Ordóñez J, Prat T, Caixàs A, Jorba O, et al. Effect of physical exercise on lipoprotein (a) and LDL modifications in type 1 and type 2 diabetic patients. *Metabolism* 2000; **49**:640-7.
44. Caixàs A, Pérez A, Ordóñez-Llanos J, Bonet R, Rigla M, Castellví A, et al. Lack of change of lipoprotein (a) levels by the optimization of glycemic control with insulin therapy in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1997; **20**:1459-61.
45. Caixàs Pedragós A. Tratamiento de la dislipemia diabética: Optimización del control glucémico. *Endocrinología* (en prensa).
46. Hashim SA, Van Italic TB. Cholestyramine resin therapy for hypercholesterolemia: Clinical and metabolic studies. *JAMA* 1965; **192**:289-293
47. Garg A, Grundy SM. Gemfibrozil alone and in combination with lovastatin for treatment of hypertriglyceridemia in NIDDM. *Diabetes* 1989; **38**:364-372.
48. Fulcher GR, Catalano C, Walker M, Farrer M, Thow J, Whately-Smith CR, Alberti KGMM. A double blind study of the effect of acipimox on serum lipids, blood glucose control and insulin action in non obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1992; **9**:908-914.
49. Darkes M, Poole R, Goa K; Ezetimibe – Drug Profile. *Am J Cardiovascular Drugs* 2003; **3**(1):67-76.
50. Turley SD, Dietschy JM. The Intestinal Absorption of Biliary and Dietary Cholesterol as a Drug Target for Lowering the Plasma Cholesterol Level. *Prev Cardiol* 2003; **6**:29-33,64.
51. Otvos JD, Jeyarajah EJ, Bennett DW, Krauss RM. Development of a proton nuclear magnetic resonance spectroscopic method for determining plasma lipoprotein concentrations and subspecies distributions from a single, rapid measurement. *Clin Chem* 1992; **38**:1632-8.
52. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, Bays H, Manion CV, Lipka LJ, LeBeaut R, Yang B, Veltri EP, for the Ezetimibe Study Group. Effects of Ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *European Heart Journal* 2003; **24**:729-741.
53. van Heek M, Farley C, Compton DS, et al. Ezetimibe selectively inhibits intestinal cholesterol absorption in rodents in the presence and absence of exocrine pancreatic function. *Br J Pharmacol* 2001; **134**:409-17.

54. Reyderman L, Kosoglou T, Statkevich P, et al. Pharmacokinetics of ezetimibe in subjects with normal renal function or severe chronic renal insufficiency. *Clin Pharmacol Ther* 2002; **71**:27.
55. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; **90**:1084-1091
56. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, Athyrou VV, Symeonidis AN, Basayannis EO, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus «usual» care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002; **18**:220-8.
57. Bolego C, Baetta R, Bellosta S, Corsini A, Paoletti R. Safety considerations for statins. *Curr Opin Lipidol* 2002; **13**:637-644
58. Gardner SF, Marx MA, White LM, Granberry MC, Skelton DR, Fonseca VA. Combination of low-dose niacin and pravastatin improves the lipid profile in diabetic patients without compromising glycemic control. *Ann Pharmacother* 1997; **31**:677-681
59. Ballantyne CM, Houri JH, Notarbartolo A, et al. Effect of Ezetimibe Coadministered With Atorvastatin in 628 Patients With Primary Hypercholesterolemia. *Circulation* 2003; **107**: 2409-15.
60. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L et al. Ezetimibe Coadministered With Simvastatin in Patients With Primary Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**:2125-34i.
61. Kosoglou T, Fruchart JC, Guillaume M, Pember LJC, Sun S, Picard G, Affrime MB, Veltri EP. Coadministration of Ezetimibe and fenofibrate leads to favorable effects on Apo CIII and LDL subfractions. *Atherosclerosis* 2001; **2**(2):89.
62. Kosoglou T, Guillaume M, Sun S, Pember LJC, Reyderman L, Statkevich P, Cutler DL, Veltri EP, Affrime MB. Pharmacodynamic interaction between fenofibrate and the cholesterol absorption inhibitor ezetimibe. *Atherosclerosis* 2001; **2**(2):38.
63. Stein EA, Lane M, Laskarzewski P. Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 1998; **81**:66B-69B
64. Lahdenperä S, Tilly Kiesi M, Vuorinen-Markkola H, Kuusi T, Taskinen M-R. Effects of gemfibrozil on low-density lipoprotein particle size, density distribution and composition in patients with type II diabetes. *Diabetes Care* 1993; **16**:584-92.
65. Jeck T, Riesen WF, Keller U. Comparison of bezafibrate and simvastatin in the treatment of dyslipidaemia in patients with NIDDM. *Diabet Med* 1997; **14**:564-70.
66. Tikkanen MJ, Laakso M, Ilmonen M, Helve E, Kaarsalo E, Kilkki E, et al. Treatment of hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia with simvastatin and gemfibrozil in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1998; **21**:477-81.
67. Gavish D, Leibovitz E, Shapira I, Rubistein A. Bezafibrate and simvastatin combination therapy for diabetic dyslipidaemia: efficacy and safety. *J Intern Med* 2000; **247**:563-9.
68. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/Tex CAPS. *JAMA* 1998; **279**:1615-22.
69. Hoogwerf BJ, Waness A, Cressman M, Canner J, Campeau L, Domanski M for the Post CABG study investigators. Effects of aggressive cholesterol lowering and low-dose anticoagulation on clinical and angiographic outcomes in patients with diabetes. Post Coronary Artery Bypass Graft Trial. *Diabetes* 1999; **48**:1289-94.
70. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; **339**:1349-57.
71. Elkeles RS, Diamond JR, Poulter C, Dhanjil S, Nicolaidis AN, Mahmood S for the SENDCAP study group. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; **21**:641-8.
72. The BIP Study Group. Secondary prevention by rising HDL-cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000; **102**:21-27.

COMBO.

Actualización 2004.

Criterios y pautas de terapia combinada en la diabetes tipo 2*

Documento revisado por la SED y por el Grupo de Diabetes de SEMFYC

Manuscrito redactado por:

Dr. Josep Franch Nadal (ABS Raval Sud, Barcelona- Institut Català de la Salut [representante de la SEMFYC])

Dr. Alberto Goday Arno (Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario del Mar, Barcelona [representante de la SED])

Dr. Manuel Mata Cases (CAP La Mina, Sant Adrià de Besòs [Barcelona], Institut Català de la Salut [representante de la SEMFYC])

Manuscrito revisado por:

Como representantes de la SEMFYC:

Dr. Fernando Alvarez Guisasaola

Dr. Javier Diez Espino

Dra. José Luis Martín Manzano

Dr. Dantés Tórtola Graner

Como representantes de la SED:

Dr. Domingo Acosta Delgado

Dr. Manuel Aguilar Diosdado

Dr. José Luis Herrera Pombo

Dr. Luis Felipe Pallardo

Direcciones

Dr. Josep Franch. ABS Raval Sud CAP Drassanes, Avd Drassanes 17-21, 08001 Barcelona. Tel. 933293912.

Fax: 934427763 E-mail: 19658jfn@comb.es

Dr. Alberto Goday. Servicio de Endocrinología Hospital Universitario del Mar, Paseo Marítimo 25-29, 08003 Barcelona. Tel. 932483242 Ext 1006

Fax 932483235 E-mail: agoday@imas.imim.es

Dr. Manel Mata. ABS La Mina, c/ Del Mar s/n 08930 Sant Adrià del Besos (Barcelona). Tel. 933811593

Fax: 933812141 E-mail: mmata@medynet.com

*Con el patrocinio sin condiciones de Laboratorios Aventis

PREFACIO

Casi cuatro años después de la aparición del COMBO (Documento de consenso sobre «Criterios y Pautas de terapia combinada en la diabetes tipo 2») surge esta revisión motivada por la aparición de nuevos fármacos para el tratamiento de la DM2, la publicación de más evidencias sobre la terapia combinada y de nuevas Guías de Práctica Clínica.

Los autores han basado esta publicación en la revisión de las bases bibliográficas fundamentalmente en busca de Ensayos Clínicos Aleatorizados, Meta-análisis, Revisiones sistemáticas y las Guías de Práctica Clínica publicadas hasta el 31 de agosto del 2003.

Todos los estudios referenciados son ensayos clínicos aleatorizados y por tanto con nivel de evidencia grado A, salvo alguna excepción que se especifica en el texto.

Grado de evidencia de las recomendaciones

- **Grado A:** basadas en evidencias de categoría Ia (meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados) y Ib (al menos un ensayo clínico aleatorizado).
- **Grado B:** basadas en evidencias de categoría IIa (al menos un ensayo clínico no aleatorizado), IIb (al menos un estudio cuasi-experimental) o recomendaciones extrapoladas a partir de la categoría I.
- **Grado C:** basadas en evidencias de categoría III (estudios no experimentales: comparativos, casos-controlados, de correlación, etc.) o recomendaciones extrapoladas a partir de la categoría I o II.

- **Grado D:** basadas en evidencias de categoría IV (opiniones de comités de expertos o autores de prestigio) o recomendaciones extrapoladas a partir de la categoría I, II o III.

Tomado de la Guía de Sheffield⁽¹²⁾.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una de las enfermedades con mayor impacto socio-sanitario, dada su elevada prevalencia, sus complicaciones crónicas y la alta mortalidad que conlleva⁽¹⁾. Los pacientes con DM2 tienen un incremento de 3-4 veces en la morbimortalidad cardiovascular constituyendo la principal causa de muerte. Las repercusiones de las complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y del pie diabético afectan notablemente la calidad de vida de estos pacientes y comportan un elevado coste para el sistema sanitario. El control de la diabetes mellitus ha demostrado ser capaz de reducir la incidencia de las complicaciones microvasculares en las personas con diabetes tipo 2⁽²⁻⁴⁾. En cuanto a la prevención de las complicaciones macrovasculares es aún debatible la influencia del control estricto de la glucemia sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular, aunque estudios como el DIGAMI muestran que el estricto control glucémico post-infarto disminuye la mortalidad cardiovascular a largo plazo⁽⁵⁾. El tratamiento de la hiperglucemia se contempla como parte del abordaje integral del conjunto de factores de riesgo que pre-

sentan estos pacientes como por ejemplo la hipertensión arterial, el tabaquismo o la dislipemia.

Sin embargo, ha sido el estudio de Steno⁽⁶⁾ donde se ha demostrado definitivamente que un abordaje multifactorial del conjunto de factores de riesgo cardiovascular presentes en el diabético tipo 2 es capaz de reducir la presencia de complicaciones microvasculares y de la enfermedad cardiovascular (en un 50% aproximadamente).

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DE LA DM2

Los objetivos del tratamiento de los pacientes afectos de DM2 van más allá de la simple normalización de la glucemia e incluyen:

- Desaparición de los síntomas derivados de la hiperglucemia.
- Evitar las descompensaciones agudas de la enfermedad.
- Evitar o retrasar la aparición o progresión de las complicaciones crónicas:
 - Microangiopáticas: retinopatía diabética, nefropatía diabética, neuropatía diabética.
 - Macroangiopáticas: cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica
- Disminuir la tasa de mortalidad.
- Mantener una buena calidad de vida.

Los objetivos terapéuticos deben ser más estrictos en los pacientes más jóvenes ya que tienen más posibilidades de desarrollar cualquiera de las complicaciones diabéticas. En pacientes ancianos (mayores de 75 años) o

con una esperanza de vida muy limitada no es necesario, o incluso puede ser peligroso, un control glucémico estricto, por lo que debe evitarse el sobretratamiento. En el modelo teórico propuesto por Vijan⁽⁷⁾ los beneficios del control glucémico acerca de las complicaciones microvasculares se limitan a los pacientes que inician la diabetes antes de los 50 años y a aquellos con control metabólico deficiente. También se observa que el beneficio es mayor cuando se cambia de un control deficiente a moderado que cuando se cambia de un control moderado a un control de casi normoglucemia. Estas observaciones evidencian la necesidad de priorizar las intervenciones en los pacientes más jóvenes y en los que tienen peor control metabólico⁽⁸⁻¹²⁾.

CRITERIOS DE CONTROL EN LA DM2

La Hemoglobina glucosilada (HbA1c) constituye el mejor parámetro de control glucémico ya que se correlaciona con la aparición de complicaciones micro y macrovasculares a largo plazo y porque proporciona información sobre el grado de control en los 2-4 meses previos. En estudios epidemiológicos, se ha observado que a partir de valores superiores a 8% aumentan las complicaciones micro y macrovasculares. En estudios de intervención como el UKPDS⁽³⁾, el de Kumamoto⁽²⁾ y el de Steno⁽⁶⁾ los beneficios en los grupos de terapia intensiva se obtuvieron con valores de HbA1c medios próximos al 7%. A la luz de dichos estudios tanto el

Consenso Europeo para el tratamiento de la DM2 como las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) proponen unos criterios de HbA1c basados en el intervalo de normalidad utilizado en el estudio DCCT (4-6%, media= 5% y DE= 0,5). Sin embargo, mientras que el Consenso Europeo considera buen control una HbA1c <6,5% y aceptable una HbA1c <7,5%⁽¹⁰⁾, la ADA considera como objetivo terapéutico una HbA1c <7% y propone intensificar las medidas terapéuticas cuando la HbA1c es superior al 8%⁽⁸⁾. En nuestro país, la Guía del GEDAPS recomienda utilizar la propuesta de la ADA y propone como indicador de resultados intermedios el porcentaje de pacientes con HbA1c < 8% (media + 6 DE)⁽¹¹⁾ (Tabla I).

En la práctica estos objetivos son difíciles de conseguir, tal como muestran la mayoría de estudios sobre la calidad asistencial, por lo que probablemente deberían individualizarse en función del tiempo de evolución de la enfermedad y las características del paciente. Winicour⁽¹³⁾ considera aceptable un control menos exigente pero sin embargo más realista: HbA1c: < 6,5% en los 3 años siguientes al diagnóstico, <8% en los 5 años siguientes y <9% en obesos insulinizados. No obstante, siempre que sea posible, debe intentarse alcanzar los objetivos de control de la tabla I y, obviamente, se deben individualizar los objetivos de control en cada persona con diabetes.

En el manejo terapéutico son también de gran utilidad las cifras de glucemia, tanto en sangre venosa en ayunas (determinación del laboratorio)

TABLA I CRITERIOS DE CONTROL EN LA DM 2. ADAPTADO DEL CONSENSO EUROPEO PARA EL TRATAMIENTO DE LA DM2 Y DE LA GUÍA DE TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2 GEDAPS 2000 (BASADA EN LAS RECOMENDACIONES DE LA ADA)

| | Objetivo de control | Intensificar intervenciones |
|--------------------------------------|---------------------|-----------------------------|
| HbA1c * (%) | < 7 | > 8 |
| Glucemia basal y preprandial (mg/dl) | 90-130 | >130 |
| Glucemia posprandial (2 h) | < 180 | >180 |
| Glucemia al acostarse | 100-140 | >160 |
| Colesterol total (mg/dl) | < 185 | > 230 |
| (mmol/l) | < 4,8 | > 6 |
| LDL (mg/dl) | < 100 | >130 |
| (mmol/l) | < 2,6 | > 3,35 |
| HDL (mg/dl) | >40 | < 35 |
| (mmol/l) | >1,1 | < 0,9 |
| Triglicéridos (mg/dl) | < 150 | >200 |
| (mmol/l) | < 1,7 | > 2,3 |
| Presión arterial (mmHg) | ≤130/80 | >140/90 |
| Consumo de tabaco | No | Sí |

**Los valores de la HbA1c se basan en un rango de normalidad entre 4-6% (media 5%; DE 0,5). El objetivo de control de 7% equivale a 4 DE por encima de la media. El punto de 8% (intensificar intervenciones) equivale a 6 DE por encima de la media*

como las efectuadas en sangre capilar en ayunas o bien en período posprandial, ya que permiten seleccionar tanto el fármaco más adecuado como valorar cambios en dosis o pautas.

Actualmente se da tanta importancia a la normalización de los parámetros glucémicos como a la del resto de factores de riesgo cardiovascular: PA, lípidos, índice de masa corporal y el abandono del hábito tabáquico^(6, 9-13). La presencia de DM comporta un riesgo de ECV elevado hasta el punto de que ha sido comparado con el que representa la presencia de ECV previa. Ello sugiere que los objetivos de control de factores de riesgo en las

personas con DM2 han de ser estrictos y que una intervención, aunque sea modesta, sobre todos y cada uno de ellos será preferible a una de gran intensidad sobre sólo algunos de ellos.

BASES PARA EL TRATAMIENTO DE LA DM2

Los conocimientos sobre la patogenia de la DM2 son importantes para la comprensión del papel apropiado de cada clase de fármaco antidiabético^(14, 15).

Tras la ingesta alimentaria, los valores de glucemia se mantienen en

los límites normales por tres mecanismos que se realizan de forma coordinada: el estímulo de la secreción de insulina, la supresión de la producción hepática de glucosa por la insulina (y en menor grado por la hiperglucemia) y la estimulación de la captación de glucosa por los tejidos periféricos (fundamentalmente el muscular).

La resistencia a la acción de la insulina se demuestra, en primer lugar, en el músculo esquelético, en el que se requieren mayores concentraciones de insulina para que la glucosa entre en las células. Inicialmente, el aumento compensador de la secreción pancreática de insulina puede mantener unas concentraciones normales de glucosa. Sin embargo, a medida que progresa la enfermedad, gradualmente, disminuye la producción de insulina dando lugar a un estado de hiperglucemia mantenida. En fases iniciales, la hiperglucemia se manifiesta en situación posprandial, puesto que la captación por el músculo esquelético es el destino de la mayor parte de la glucosa.

El deterioro de la secreción de insulina también juega un papel importante en la alteración de la homeostasis de la glucosa en la DM2. Es evidente que en términos de concentraciones eficaces, en la DM2 existe un déficit de la secreción de insulina. Este defecto puede ser cualitativo o cuantitativo, relativo o, más raramente, absoluto (en fases avanzadas de la enfermedad). A medida que disminuye la secreción de insulina, aumenta la producción hepática de glucosa, atenuada en condiciones normales por la insulina. La resistencia

hepática a la insulina es responsable principalmente del incremento de los valores de la glucemia en ayunas en las personas con DM2. Cuando existe hiperglucemia basal moderada (glucemia inferior a 140 mg/dl, 7,8 mmol/l), la insulinemia tras la ingesta está elevada en términos absolutos, aunque sea insuficiente para conseguir el efecto deseado. Cuando existe hiperglucemia basal mas intensa (glucemia superior a 180-200 mg/dl, 10-11,1 mmol/l), existe ya un déficit absoluto de secreción insulínica. Por tanto en esta situación clínica serán efectivos los fármacos que aumentan la secreción de insulina.

Superpuesto a estos mecanismos existen dos fenómenos que también agravan el control glucémico las personas con DM2:

- **Glucotoxicidad:** la propia hiperglucemia ocasiona una reducción de la secreción de insulina por la célula beta pancreática, además de una menor sensibilidad a la insulina a nivel periférico.
- **Lipotoxicidad:** la resistencia a la insulina se manifiesta en el adipocito dando lugar a una lipólisis incontrolada con aumento de ácidos grasos libres circulantes. Este hecho reducirá la respuesta a la insulina en el músculo esquelético, deteriorando todavía más la secreción pancreática de insulina al igual que aumenta la producción hepática de glucosa.

En general, se considera que la hiperglucemia basal es el mayor determinante de la glucemia media durante todo el día y de la hemoglobina glucosilada. Algunos estudios resaltan la

importancia de la hiperglucemia posprandial sobre el control metabólico global aunque es un tema debatible la mayor o menor contribución de la glucemia basal y posprandial en los valores de HbA1c.

Con frecuencia los individuos con resistencia a la insulina manifiestan otras características cuales son: obesidad visceral, dislipemia, hipertensión, hiperinsulinemia, deterioro de la fibrinólisis, disfunción endotelial, hiperuricemia, inflamación vascular y aterosclerosis prematura (es el denominado síndrome metabólico o de resistencia a la insulina) que incrementan notablemente el riesgo de enfermedad cardiovascular, ya elevado en personas con DM2.

En base a todo lo anterior, en la fisiopatología de la DM2 intervienen varias alteraciones que contribuyen en mayor o menor grado, en función de las características del paciente y estadio de la enfermedad, a la disfunción metabólica que provoca la hiperglucemia. La DM2 es una enfermedad evolutiva, de forma que la alteración fisiopatológica dominante variará desde diferentes grados de resistencia insulínica al déficit absoluto de esta hormona. Los distintos tratamientos farmacológicos inciden más o menos específicamente en algunas de estas alteraciones. Aunque no son absolutamente independientes unas de otras, pueden desglosarse en las siguientes causas:

- **Resistencia a la insulina:** defectos en la sensibilidad a la insulina a nivel del tejido muscular (predominio de la hiperglucemia posprandial) y del hígado (predomi-

nio de la hiperglucemia en ayunas). Suele acompañarse de un fenotipo obeso/sobrepeso

- **Defectos de secreción de insulina:** falta del pico de secreción precoz y déficit de secreción global de insulina. Habitualmente se traduce en un fenotipo de normopeso/delgadez.

Si los diferentes fármacos disponibles para el tratamiento de la DM2 inciden en la corrección de alteraciones distintas, parece lógico y plausible pensar que la combinación de ellos puede ser eficaz. Así, si un paciente padece déficit de insulina a la vez que resistencia, combinar insulina con un fármaco que mejore la sensibilidad a la insulina parece beneficioso a nivel teórico. En otra situación, si coexiste hiperglucemia intensa en ayunas y moderada durante el día, una dosis de insulina que actúe en las primeras horas del día sobre la hiperglucemia basal, junto con un hipoglucemiante oral que mejore la hiperglucemia moderada del resto, parecería una combinación razonable. En definitiva, si en la DM2 intervienen varias alteraciones, actuar farmacológicamente e independientemente sobre cada una de ellas tiene una buena base teórica.

ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA DM2

A diferencia de lo que ocurre en la DM tipo 1, que se basa universalmente en la combinación del tratamiento con insulina, dieta y ejercicio físico, el tratamiento de la DM2 es

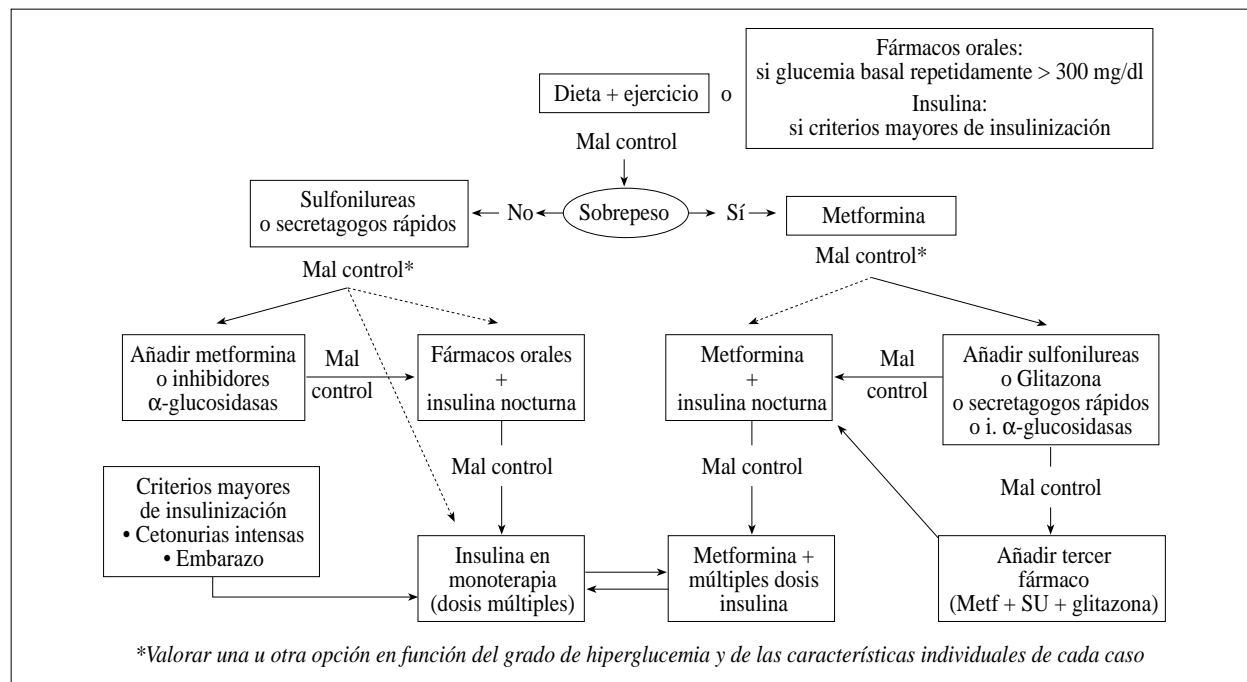


Figure 1. Algoritmo de tratamiento de la diabetes tipo 2.

muy variable en función de las características del paciente y del estadio evolutivo de la enfermedad. Los fármacos indicados en un paciente afecto de DM2 variarán desde la abstención de los mismos (tratamiento únicamente dietético y ejercicio físico), a la utilización de los diferentes tipos de fármacos orales o bien la administración de insulina, todos ellos solos o en diferentes combinaciones. Por tanto es fundamental reconsiderar periódicamente la efectividad del tratamiento. Los cambios vendrán motivados por diversos aspectos de la evolución de la enfermedad como son el estado ponderal (obesidad o normopeso), grado de resistencia a la insulina, grado de déficit de secreción de insulina, grado de control metabólico y la cifra de HbA1c, predominio de la

hiperglucemia en ayunas o bien en estadio posprandial, así como de la existencia de las distintas complicaciones crónicas u otros procesos concomitantes (insuficiencia renal, cardíaca o hepática).

Aunque siempre se deba de individualizar el tratamiento, el esquema terapéutico general propuesto por las diferentes guías terapéuticas^(9-12,14,15) es básicamente el siguiente:

- El tratamiento inicial ante un paciente al que se le diagnostica la enfermedad y que no presenta criterios de insulinización inmediata, consiste en una dieta adecuada a su estado ponderal (hipocalórica en caso de sobrepeso y normocalórica en caso de normopeso) y una pauta de ejercicio físico adecuada.

- Cuando a pesar de estas medidas, tras un tiempo prudencial, no se consigue un control adecuado, la tendencia actual es iniciar un tratamiento farmacológico de forma relativamente precoz. Si el paciente presenta sobrepeso u obesidad y no existen contraindicaciones, es de elección la metformina ya que tiene claras ventajas sobre el resto de fármacos orales al inhibir la producción hepática de glucosa, mejorar la sensibilidad a la insulina y no comportar aumento de peso. Si el control no es adecuado, puede asociarse una sulfonilurea (SU), una glitazona, un secretagogo de acción rápida o un inhibidor de las alfa-glucosidasas. En el paciente con normopeso, si el tratamiento dietético fracasa se

recomienda instaurar un fármaco que estimule la secreción de insulina (secretagogos). En este caso son de elección las SU por su mayor experiencia de uso, pero también cabe considerar los secretagogos de acción rápida. Si el control no es adecuado, puede asociarse a la sulfonilurea otro fármaco como la metformina, los inhibidores de la alfa-glucosidasa o las glitazonas.

- Por último, si fracasa el tratamiento con fármacos hipoglucemiantes, solos o combinados, debe pasarse al tratamiento con insulina sola o asociada a fármacos orales.

En la figura 1 se presenta el algoritmo de tratamiento.

TRATAMIENTO DE LA DM2 CON FÁRMACOS ORALES EN MONOTERAPIA

El tratamiento inicial en la DM2 consiste en establecer un plan de alimentación y actividad física adecuadas que permita controlar las cifras de glucemia. Estas medidas, a la larga, son insuficientes en la mayoría de pacientes por lo que tras aproximadamente 3 o 6 meses sin conseguir un control metabólico aceptable, y en ausencia de criterios de insulización, se debe instaurar tratamiento con un fármaco oral⁽⁹⁻¹⁶⁾. Los cambios en el tratamiento, basados en los niveles de HbA1c deben ser precoces para prevenir las complicaciones o retardar su progresión si ya están presentes^(14, 15).

TABLA II FÁRMACOS ORALES PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES DISPONIBLES EN ESPAÑA (SEPTIEMBRE 2003)

| | Nombre comercial | Presentación | Dosis diaria (mg) |
|-----------------------------------|------------------------|-----------------|-------------------|
| Sulfonilureas | | | |
| Clorpropamida ¹ | Diabinese | 250 mg | 125-750 |
| Glibenclamida | Daonil | 5 mg | 2,5-15 |
| | Euglucon | | |
| | Glucolon | | |
| | Norglicem | | |
| Gliclazida | Diamicon | 80 mg | 40-160 |
| Gliclazida MR | Uni-Diamicon | 30 mg | 30-120 |
| Glimepirida | Amaryl | 2,4 mg | 1-6 |
| | Roname | | |
| Glipentida | Staticum | 5 mg | 2,5-15 |
| Glipizida | Glibinese | 5 mg | 2,5-15 |
| | Minodiab | | |
| Gliquidona | Glurenor | 30 mg | 20-90 |
| Secretagogos acción rápida | | | |
| Repaglinida | Novonorm | 0,5, 1 y 2 mg | 1,5-12 |
| | Prandin | | |
| Nateglinida ² | Starlix | 60,120 y 180 mg | 180-540 |
| Biguanidas | | | |
| Metformina | Dianben 850 | 850 mg | 850-2550 |
| | Metformina EFG Géminis | | |
| Buformina ¹ | Silubin retard | 100 mg | 100-300 |
| I. glucosidasas | | | |
| Acarbosa | Glucobay | 50 y 100 mg | 25-300 |
| | Glumida | | |
| Miglitol | Diastabol | 50 y 100 mg | 25-300 |
| | Plumarol | | |
| Glitazonas | | | |
| Pioglitazona ³ | Actos | 15 y 30 | 15-45 |
| Rosiglitazona ³ | Avandia | 4 y 8 mg | 4-8 |

¹Actualmente no aconsejadas por el riesgo de interacciones o efectos adversos. ²No autorizada en monoterapia en Europa. Precisa visado de inspección. ³No autorizadas en asociación con insulina en Europa. Precisa visado de inspección.

Debe considerarse siempre la necesidad de insulización cuando el paciente presenta sintomatología hiperglucémica severa junto a una

glucemia basal mayor de 300 mg/dl. Con cierta frecuencia, tras un cierto tiempo y una vez conseguido un control aceptable, se puede suspender la

TABLA III PRINCIPALES EFECTOS DE LOS FÁRMACOS ORALES EN MONOTERAPIA

| | Sulfonilureas | Secretagogos de acción rápida (Glinidas) | Metformina | Inh. alfa-glucosidasas | Glitazonas |
|-----------------------------------|--|---|---|--|---|
| Mecanismo de acción | Aumento de la secreción de insulina | Aumento de la secreción de insulina posprandial inmediata | Reducción de la producción hepática de glucosa | Reducción de la absorción de hidratos de carbono complejos | Aumento de la captación de glucosa en la célula muscular |
| Descenso de glucemia | Preferentemente basal | Preferentemente posprandial | Preferentemente basal | Preferentemente posprandial | Preferentemente basal |
| Descenso de la HbA1c | ↓ 1,5-2% | ↓ 0,5-2% | ↓ 1,5-2% | ↓ 0,5 -1% | ↓ 1-1,5% |
| Posología | 30 min antes comidas (excepto glimepirida) | Al principio comidas | Con las comidas | Al principio comidas | Con las comidas |
| Hipoglucemias | Frecuentes (menor frecuencia con Gliclacida y Glimepirida) | Menos frecuentes que Glibenclamida No asociar repaglinida con gemfibrozilo | No produce | No producen | No producen |
| Cambios en el peso | Aumento | Discreto aumento (menor que Glibenclamida) | No aumento o ligera reducción | No aumento | Aumento |
| Insulinemia | Incremento | Incremento menor que Glibenclamida | Descenso | No cambios | Descenso |
| Efecto en los lípidos | No modifican | No modifica | ↓ Tg, Colesterol Total y LDL ↑ HDL | ↓ Tg | ↑ HDL (ambas) ↓ Tg (Pioglitazona), ↑ Colesterol Total y LDL (Rosiglitazona) |
| Otros efectos adversos relevantes | | | Diarrea (10-30%) Acidosis láctica (muy rara): contraindicada si existe insuficiencia renal o cardiaca) | Flatulencia (30-60%) | Hepatotoxicidad Edemas Descompensación de insuficiencia cardiaca |

insulina y reemplazarla por un fármaco oral, ya que al mejorar el control se reduce la glucotoxicidad de la hiperglucemia y mejora la sensibilidad a la insulina. Se considera necesaria una insulinización transitoria cuando aparecen enfermedades intercurrentes graves (infecciones), cirugía mayor, en la fase aguda de un IAM y durante el embarazo y la lactancia. En la tabla II se relacionan los fármacos orales disponibles en nues-

tro país. En primer lugar revisaremos las características principales de cada uno de los grupos de fármacos orales disponibles y sus indicaciones en monoterapia (Tabla III).

Sulfonilureas

Su principal mecanismo de acción es la estimulación de la liberación de insulina por las células beta pancreáticas, motivo por el que requieren la existencia de cierta reserva insulí-

ca. Se han descrito otros beneficios a nivel extrapancreático como la reducción de la producción hepática de glucosa o la mejora de la resistencia insulínica en tejidos periféricos aunque la relevancia clínica de estas acciones no parece evidente^(13, 14).

Son fármacos muy eficaces (reducción de la HbA1c de 1,5 a 2 puntos) y han demostrado en el estudio UKPDS reducciones de las complicaciones crónicas similares a las

obtenidas con la insulina⁽⁴⁾. Este mismo estudio ha descartado la relación entre mortalidad por infarto de miocardio y tratamiento con SU, sugerida en los años setenta por el estudio UGDP. En un período de 10 años se consiguió una reducción de 0,7 puntos en la HbA1c en los pacientes tratados con glibenclamida frente al tratamiento convencional (7,2 vs 7,9) con solo un incremento de peso de 1,7 kg respecto al otro grupo y con un 0,6% de hipoglucemias graves^(4, 17).

Glibenclamida, Gliclacida y Glimepirida son las SU más utilizadas en nuestro país. Glibenclamida es la más potente y la que ha sido utilizada en la mayor parte de estudios comparativos con otros fármacos orales. Sin embargo, por su mayor potencia, es la que comporta un mayor riesgo de hipoglucemias e hiperinsulinemia. Gliclacida de liberación prolongada y glimepirida podrían ser preferibles en pacientes obesos, ya que comportan un menor incremento de peso, así como en ancianos y cuando existe insuficiencia renal leve-moderada por el menor riesgo de hipoglucemias graves. Además aportan la ventaja de la dosis única diaria que sería una ventaja en pacientes polimedcados. Actualmente han quedado prácticamente en desuso clorpropamida y tolbutamida por sus mayor frecuencia de interacciones y efectos adversos.

Los alimentos interfieren su absorción (excepto en el caso de glimepirida) por lo que el fármaco se administrará al menos 30 minutos antes de iniciar la ingesta. Las dosis se aumentarán cada una o dos semanas hasta conseguir glucemias basales adecuadas.

En cuanto a la dosificación de las SU, diferentes estudios han demostrado que la mayor parte de ellas llegan al máximo de su efecto hipoglucemiante con dosis menores a las usadas habitualmente. Así por ejemplo, con 10 mg de glibenclamida, 15 mg de glipizida o 4 mg de glimepirida se controlan más del 75% de los pacientes⁽¹⁶⁾. En contra de lo que cabría esperar, cuando se superan estas dosis, se observa una menor secreción de insulina y un empeoramiento del control glucémico. Esto se debe a una desensibilización de la liberación de insulina inducida por las SU y se relaciona muy probablemente con una reducción del cierre del canal KATP por una regulación a la baja del receptor de SU o un efecto inhibidor directo sobre el propio canal KATP⁽¹⁶⁾.

El principal efecto secundario de las SU es la hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia grave con glibenclamida (1,66 por 100 personas-año) es casi el doble que con gliclacida o glimepirida⁽¹⁶⁾. En este punto cabe recordar que los pacientes tratados con insulina tienen una mayor incidencia de hipoglucemias graves (2,76 por 100 personas-año)^(16, 17). Los factores predisponentes más frecuentes son la edad superior a 60 años, la disminución u omisión de la ingesta, la insuficiencia renal o hepática y, en menor grado, el consumo de alcohol y fármacos que interfieren en su metabolismo y eliminación⁽¹⁶⁾. La frecuencia de hipoglucemias (graves y no graves) en pacientes tratados con SU en el estudio UKPDS fue la mitad que en los tratados con insulina (17% vs 37% respectivamente)⁽¹⁷⁾. Gliclazida y

Glimepirida han sido utilizadas en pacientes con insuficiencia renal crónica leve o moderada sin que se haya observado acumulación del fármaco ni incremento de las hipoglucemias, hecho que se atribuye a un mayor aclaramiento del fármaco al aumentar el volumen de distribución por una menor unión a proteínas plasmáticas^(16, 18). En la insuficiencia renal avanzada (aclaramiento de creatinina < 25 ml/min) no deben utilizarse. En estos casos debe valorarse firmemente la insulinización.

En los últimos años ha habido un intenso debate sobre el posible aumento del riesgo de eventos coronarios en pacientes tratados con SU, especialmente con glibenclamida⁽¹⁶⁾. Las SU actuarían sobre los canales KATP de la célula pancreática pero también, aunque en menor medida, sobre los canales KATP cardiovasculares (especialmente del miocardio), lo que podría aumentar el riesgo de isquemia aguda al interferir la activación de dichos canales anulando el preconditionamiento que tras un primer episodio de isquemia protege a los pacientes de un nuevo episodio. Un reciente estudio con glibenclamida, glimepirida o placebo así lo demuestra⁽¹⁹⁾. Para algunos autores sería preferible utilizar glimepirida, gliclacida o las nuevas glinidas en los pacientes con enfermedad coronaria, en lugar de glibenclamida. A pesar de todo ello, los beneficios demostrados por glibenclamida en el estudio UKPDS dejan en el terreno de la hipótesis el posible beneficio de utilizar fármacos más selectivos de los canales KATP pancreáticos⁽¹⁶⁾.

Las contraindicaciones de las SU son la alergia a las sulfamidas, la DM tipo 1, la DM secundaria a alteración pancreática y la insuficiencia renal o hepática graves. Finalmente, también están contraindicadas en el embarazo y la lactancia por el riesgo de hipoglucemia en el recién nacido.

Metformina

El mecanismo de acción principal de metformina es la reducción de la producción hepática de glucosa mediante la disminución de la gluconeogénesis hepática aunque, en menor grado, también aumenta la captación de glucosa en la célula muscular^(21, 22). La metformina es la única biguanida recomendada actualmente ya que la fenformina y la buformina parecen tener un riesgo elevado de acidosis láctica⁽²¹⁾. El riesgo de acidosis láctica ha sido el principal freno a la utilización de metformina a pesar de estar disponible en el mercado desde 1957 y tener numerosas ventajas respecto a las SU.

Su efectividad es similar a la de las SU (reducciones de HbA1c entre 1,5 y 2%) pero sin producir aumento de peso ni hipoglucemias y se asocia a una reducción de las cifras de PA, triglicéridos y LDL⁽²¹⁻²³⁾. En algunos estudios incluso se ha llegado a observar una ligera reducción de peso. Además es el único fármaco que ha demostrado una reducción significativa de las complicaciones macrovasculares en el grupo de pacientes con sobrepeso en el estudio UKPDS⁽⁵⁾. Por todo ello, se recomienda como fármaco de primera elección en pacientes con sobrepeso⁽⁹⁻¹⁵⁾, aunque algunas guías recomien-

dan considerarla de primera línea también en los pacientes sin sobrepeso⁽¹²⁾.

Se debe empezar con un comprimido al día (850 mg) en la comida principal, para mitigar los frecuentes efectos adversos gastrointestinales. Las dosis deberían incrementarse cada una o dos semanas hasta un máximo de dos o tres comprimidos según la respuesta clínica. Un 85% de los pacientes consiguen la máxima reducción de HbA1c (2%) con dosis de 2000 mg, sin obtener reducciones adicionales cuando se llega a los 2.500 mg⁽²³⁾. No se metaboliza en el hígado y su eliminación es renal.

El efecto secundario más frecuente es la diarrea (30%), que es dosis-dependiente, autolimitada y transitoria, y que suele remitir al reducir la dosis del fármaco. Un 5% de los pacientes no toleran ni siquiera la dosis mínima⁽²¹⁾. El efecto secundario más grave, aunque muy poco frecuente, es la acidosis láctica con una incidencia de 0,01-0,067 casos por 1.000 pacientes/año y una mortalidad del 50%. La mayoría de casos se han dado en individuos con insuficiencia renal o respiratoria, en los que estaba claramente contraindicada^(21, 25). Recientemente se ha cuestionado el papel de la metformina en la acidosis láctica llegando a sugerir que podría tratarse de una asociación no causal en pacientes con una enfermedad aguda grave y que incluso podría tener un efecto protector sobre la mortalidad asociada a acidosis láctica en los pacientes que la estaban tomando⁽²⁴⁾. De hecho no se ha detectado ningún episodio en los ensayos clínicos ni estudios prospec-

tivos revisados por la Cochrane⁽²⁵⁾. Sin embargo, diferentes estudios observacionales han detectado que metformina sigue prescribiéndose en pacientes con insuficiencia renal o incluso cardíaca^(26, 27) en los que está contraindicada. Para algunos autores debería modificarse la ficha técnica del fármaco contraindicándolo únicamente en casos de insuficiencia renal (creatinina > 1,5mg/dl) o insuficiencia cardíaca severa (grados III y IV de la clasificación de New York)⁽²⁷⁾. El déficit de absorción de vitamina B₁₂, observado en un 30% de pacientes, raramente provoca anemia perniciosa.

Son contraindicaciones la insuficiencia renal por el riesgo de acumulación del fármaco, la insuficiencia respiratoria o cardíaca crónicas, la cirrosis con insuficiencia hepática, el embarazo y la lactancia, el consumo crónico de alcohol y los déficits de vitamina B₁₂ y ácido fólico. Puede prescribirse en pacientes ancianos aunque a partir de los 80 años siempre debe garantizarse que el aclaramiento de creatinina sea superior a 60 ml/min/1,73m², ya que los valores de creatinina sérica no son una medida fiable de la función renal en las personas de edad avanzada.

Debe suspenderse el tratamiento y proceder a la insulización transitoria en caso de cirugía mayor, infarto agudo de miocardio, infecciones graves y cualquier otra situación que predisponga a insuficiencia renal aguda o acidosis. En caso de exploraciones radiológicas con contrastes yodados, para evitar el riesgo de insuficiencia renal aguda, es suficiente suspenderla el día de la prueba⁽²⁷⁾.

Secretagogos de acción rápida o glinidas

Las glinidas son secretagogos que actúan a nivel pancreático facilitando la liberación posprandial de insulina, con un menor incremento de la insulina basal que las SU. Son fármacos de la familia de las meglitinidas que se absorben rápidamente, con una vida media corta, por lo que tienen menos riesgo de hipoglucemia y podrían ser ventajosas para controlar las hiperglucemias posprandiales y en pacientes con insuficiencia renal o riesgo de hipoglucemia^(14-16, 28, 29).

La reducción de HbA1c observada con Repaglinida es semejante a la descrita para sulfonilureas y metformina (1,5-2 puntos) pero con unos valores de glucemia posprandial significativamente inferiores^(28, 29). Las reducciones observadas con Nateglinida son inferiores (0,5-1 punto)^(15, 28).

Por su perfil de acción deben administrarse inmediatamente antes de las comidas. La dosis inicial con Repaglinida es de 1 mg en cada una de las comidas principales y se debe aumentar hasta un máximo de 4 mg según la respuesta de las glucemias. En el caso de Nateglinida, no es necesario la titulación y puede administrarse la misma dosis (120 mg en cada comida) desde el principio⁽²⁸⁾.

Las glinidas constituyen una alternativa cuando las SU están contraindicadas o no se toleran aunque serían especialmente útiles cuando predominan las hiperglucemias posprandiales⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ y con la ventaja de su seguridad en ancianos y en casos de insuficiencia renal así como en pacientes que no siguen patrones de ali-

mentación regulares⁽¹²⁾. Dado que se trata de fármacos de reciente introducción no disponemos de resultados sobre complicaciones crónicas de la DM2, por lo que el nivel de evidencia científica que soporta su utilización como fármacos de primera elección es menor que el de las SU. Nateglinida ha sido autorizada únicamente para el tratamiento combinado con metformina en la Unión Europea.

Repaglinida no debe asociarse con gemfibrozilo ya que su interacción hepática provoca un aumento del efecto y la duración de la acción de repaglinida, habiéndose descrito varios casos de hipoglucemia grave⁽³⁰⁾. Tanto la repaglinida como la nateglinida han sido autorizadas en caso de insuficiencia renal crónica.

Inhibidores de las alfa glucosidasas

Este grupo está constituido por Acarbosa y Miglitol. Inhiben de forma competitiva y reversible las alfa-glucosidasas de la microvellosidades intestinales retrasando la absorción de los hidratos de carbono complejos y disminuyendo el pico glucémico posprandial. En monoterapia no producen incremento de peso ni hipoglucemia. Algunos estudios han mostrado un modesto descenso de los triglicéridos sin cambios en el colesterol-LDL ni HDL⁽³¹⁾.

El efecto de los inhibidores de las alfa-glucosidasas sobre la HbA1c es inferior al observado con SU y metformina (0,5-1 punto), por lo que la mayoría de autores y guías recomiendan reservarlas para el tratamiento combinado y especialmente cuando existe contraindicación o intolerancia a otros fármacos^(12, 15). Su

efectividad es menor en pacientes que hacen dietas pobres en hidratos de carbono. En el estudio UKPDS se utilizó acarbosa frente a placebo en 1946 pacientes, independientemente del tratamiento que estuvieran recibiendo: dieta, SU, Metformina, Insulina sola o combinada con SU o metformina. Globalmente, en los pacientes que todavía tomaban el tratamiento al cabo de los 3 años, se observó una reducción de la HbA1c del 0,5%, siendo solo de 0,2 en el análisis por intención de tratar⁽³²⁾. Miglitol, comercializado más recientemente, dispone de menos estudios aunque no parece aportar ningún aspecto diferencial respecto a acarbosa^(14, 15, 33).

Recientemente se han publicado los resultados sobre los eventos cardiovasculares en el estudio de prevención de la diabetes STOP-NIDDM⁽³⁴⁾. Aunque no se trata de un estudio de intervención sobre personas con diabetes sino con intolerancia a la glucosa, la reducción significativa del 47% del riesgo relativo de eventos cardiovasculares observada en el grupo que recibió acarbosa, en principio atribuible al descenso de la glucemia posprandial, podría reforzar su utilización en pacientes en los que predominan las glucemias posprandiales. Sin embargo, a pesar de que está bien establecido el mayor riesgo de la hiperglucemia posprandial frente a la hiperglucemia en ayunas en población general, se precisa de estudios en pacientes con diabetes que confirmen las posibles ventajas de un tratamiento dirigido a corregir la hiperglucemia posprandial.

La dosis inicial aconsejada es de 25 mg (1/2 comprimido) al iniciar las

comidas y sin masticar. La dosis debe ser aumentada semanalmente para minimizar los efectos secundarios, hasta llegar a 300 mg/día que es la dosis habitual. Su acción máxima se observa a los 3 meses⁽³¹⁾.

Los efectos gastrointestinales, flatulencia en el 30-60% y diarrea en el 16%, son frecuentes y comportaron una importante tasa de abandonos en el estudio UKPDS (58% con acarbo- sa frente al 39% con placebo)⁽³²⁾. Se han descrito algunos casos de elevación de transaminasas con dosis elevadas de acarbo- sa y que desaparecen al suspender el fármaco, por lo que podría ser aconsejable su determinación a los 3 meses de iniciar el tratamiento.

Se recomienda su uso como primer fármaco en pacientes con valores elevados de HbA1c y glucemias basales aceptables en los que predominan las hiperglucemias posprandiales, aunque algunos autores y guías limitan su indicación a los casos en que existen contraindicaciones o riesgo de efectos adversos severos con SU o metformina^(12, 15).

Las contraindicaciones de los inhibidores de las alfa-glucosidasas son las enfermedades intestinales crónicas, el embarazo y la lactancia, la cirrosis hepática y la insuficiencia renal con niveles de creatinina plasmática superiores a 2 mg/dl ya que puede aumentar los niveles plasmáticos de acarbo- sa y no se dispone de estudios sobre las posibles consecuencias de este fenómeno⁽¹⁴⁾.

Glitazonas

Este grupo, también llamado tiazolidinonas o agonistas ppar-

gamma, está formado por Rosiglitazona y Pioglitazona. Su principal mecanismo de acción consiste en incrementar la captación y uso de la glucosa en los tejidos, básicamente en músculo y tejido graso⁽³⁶⁾. También disminuyen la síntesis de ácidos grasos libres y, en menor medida la gluconeogénesis a nivel hepático. Todo ello hace que además de mejorar los niveles de glucemia y de HbA1c (entre 1 y 1,5 punto de descenso de la HbA1c), aumente la sensibilidad a la insulina sin hacerlo su secreción^(14, 15, 35). Por este motivo, no producen hipoglucemias. Se han descrito reducciones de las concentraciones de insulina, así como de otros factores relacionados con el síndrome metabólico: reducción de la Presión arterial, triglicéridos, ácidos grasos libres, albuminuria y otros factores relacionados con la aterosclerosis (grasa visceral, el PAI-1 y la Proteína C Reactiva)^(36, 37). Se metabolizan en hígado y se excretan por heces.

La dosis inicial es de 4 mg una vez al día con Rosiglitazona y 30 mg con Pioglitazona. Al cabo de tres meses, si la respuesta no se considera suficiente, se puede aumentar hasta 8 mg la dosis de Rosiglitazona (4 mg dos veces al día) y hasta 45 mg la de Pioglitazona (en dosis única)^(14, 15, 35). Su absorción no se afecta con las comidas.

Las glitazonas pueden producir daño hepatocelular en un 2% de pacientes, en la mayoría de casos leve, excepto en el caso de Troglitazona con la que se produjeron algunos casos de necrosis hepática grave, motivo por el que fue retirada defini-

tivamente del mercado en el año 2000. En la ficha técnica se recomienda no prescribirlas si existe elevación de transaminasas y efectuar un control bimensual de la función hepática durante el primer año de su utilización, aunque probablemente no sea una medida coste-efectiva⁽¹²⁾.

Además de estas alteraciones se han comunicado otros efectos adversos: aumento de peso atribuible a retención hidrosalina y una redistribución de la grasa corporal con una ligera disminución de la visceral y un mayor aumento de la subcutánea⁽³⁶⁾. La aparición de edemas, la disminución de las cifras de hemoglobina y la descompensación de insuficiencia cardiaca, especialmente en pacientes tratados con insulina, son atribuibles a retención hidrosalina y desaparecen al retirar el fármaco. En cuanto a los lípidos, rosiglitazona provoca un aumento del colesterol total, HDL y LDL (por aumento del tamaño y menor densidad de las partículas) sin variar el índice LDL/HDL, mientras que la pioglitazona solo aumenta el HDL y reduce los triglicéridos⁽³⁶⁾.

Aunque está autorizada su prescripción en monoterapia, la falta de estudios a largo plazo, su coste elevado y su efectividad no superior a la de SU y metformina, hace que las guías más recientes consideren que es preferible resevarlas para pacientes con obesidad en que ha fracasado la monoterapia^(10, 12, 38). Hasta el momento no se ha autorizado su utilización con insulina en la Unión Europea, aunque sí en Estados Unidos.

Están contraindicadas en caso de insuficiencia cardiaca o enfermedad hepática.

TABLA IV PRINCIPALES EFECTOS DE LOS TRATAMIENTOS COMBINADOS CON FÁRMACOS ORALES

| | Sulfonilurea + Metformina | Glinida + Metformina | Sulfonilurea + Inh. glucosidasas | Metformina + Inh. glucosidasas | Sulfonilurea + Glitazona | Metformina + Glitazona | Glinida + Glitazona | Triple Terapia* |
|-----------------------------------|--|--|-------------------------------------|--|--|---|--|---|
| Descenso de glucemia | Preferentemente basal | Metform: basal Gli: posprandial | SU: basal Inh: posprandial | M: basal Inh: posprandial | Preferentemente basal | Preferentemente basal | Gtz: basal Gli: posprandial | Gtz: basal Inh: posprandial |
| Descenso de la HbA1c | ↓ 1-2% | ↓ 0,5-1,5% | ↓ 0,5-1% | ↓ 0,5-1% | ↓ 1-1,5% | ↓ 1-1,5% | ↓ 0,5-1,5% | ↓ 0,5-1,5% |
| Hipoglucemias | Frecuentes | Poco frecuentes | Poco frecuentes | Muy poco frecuentes | Poco frecuentes | Muy poco frecuentes | Poco frecuentes | Poco frecuentes |
| Cambios en el peso | Aumento al añadir SU | Aumento al añadir Glinida | Aumento al añadir SU | No aumento | Aumento | Aumento | Aumento | Aumento |
| Insulinemia | Incremento al añadir SU | Incremento al añadir Glinida | Incremento al añadir SU | No cambios | Reducción al añadir glitazona | Reducción al añadir glitazona | Reducción al añadir glitazona | Reducción al añadir glitazona |
| Efecto en los lípidos | ↓ Tg, Colesterol Total y LDL ↑ HDL al añadir metformina | ↓ Tg, Colesterol Total y LDL ↑ HDL al añadir metformina | ↓ Tg alañadir inhibidor | ↓ Tg, Colesterol Total y LDL ↑ HDL al añadir metformina | ↓ Tg, ↑ Colesterol Total y LDL y HDL al añadir glitazona | ↓ Tg ↑ Colesterol Total y LDL y HDL al añadir glitazona | ↓ Tg ↑ Colesterol Total y LDL y HDL al añadir glitazona | ↓ Tg ↑ Colesterol Total y LDL y HDL al añadir glitazona |
| Otros efectos adversos relevantes | Diarrea Acidosis láctica | Diarrea Acidosis láctica | Flatulencia | Flatulencia Diarrea Acidosis láctica | Hepatotoxicidad Edemas Descompensación de Insuficiencia cardiaca | Hepatotoxicidad Edemas Descompensación de Insuficiencia cardiaca Diarrea Acidosis láctica | Hepatotoxicidad Edemas Descompensación de Insuficiencia cardiaca | Hepatotoxicidad Edemas Descompensación de Insuficiencia cardiaca Diarrea Acidosis láctica |

*Sulfonilurea + Metformina + Glitazona (o inhibidor glucosidasas)

Sus indicaciones son básicamente situaciones de predominio de resistencia a la insulina (obesidad abdominal), especialmente cuando existe intolerancia o contraindicación para el uso de metformina así como para el tratamiento combinado con SU o metformina^(12-15, 36, 38).

TRATAMIENTO COMBINADO CON FÁRMACOS ORALES

Cuando se inicia el tratamiento farmacológico en monoterapia hasta

un 30% de pacientes responden de manera insuficiente. Este fenómeno, conocido como «fracaso primario» y atribuido inicialmente únicamente a las SU, se ha descrito también con el resto de fármacos orales y tiene relación con el grado de hiperglucemia⁽¹⁴⁾. En la mayoría de casos, sin embargo, se puede conseguir un control aceptable que puede durar varios años, tras los cuales se observa un progresivo empeoramiento del control metabólico independientemente del fármaco utilizado. Este fenómeno, conocido como «fracaso secun-

dario» es debido a la pérdida progresiva de la secreción de insulina, forma parte de la evolución natural de la DM2 y está determinado genéticamente. Se estima que hasta un 10% de pacientes/año dejan de responder a la monoterapia. En el estudio UKPDS, al cabo de 9 años del tratamiento en monoterapia (SU, metformina e insulina), menos del 25% de los pacientes presentaban valores de HbA1c < 7%⁽³⁹⁾. Para mejorar el control glucémico en esta situación, actualmente todas las guías de tratamiento proponen añadir un segundo

fármaco oral⁽⁹⁻¹²⁾. En algunos casos podría considerarse la posibilidad de utilizar insulina sola o asociada a un fármaco oral, pero la menor aceptación de la terapia insulínica por parte de los pacientes probablemente condiciona esta posibilidad (Fig. 1). La justificación de la terapia combinada se basa no solo en el fracaso de la monoterapia a largo plazo sino en el hecho, avalado por diferentes estudios, de que es factible aprovechar el efecto sinérgico de los diferentes mecanismos de acción de los fármacos^(9-15, 40, 41). La terapia combinada permite, además, utilizar menores dosis de los fármacos, lo que puede reducir la frecuencia o gravedad de los efectos adversos (generalmente dependientes de la dosis), y con una efectividad superior. En la tabla IV se presentan resumidas las ventajas e inconvenientes de las diferentes pautas de tratamiento combinado. Aunque todos los fármacos podrían actuar sinérgicamente, no se recomienda en general la asociación de una SU con una glinida ya que el modo de acción de inicio y fin rápido de las glinidas sobre el receptor de la célula beta es anulado por la acción mantenida de la sulfonilurea⁽⁴¹⁾. Tampoco se dispone de experiencias publicadas con la asociación de glinidas e inhibidores de las alfa-glucosidasas⁽⁴¹⁾. Dado que ambos fármacos actúan sobre la fase posprandial, no parece recomendable su asociación, por lo que tampoco se abordará en esta revisión.

Sulfonilurea-metformina

Constituye la asociación con más experiencia de uso y la que es potencialmente más beneficiosa ya que

incide en los dos principales mecanismos fisiopatológicos de la DM2: la insulindeficiencia (SU) y la insulínresistencia (metformina). La adición de metformina a pacientes tratados con sulfonilurea disminuye la glucemia basal en un 25-30% y la HbA1c en un 1,5-2 puntos sin aumentar significativamente el número de hipoglucemias^(14,15,40,41). También se ha observado una disminución entre el 10 y el 15% del colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos y un aumento de HDL-colesterol.

En el estudio de DeFronzo, 422 pacientes con control deficiente con glibenclámda fueron asignados a placebo o metformina durante 29 semanas. En el grupo de placebo la HbA1c aumentó en 0,2 puntos mientras que en el de metformina se redujo en 1,7 puntos por lo que el beneficio de la adición de metformina fue de 1,9 puntos⁽⁴²⁾. Por su parte, el estudio de Hermann estableció que la mejora en la HbA1c es independiente del fármaco con que se inicie el tratamiento. Así, 144 pacientes tratados únicamente con dieta fueron randomizados a empezar por glibenclámda, o bien metformina o la asociación de ambas⁽⁴³⁾. Al cabo de 6 meses los descensos de la HbA1c fueron de 2,3 para los que empezaron por metformina, 2,0% para los que empezaron por glibenclámda y 2,2 para los que empezaron con ambas a la vez. Todos los pacientes consiguieron valores de HbA1c < 7%. Sin embargo, los beneficios atribuibles a la adición de uno u otro fármaco respecto a la monoterapia fueron menores que los obtenidos por DeFronzo: glibenclámda 1% y metformina 0,9%⁽⁴³⁾. Aunque la

mayor parte de estudios se han realizado con glibenclámda, cabe esperar mejoras similares con otras SU, y probablemente con menores efectos adversos como por ejemplo el estudio de Charpentier en el que 372 pacientes fueron asignados a seguir con metformina, cambiar a glimepirida o a la adición de glimepirida durante 5 meses. La adición de glimepirida comportó una reducción adicional de 0,8 puntos de HbA1c⁽⁴⁴⁾. Recientemente se ha puesto énfasis en el inicio del tratamiento con dos fármacos a dosis bajas^(15, 40, 41). De hecho, en numerosos países se haya disponible ya una presentación de glibenclámda 2,5 mg y metformina 500 mg con la intención de iniciar el tratamiento combinado desde el principio habiéndose mostrado igual o más eficaz pero con menos efectos adversos que la monoterapia^(43, 45).

Asociación de metformina-sulfonilureas y mortalidad

En el estudio UKPDS se probó esta asociación mediante la asignación aleatoria a tratamiento durante tres años con metformina en un subgrupo de pacientes con mal control a pesar de dosis plenas de SU (clorpropamida o glibenclámda)⁽⁴⁶⁾ observándose un aumento significativo de la mortalidad relacionada con la diabetes (RR: 1,96, p: 0,0039) frente al grupo que recibió placebo, lo que ponía en cuestión la seguridad de esta combinación⁽⁵⁾. Los autores atribuyeron este hecho al azar ya que, además del pequeño número de eventos y el corto tiempo de seguimiento (3 años), ambos grupos presentaron una mortalidad menor que la

esperada en comparación con el total de la cohorte del estudio. De hecho, aunque la mortalidad fue mayor en los pacientes tratados con la combinación, el número total de eventos cardiovasculares fue similar y realizando un metanálisis de todos los pacientes tratados con la combinación en el UKPDS se observa una reducción no significativa de la mortalidad relacionada con la diabetes del 5% ($p=0,78$)⁽⁵⁾. Para contribuir a la polémica, un estudio observacional retrospectivo sueco reportó un incremento de la mortalidad total (OR: 1,63) y coronaria (OR: 1,73) en 169 pacientes tratados con la asociación frente a 741 que recibían solo SU⁽⁴⁷⁾. Sin embargo, tal como reconocen los propios autores, el hecho de que el tiempo de evolución y la gravedad de la diabetes fuera mayor en los tratados con la combinación resta validez a este hallazgo⁽⁴⁷⁾. Recientemente se ha publicado un estudio epidemiológico observacional canadiense con mayor tamaño muestral y tiempo de seguimiento (5,1 años de seguimiento medio) en el que se compara la mortalidad cardiovascular y total desde el momento que iniciaban el tratamiento con SU (n: 3.033), metformina (n: 1.150) o la combinación de ambas (n: 4.683). Las OR en el grupo tratado con metformina y SU respecto a los tratados con SU en monoterapia fueron de 0,66 (mortalidad total) y 0,64 (mortalidad cardiovascular)⁽⁴⁸⁾. Actualmente, a pesar de estas controversias, se acepta que esta asociación es segura y de elección cuando fracasa cualquiera de los dos fármacos en monoterapia^(9-12,14,15).

- *Fundamento fisiopatológico*: efecto sinérgico al producirse una estimulación de la secreción de insulina por parte de las SU y una reducción de la producción hepática de glucosa (gluconeogénesis) por metformina.
- *Efectividad sobre la HbA1c*: reducción adicional de 1,5 a 2 puntos independientemente del fármaco de partida.
- *Efectividad sobre el estado ponderal*: la adición de metformina a un paciente tratado con SU no supone un incremento de peso e incluso puede producirse una discreta reducción. Cuando es la SU la que se añade a la Metformina cabe la posibilidad de que se produzca un ligero aumento de peso.
- *Efectividad sobre el perfil lipídico*: las SU tienen un efecto neutro, mientras que metformina reduce los niveles de triglicéridos, Colesterol total y LDL e induce un leve aumento de HDL.
- *Hipoglucemias*: cabe esperar un incremento del riesgo cuando se añade SU a pacientes tratados con metformina. Al añadir metformina a una SU también puede aumentar la frecuencia de hipoglucemias por la mejora de los niveles glucémicos basales.
- *Efectos secundarios*: se debe respetar escrupulosamente la contraindicación de la insuficiencia renal por el riesgo de hipoglucemias y de acidosis láctica. Pueden aparecer diarreas al añadir Metformina.
- *Perfil de paciente idóneo*: paciente con o sin sobrepeso en tratamiento con SU o metformina en

monoterapia y con control metabólico deficiente mantenido. La adición de SU o metformina es la combinación con mayor experiencia y efectividad y, por tanto, de primera elección siempre y cuando no existan contraindicaciones.

Sulfonilurea-inhibidor de las alfa-glucosidasas

La adición de un Inhibidor de las alfa-glucosidasas (acarbosa o miglitol) a una sulfonilurea contribuye a controlar la glucemia posprandial y disminuye la HbA1c de 0,5 a 1% sin que se observen cambios en los niveles de insulina ni aumento de las hipoglucemias⁽⁴⁹⁻⁵²⁾. Podría ser de utilidad cuando existe contraindicación a otros fármacos orales (metformina o glitazonas), pero se debe tener en cuenta que sus resultados son inferiores a los de la asociación de SU con metformina y su coste es mayor.

Existe mayor experiencia con acarbosa que con miglitol. Acarbosa fue utilizada en el estudio UKPDS en combinación (añadida al tratamiento que ya tomaba el paciente) durante tres años⁽³²⁾. En el grupo que estaba siendo tratado con SU se observó una reducción significativa de 0,5 puntos de la HbA1c en los pacientes que al finalizar el período seguían tomando acarbosa, aunque fue menor, y sin significación estadística, en el análisis por intención de tratar (0,2 puntos)⁽³²⁾. En el estudio de Chiasson, se obtuvo una reducción de 0,9 puntos en los 103 pacientes tratados con SU que fueron asignados a acarbosa o placebo durante 1 año⁽⁴⁹⁾. Disponemos de 2 estudios comparativos de la asociación

ción de SU con metformina o acarbosa, en los que ésta no fue superior a metformina^(51, 52). En cuanto a Miglitol, en el estudio de Johnston, en 192 pacientes, al asociarlo a SU durante 14 semanas, comportó una reducción de 0,8 puntos en la HbA1c⁽⁵³⁾.

Debe tenerse en cuenta el riesgo de hipoglucemia que debe ser tratada con glucosa pura (ya que la sacarosa, azúcar común, es un disacárido) así como los frecuentes efectos secundarios gastrointestinales.

- *Fundamento fisiopatológico:* efecto sinérgico al producirse una estimulación de la secreción de insulina por parte de las SU y una reducción de las glucemias posprandiales por el retraso en la absorción de hidratos de carbono.
- *Efectividad sobre la HbA1c:* reducción adicional de 1,5 a 2 puntos cuando se añade la SU y entre 0,5 y 1 punto cuando se añade un inhibidor de las alfa-glucosidasas.
- *Efectividad sobre el estado ponderal:* cuando se añade una SU a pacientes tratados con inhibidores cabe la posibilidad de que se produzca un ligero aumento de peso durante los primeros meses. Acarbosa y miglitol no producen cambios en el peso.
- *Efectividad sobre el perfil lipídico:* tanto las SU como los inhibidores tienen un efecto neutro aunque se podrían reducir los niveles de triglicéridos de manera indirecta al mejorar el control glucémico.
- *Hipoglucemias:* cabe esperar un incremento del riesgo cuando se

añade SU a pacientes tratados con inhibidores. Se debe usar glucosa pura para su resolución.

- *Efectos secundarios:* se debe respetar escrupulosamente la contraindicación de la insuficiencia renal por el riesgo de hipoglucemia severa. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de aparición de efectos secundarios gastrointestinales, que son frecuentes con acarbosa y miglitol.
- *Perfil de paciente idóneo:* paciente con o sin sobrepeso, en tratamiento con una SU con grado de control metabólico inadecuado, básicamente por mantener glucemias posprandiales elevadas o cuando existe contraindicación o intolerancia a metformina o glitazonas.

Metformina-inhibidores de las alfa-glucosidasas

Podría ser de utilidad cuando existe contraindicación a otros fármacos orales (glitazonas o sulfonilureas), pero teniendo en cuenta que sus resultados son inferiores a los de la asociación de SU con metformina y su coste es mayor. Además cabe considerar el riesgo de que se potencien sus efectos secundarios. En cuanto al riesgo de interacciones, aunque se ha descrito la interferencia en la biodisponibilidad de la metformina, no parece tener relevancia clínica.

Existe bastante experiencia con la asociación de metformina con acarbosa y menos con miglitol. En el ensayo con acarbosa del estudio UKPDS se observó a los tres años una reducción no significativa de 0,7 puntos en los pacientes tratados con metformi-

na que al finalizar el período de estudio seguían tomando acarbosa y de 0,3 en el análisis por intención de tratar⁽³²⁾. Reducciones similares de la HbA1c se han observado con acarbosa en los estudios de Chiasson (0,8 puntos)⁽⁴⁹⁾ y de Rosenstock (0,65 puntos)⁽⁵⁴⁾. En este último estudio los efectos adversos no aumentaron y sin sobrepasar el 30%. No se observaron cambios en las concentraciones de insulina, en el perfil lipídico ni en el peso⁽⁵⁾. El reciente estudio de Phillips mostró una reducción similar en la HbA1c (0,7 puntos) pero los efectos adversos fueron de un 28% en el grupo que recibió placebo frente a un 57,5% en el grupo de tratamiento combinado con acarbosa⁽⁵⁵⁾.

En cuanto a la adición de Miglitol en pacientes tratados con metformina, disponemos de dos estudios: el de Chiasson, durante 36 semanas en 318 pacientes, en el que la reducción de la HbA1c fue de 0,5 puntos⁽⁵⁶⁾ y el de Van Gaal con 152 pacientes durante 32 semanas en que la reducción fue de 0,4 puntos⁽⁵⁷⁾:

- *Fundamento fisiopatológico:* efecto sinérgico al producirse una reducción de las glucemias basales al disminuir la producción hepática de glucosa (gluconeogénesis) por la metformina y una reducción de las posprandiales por efecto del inhibidor, sin aumento de la insulinemia.
- *Efectividad sobre la HbA1c:* reducción adicional de 1,5 a 2 puntos cuando se añade la metformina y entre 0,5 y 1 punto cuando se añade un inhibidor.
- *Efectividad sobre el estado ponderal:* ninguno de los dos com-

porta aumento del peso. La adición de metformina a un paciente tratado con acarbosa podría producir una discreta reducción.

- *Efectividad sobre el perfil lipídico*: los inhibidores tienen un efecto neutro, mientras que la adición de metformina reduce los niveles de triglicéridos, colesterol total y LDL y produce un leve aumento de HDL.
- *Hipoglucemias*: aunque ninguno de los dos fármacos produce hipoglucemia por sí mismo, en caso de producirse se debe administrar glucosa pura.
- *Efectos secundarios*: se debe respetar escrupulosamente la contraindicación de la insuficiencia renal por el riesgo de acidosis láctica. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de agravamiento de los efectos secundarios gastrointestinales, que son frecuentes con ambos fármacos.
- *Perfil de paciente idóneo*: paciente con sobrepeso u obesidad, en tratamiento con metformina con control metabólico inadecuado, básicamente por mantener glucemias posprandiales elevadas o cuando existe contraindicación o intolerancia a SU o glitazonas.

Metformina-glinida

La adición de Repaglinida o Nateglinida a pacientes tratados con metformina podría ser equiparable a la asociación de SU+Metformina aunque dada su reciente introducción se dispone de menos ensayos clínicos y su coste es mayor. La menor frecuencia de hipoglucemias graves observada en pacientes tratados con

nateglinida o repaglinida en comparación con glibenclamida haría preferible esta asociación a la de SU+Metformina en pacientes con riesgo de hipoglucemia (ancianos, por ejemplo) y en pacientes en los que predominan las hiperglucemias posprandiales o no pueden seguir patrones alimentarios regulares⁽¹²⁾, aunque no hay estudios comparativos.

En el estudio de Moses, la adición de 4 mg de repaglinida en las 3 comidas en pacientes tratados con metformina comportó una reducción adicional de la HbA1c de 1.1 puntos respecto al grupo de placebo, un incremento de peso de 2,4 kg y que un 33% de ellos presentaron alguna hipoglucemia, aunque solo en 2 pacientes la glucemia capilar fue menor de 50 mg/dl⁽⁵⁸⁾. En dos estudios realizados con 120 mg de nateglinida en las 3 comidas durante 6 meses las reducciones observadas fueron menores: en el de Horton, la reducción adicional de la HbA1c respecto a metformina en monoterapia fue de 0,6 puntos⁽⁵⁹⁾, la misma reducción obtenida por Marre con respecto a placebo⁽⁶⁰⁾. En este último aparecieron hipoglucemias en un 16% (frente al 4% con placebo) y un incremento de peso no significativo de 0,9 kg (0,1 kg con placebo)⁽⁶⁰⁾.

Finalmente, un reciente estudio comparativo entre ambas asociaciones (repaglinida o nateglinida con metformina durante 16 semanas) ha confirmado los resultados de los estudios anteriores: la reducción al añadir 360 mg/día de Nateglinida fue de 0,7 puntos mientras que con repaglinida 5 mg/día fue de 1,3, sin que se observaran diferencias significativas en

cuanto a insulinemia, aumento de peso o incidencia de hipoglucemias⁽⁶¹⁾.

- *Fundamento fisiopatológico*: efecto sinérgico al producirse una estimulación de la secreción de insulina posprandial por parte de las glinidas y una reducción de la producción hepática de glucosa (gluconeogénesis) por metformina. Esta asociación podría controlar mejor las hiperglucemias posprandiales que la asociación de metformina con una SU, aunque no se dispone de estudios comparativos.
- *Efectividad sobre la HbA1c*: reducción adicional de 0,5 a 0,7 al añadir nateglinida y de 1,1 a 1,2 al añadir repaglinida a pacientes tratados previamente con metformina
- *Efectividad sobre el estado ponderal*: la adición de glinidas en pacientes tratados con metformina puede suponer un menor incremento de peso al observado con SU.
- *Efectividad sobre el perfil lipídico*: las glinidas tienen un efecto neutro, mientras que metformina se asocia a una reducción de los niveles de triglicéridos, Colesterol total y LDL y un leve aumento de HDL.
- *Hipoglucemias*: la adición de glinidas a los pacientes tratados con metformina comporta la aparición de hipoglucemias de manera similar a lo que ocurre con las SU, pero con menor incidencia de hipoglucemias graves. No debe asociarse repaglinida con gemfibrozilo por el riesgo de hipoglucemias graves.

- *Efectos secundarios*: a pesar de que las glinidas no están contraindicadas en caso de insuficiencia renal, sí que lo está metformina. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de aparición de efectos secundarios gastrointestinales debidos a metformina.
- *Perfil de paciente idóneo*: paciente con o sin sobrepeso en tratamiento con una glinida o metformina en monoterapia y con control metabólico deficiente mantenido. Repaglinida es terapéuticamente equivalente a una SU y es una alternativa en el paciente en el que predominan las hiperglucemias posprandiales, no puede seguir un patrón alimentario regular o existe alergia a las SU. Nateglinida es menos potente.

Metformina-glitazona

La adición de glitazonas en pacientes tratados con metformina se asocia a una reducción de la glucemia, la HbA1c y las concentraciones de insulina, así como de otros componentes del síndrome metabólico: reducción de la PA, triglicéridos, ácidos grasos libres, albuminuria y otros factores relacionados con la aterosclerosis. En el estudio de Fonseca, la adición de 8 mg de rosiglitazona durante 26 semanas a 384 pacientes tratados con metformina disminuyó la HbA1c en 1,2 puntos y comportó un aumento de 2,9 kg respecto a placebo⁽⁶²⁾. Con un diseño similar, en el estudio de Einhorn se añadieron 30 mg de pioglitazona durante 16 semanas a 328 pacientes obteniéndose una reducción de 0,8 puntos en la HbA1c

y un aumento de 2,4 kg respecto a placebo⁽⁶³⁾.

Debe tenerse en cuenta el incremento de peso que se ha observado y que es inherente al mecanismo de acción de estos fármacos. Por el potencial riesgo de toxicidad hepática (Troglitazona fue retirada por toxicidad hepática grave), debe vigilarse cada 2 meses la función hepática durante el primer año de tratamiento. Están contraindicadas en caso de hepatopatía de cualquier tipo o insuficiencia cardiaca.

Son más eficaces en pacientes obesos en los que predomina la resistencia a la insulina⁽⁶⁴⁾, en los que también está indicada metformina, por lo que su asociación con ésta última podría ser considerada de elección⁽¹⁵⁾. Sin embargo, no disponemos de estudios comparativos con respecto a la asociación SU+metformina que demuestren su superioridad a corto o largo plazo y por tanto constituye una alternativa cuando la SU está contraindicada o no se tolera^(12,38).

- *Fundamento fisiopatológico*: efecto sinérgico al producirse una reducción de la producción hepática de glucosa (neoglucogénesis) por metformina y una mejora de la sensibilidad a la insulina (captación de glucosa) a nivel periférico en la célula muscular por la glitazona.
- *Efectividad sobre la HbA1c*: reducción adicional de 1 a 1,5 en pacientes tratados previamente con metformina en monoterapia
- *Efectividad sobre el estado ponderal*: la adición de un glitazona a los pacientes tratados con met-

formina comporta un incremento de 2 a 3 kg de peso.

- *Efectividad sobre el perfil lipídico*: la adición de una glitazona comporta cambios en el perfil lipídico: Pioglitazona se asocia a una reducción de los niveles de triglicéridos, mientras que Rosiglitazona a un aumento de Colesterol total y LDL (por aumento del tamaño y disminución de su densidad). Ambas aumentan el HDL.
- *Hipoglucemias*: la adición de una glitazona no comporta por sí misma la aparición de hipoglucemias pero pueden aparecer al mejorar el control glucémico.
- *Efectos secundarios*: a pesar de que las glitazonas no están contraindicadas en caso de insuficiencia renal, sí que lo está metformina. La existencia de enfermedad hepática o de insuficiencia cardiaca contraindica esta asociación. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de aparición de efectos secundarios gastrointestinales debidos a metformina.
- *Perfil de paciente idóneo*: paciente obeso en tratamiento con metformina en monoterapia y con control metabólico deficiente mantenido. Esta asociación podría considerarse de primera elección en pacientes con obesidad, en los que predomina la resistencia a la insulina, aunque no se dispone de estudios comparativos con la asociación de metformina con una SU, y su coste es mayor.

Sulfonilurea-glitazona

Esta combinación puede ser una alternativa cuando no se tolera o está

contraindicada metformina. Las glitazonas mejoran la resistencia a la insulina aumentando la captación de glucosa en el tejido muscular.

En dos estudios recientes la adición de una glitazona se mostró eficaz en pacientes tratados con una SU. La adición de 4 mg de Rosiglitazona durante 26 semanas a 574 pacientes en el estudio de Wolffenbuttel redujo la HbA1c en 1 punto y se incrementó el peso en 2,7 kg respecto a placebo⁽⁶⁵⁾. En el estudio de Kipnes, con 30 mg de Pioglitazona durante 16 semanas en 560 pacientes, se redujo la HbA1c 1,3 puntos y se incrementó el peso en 2,4 kg respecto a placebo⁽⁶⁶⁾. Dosis superiores no han sido utilizadas en ensayos clínicos publicados hasta la actualidad, aunque algunas comunicaciones a congresos muestran descensos mayores de la HbA1c⁽³⁸⁾. No disponemos de estudios comparativos frente a la asociación SU+metformina que demuestren la superioridad de esta asociación a corto o largo plazo, y por tanto constituye una alternativa cuando metformina está contraindicada o no se tolera^(12, 38).

- *Fundamento fisiopatológico:* efecto sinérgico al producirse una estimulación de la secreción de insulina por parte de la SU y una mejora de la sensibilidad a la insulina (captación de glucosa) a nivel periférico en la célula muscular por la glitazona.
- *Efectividad sobre la HbA1c:* reducción adicional de 1 a 1,5 en pacientes tratados previamente con una SU en monoterapia
- *Efectividad sobre el estado pon-*

deral: la adición de una glitazona se asocia a un incremento de 2 a 3 kg de peso.

- *Efectividad sobre el perfil lipídico:* la adición de una glitazona comporta cambios en el perfil lipídico: Pioglitazona se asocia a una reducción de los niveles de triglicéridos, mientras que Rosiglitazona a un aumento de Colesterol total y LDL (por aumento del tamaño y disminución de su densidad). Ambas glitazonas aumentan el HDL.
- *Hipoglucemias:* la adición de una glitazona no comporta por sí misma la aparición de hipoglucemias, pero pueden aparecer al mejorar el control glucémico.
- *Efectos secundarios:* la existencia de enfermedad hepática o insuficiencia cardiaca contraindica esta asociación.
- *Perfil de paciente idóneo:* paciente obeso en tratamiento con una SU y con control metabólico deficiente mantenido, que no tolera o presenta alguna contraindicación a metformina.

Glinda-glitazona

Se trata de una asociación potencialmente útil aunque con escasa experiencia en la bibliografía y que no ha sido todavía formalmente autorizada. Sería equivalente a la de SU con glitazona, pero aportando la ventaja de su acción sobre la glucemia posprandial y el menor riesgo de hipoglucemias. En dos estudios recientes con una glinida y una glitazona se han observado reducciones adicionales de la HbA1c similares a las obtenidas al añadir una glinida a

metformina. En el estudio de Rosenstock se comparó troglitazona 200-600 mg/día con repaglinida 1-4 mg antes de las comidas o la combinación de ambas durante 22 semanas a 256 pacientes. La reducción de la HbA1c atribuible a la adición de repaglinida (respecto a la monoterapia) fue de 1,3 y de 0,9 para troglitazona⁽⁶⁷⁾. El peso se incrementó en los tres grupos entre 1 y 2 kg⁽⁶⁷⁾. En el estudio de Fonseca con nateglinida 120 antes de las comidas, añadida durante 24 semanas a 402 pacientes tratados con rosiglitazona, la reducción fue de 0,8 y hubo un incremento de peso de 2,1 kg respecto a placebo⁽⁶⁸⁾. Se necesitan estudios comparativos con la asociación de SU+metformina para valorar las ventajas que pueden aportar estas asociaciones, ya que por tratarse de fármacos recientes su coste es mucho más elevado. Serían una alternativa cuando existe contraindicación a SU y metformina (por ejemplo: alergia o hipoglucemias frecuentes con SU y al mismo tiempo contraindicación o intolerancia digestiva con metformina).

- *Fundamento fisiopatológico:* efecto sinérgico al producirse una estimulación de la secreción de insulina posprandial por parte de la glinida y una reducción de la resistencia a la insulina por la glitazona, que aumenta la captación de glucosa en la célula muscular. Esta asociación podría controlar mejor las hiperglucemias posprandiales que la asociación de glitazona con una SU, aunque no se dispone de estudios comparativos.

- *Efectividad sobre la HbA1c:* reducción adicional de 1 a 1,5 según el fármaco que se añada
- *Efectividad sobre el estado ponderal:* la adición de una glinida o una glitazona a los pacientes tratados con monoterapia comporta un ligero incremento de peso.
- *Efectividad sobre el perfil lipídico:* las glinidas tienen un efecto neutro, mientras que la adición de una glitazona comporta cambios en el perfil lipídico: Pioglitazona se asocia a una reducción de los niveles de triglicéridos, mientras que Rosiglitazona a un aumento de Colesterol total y LDL (por aumento del tamaño y disminución de su densidad). Ambas glitazonas aumentan el HDL.
- *Hipoglucemias:* la adición de una glinida a los pacientes tratados con glitazonas comporta la aparición de hipoglucemias leves de manera similar a lo que ocurre con las SU. La adición de una glitazona no comporta por sí misma la aparición de hipoglucemias, pero pueden aparecer al mejorar el control glucémico.
- *Efectos secundarios:* la existencia de enfermedad hepática o insuficiencia cardíaca contraindica esta asociación. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de aparición de efectos secundarios gastrointestinales debidos a metformina.
- *Perfil de paciente idóneo:* paciente con o sin sobrepeso en tratamiento en monoterapia y con control metabólico deficiente mantenido. Repaglinida es terapéuticamente equivalente a una SU y es una alternativa en el paciente en

el que predominan las hiperglucemias posprandiales, no puede seguir un patrón alimentario regular o existe alergia a las SU. Nateglinida es menos potente.

Terapia combinada con tres fármacos orales

El Consenso Europeo así como diferentes autores consideran la posibilidad de utilizar tres fármacos orales cuando el control es insuficiente con dos^(9, 15, 69) aunque la triple terapia no está explícitamente autorizada en la Unión Europea^(12, 38). Aunque sea efectiva la adición de un tercer fármaco (inhibidor de las alfa-glucosidas o glitazona), podría ser preferible añadir insulina nocturna. Así se ha demostrado en el estudio de Schwartz, con 188 pacientes obesos asignados durante 24 semanas a triple terapia (SU o repaglinida+metformina +glitazona) o la combinación de metformina con insulina nocturna, obteniéndose una reducción de la HbAc similar (2 puntos) pero con un coste diario menor de la terapia con insulina (3,2 dólares/día vs 10,4 dólares/día) y sin diferencias en el incremento de peso⁽⁷⁰⁾. Así pues, la triple terapia podría ser una alternativa a la insulinización cuando existen dificultades o el paciente no la acepta de ninguna manera^(9, 14, 15). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el cumplimiento disminuye cuando aumenta el número de fármacos y tomas: la triple terapia podría suponer, según los fármacos elegidos, hasta nueve comprimidos diarios. En estos casos, los fármacos de dosis única como glimepirida, gliclacida o las glitazonas, serían seguramente preferibles a los fár-

macos que requieren tres tomas diarias (secretagogos rápidos e inhibidores de las alfa-glucosidas).

Existen pocos ensayos aleatorizados que evalúen la efectividad de la triple terapia aunque cabe esperar una reducción adicional similar a la observada con la adición de cualquiera de los fármacos. En el estudio de Yale, la adición de troglitazona o placebo durante 6 meses en 200 pacientes tratados con Metformina y SU, comportó una reducción frente al grupo de placebo de 1,4 puntos en la HbA1c y un incremento de peso de 2,4 kg a los 6 meses⁽⁷¹⁾. En el estudio de Standl se añadió miglitol o placebo a 154 pacientes tratados con glibenclamida y metformina y se observó un descenso de la HbA1c de 0,55 a las 24 semanas en los pacientes que aun tomaban miglitol. Sin embargo el análisis por intención de tratar mostró un descenso no significativo de solo 0,35 puntos sin que se observen cambios en el peso⁽⁷²⁾. Con un nivel de evidencia menor, un pequeño ensayo sin grupo de control asignado a placebo, en el que se añadió Rosiglitazona 4 u 8 mg a 38 pacientes tratados con glimepirida y metformina se obtuvieron reducciones de 1,1 y 1,4 puntos en la HbA1c⁽⁷³⁾, resultados acordes con los ensayos en que se añade una glitazona a otros fármacos orales⁽³⁶⁾.

- *Fundamento fisiopatológico:* efecto sinérgico al producirse una estimulación de la secreción de insulina por parte de las SU, una reducción de la producción hepática de glucosa por Metformina y una mejora la sensibilidad a la insulina a nivel periférico por la

glitazona o bien un retardo en la absorción de hidratos de carbono con el inhibidor.

- *Efectividad sobre la HbA1c:* reducción adicional de 0,5 a 1 puntos al añadir el inhibidor y de 1 a 1,5 con la glitazona.
- *Efectividad sobre el estado ponderal:* la adición del inhibidor no supone cambios en el peso, pero la glitazona comporta un ligero incremento.
- *Efectividad sobre el perfil lipídico:* cabe esperar una reducción de los niveles de triglicéridos con el inhibidor o pioglitazona. Posible elevación de colesterol total, HDL y LDL con rosiglitazona.
- *Hipoglucemias:* al mejorar los niveles glucémicos basales pueden ser más frecuentes. Con un inhibidor la hipoglucemia debe ser tratada con glucosa pura ya que la sacarosa (azúcar común) es un disacárido.
- *Efectos secundarios:* puede aparecer flatulencia o diarrea con el inhibidor y edemas y descompensación de una insuficiencia cardiaca con la glitazona.
- *Perfil de paciente idóneo:* paciente con sobrepeso en tratamiento con SU y metformina y con control metabólico deficiente mantenido, con dificultades para la insulización.

TRATAMIENTO COMBINADO CON INSULINA MÁS FÁRMACOS ORALES

Tratamiento combinado con insulina más sulfonilureas

Hasta la década de los noventa se habían realizado únicamente estudios

para evaluar la eficacia de la combinación de insulina y SU, pero con pocos pacientes y de corta duración.

En los últimos diez años, tanto el conocimiento más exacto de la fisiopatología de la DM2 como la realización de ensayos clínicos metodológicamente mucho más estrictos con SU y con otros fármacos orales, ha permitido valorar adecuadamente los beneficios de esta asociación⁽⁷⁴⁻⁸⁹⁾.

Adición de sulfonilureas a pacientes tratados con insulina

En un extenso metaanálisis realizado en 1991 sobre los datos de 22 trabajos publicados en los 12 años previos⁽⁷⁴⁾, los autores concluyen que la terapia combinada de insulina más SU mejora ligeramente el control metabólico, utilizando menor dosis de insulina al compararla con la utilización únicamente de insulina. Otro metaanálisis más reciente, publicado en 1996⁽⁷⁵⁾, estudia únicamente los ensayos clínicos realizados con una metodología rigurosa (aleatorizados, placebo-control, población homogénea) seleccionando 16 publicaciones que incluían 351 pacientes, y concluye que la adición de SU a pacientes tratados con insulina puede ser apropiada, dado que disminuye significativamente la glucemia basal (-45 mg/dl) y la HbA1c (-1,1%) con una dosis menor de insulina (-12 unidades), sin cambios significativos en el peso corporal.

Adición de insulina a pacientes tratados con sulfonilureas

Probablemente la experiencia más interesante fue la publicada por Yki-Jarvinen en 1992⁽⁷⁶⁾ al evaluar dife-

rentes formas de combinar fármacos orales e insulina. El estudio comparó, en 153 pacientes DM2 con mal control previo con fármacos orales, 5 grupos: SU más insulina matutina, SU más insulina a las 21 horas, Insulina en mezcla de rápida y NPH antes de desayuno y cena, insulina NPH a las 21 horas y rápida antes de las comidas y, por último, el mantenimiento del tratamiento sólo con SU. Se realizó un seguimiento de 3 meses. La HbA1c descendió de forma similar en todos los grupos, de forma significativa respecto al grupo control. Los resultados demostraron que el grupo que recibía SU más insulina a las 21 horas consiguió un control metabólico similar al de 2 o 3 inyecciones de insulina, pero induciendo un menor aumento de peso, y fue superior a la pauta con insulina en dosis única por la mañana. Además, los valores de insulinemia fueron menores en este grupo. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en este estudio, un 64% de los pacientes sin obesidad y un 86% de los obesos también recibían tratamiento con metformina, que no fue suspendida. Dado que el incremento ponderal es el inconveniente fundamental de la insulinización en la DM2, esta combinación (SU más insulina monodosis nocturna) consigue atenuar este problema. Sin embargo, el seguimiento a los 12 meses de estos pacientes mostró un empeoramiento de la HbA1c sólo en los pacientes obesos ya que requirieron mayores cantidades de insulina con el consiguiente incremento de peso⁽⁷⁷⁾.

A partir del estudio clínico sin duda más importante realizado en el ámbito de la DM2, el UKDPS,

Wright⁽⁹⁰⁾ ha evaluado la eficacia de esta asociación. En los pacientes que en tratamiento únicamente con SU tienen mal control metabólico, la combinación insulina más SU en dosis única por la noche consigue un control metabólico mejor que insulina sola (mediana de HbA1c durante el ensayo 6,6 vs 7,1%), con menores requerimientos de insulina (0,24 vs 0,3UI/kg/día) y con menor riesgo de hipoglucemias graves (1,6% vs 3,4%), diferencias todas ellas significativas⁽⁹⁰⁾.

En cuanto a la sulfonilurea de más reciente comercialización, glimepirida, Riddle estudió en 208 pacientes afectos de DM2, con fracaso secundario a hipoglucemiantes orales la eficacia de insulina en monoterapia versus la asociación de 16 mg de glimepirida con una mezcla de insulina de NPH y rápida (30%) antes de cenar durante 24 semanas. Los pacientes tratados con la asociación obtuvieron un control glucémico similar, evaluado mediante glucemia basal y HbA1c, con descenso de Hb1c de 2,1 % en ambos grupos, pero alcanzado más rápidamente, con menor dosis de insulina (49 vs 78 unidades/día) y menos abandonos⁽⁷⁸⁾.

- **Fundamento fisiopatológico:** las SU tienen efecto estimulador de la secreción endógena, por lo que la utilización simultánea de SU e insulina puede conseguir un efecto sinérgico, con menor dosis de la hormona exógena. Por otra parte, la insulina nocturna controla la glucemia basal al reducir la producción hepática de glucosa nocturna.

- **Efectividad sobre la HbA1c:** la insulización nocturna con SU comporta reducciones similares o mayores en comparación al tratamiento con dos o más dosis de insulina. La adición en pacientes insulizados comporta reducciones de 1 a 2 puntos.
- **Efectividad sobre el estado ponderal:** la combinación SU e insulina se acompaña de un aumento de peso menor o similar al observado en tratamiento con insulina sola.
- **Efectividad sobre el perfil lipídico:** sin diferencias significativas.
- **Hipoglucemias:** en algunos estudios, menor frecuencia en tratamiento combinado.
- **Efectos secundarios:** la tolerancia de la combinación es buena, sin efectos secundarios específicos de la asociación.
- **Perfil de paciente idóneo:** paciente con normopeso o sobrepeso moderado, en tratamiento con SU con grado de control metabólico inadecuado en el que se inicia insulización nocturna. También se ha demostrado beneficioso en pacientes ya insulizados con mal control metabólico, por lo que podría ser una alternativa cuando existe contraindicación a metformina.

Tratamiento combinado con insulina más metformina

Actualmente se considera la terapia combinada de elección^(10-12,14). Dado que la metformina mejora la sensibilidad a la insulina, su combinación con esta hormona administrada exógenamente, en una enfermedad

en que coexisten alteraciones tanto en la secreción como en la sensibilidad a la insulina, parece idónea. Y en efecto, los estudios actuales realizados en este sentido así lo demuestran⁽⁹¹⁻⁹⁸⁾.

Adición de insulina a pacientes tratados con metformina

En un ensayo sobre 96 pacientes DM2 con mal control con SU, Yki-Jarvinen⁽⁹²⁾ compara en 1999 la eficacia durante un año de insulina nocturna combinada con metformina, con glibenclamida (SU), con metformina+glibenclamida, con placebo, o con una pauta de dos dosis de insulina. El estudio concluye que en pacientes DM2 mal controlados con SU, la combinación de insulina nocturna («bedtime») junto con metformina evita el aumento de peso que se observa con otras combinaciones (0,9 kg en el grupo insulina + metformina versus 3,6 kg en el grupo insulina + sulfonilureas y 4,6 kg en el grupo insulina en dos dosis), e incluso es mejor que las otras pautas con respecto al control glucémico o aparición de hipoglucemias. En otro ensayo, los mismos autores demuestran que este efecto beneficioso de la asociación de insulina con metformina se debe a una disminución tanto en la dosis de insulina exógena como en el aporte energético dietético exógeno⁽⁹³⁾. Como ya se ha comentado en el apartado de fármacos orales, el reciente ensayo de Schwartz comparando la terapia combinada metformina-insulina versus la terapia oral triple ha demostrado que ambas modalidades son igualmente efectivas en el descenso de la HbA1c (-2%), si bien la combinación metformina-insulina es más coste-efecti-

va y se acompaña de menos efectos secundarios o abandonos⁽⁷⁰⁾.

Adición de metformina a pacientes tratados con insulina

Otra situación diferente para plantear los beneficios de esta combinación es la de pacientes DM2 ya insulinizados pero con un control metabólico deficiente. En el ensayo de Avilés-Santa, en 43 pacientes⁽⁹⁴⁾, la asociación de insulina y metformina, comparada con insulina y placebo durante 24 semanas, consiguió un mejor valor de HbA1c (reducción de 2,5 puntos vs 1,6 puntos), menor dosis de insulina (reducción de 4,5 unidades vs incremento de 22,8 unidades) y también menor aumento de peso (0,5 kg vs 3,2 kg). En nuestro entorno, en un estudio abierto aleatorizado⁽⁹⁵⁾, se demostró que añadir metformina al tratamiento previo con insulina consigue una mejoría en los valores de HbA1c (7,7 vs 9,6%), con peso estable (en relación al aumento de peso en el grupo tratado sólo con aumento de dosis de insulina).

En el reciente ensayo clínico controlado de Wulffelé durante 16 semanas, la adición de metformina versus placebo a 390 sujetos con DM2 que seguían tratamiento intensivo con insulina, consiguió un mejor nivel de HbA1c (6,9% vs 7,6%), menor dosis de insulina, menor aumento de peso (-0,4 vs 1,2 kg) con similar riesgo de hipoglucemias⁽⁹⁸⁾. Por tanto, la terapia combinada de insulina con metformina es también eficaz en programas de insulinoterapia intensiva.

A partir de todo lo anterior, actualmente se contempla esta asociación como alternativa a la insulinización

convencional y, de hecho, todas las guías de práctica clínica así lo reconocen en sus últimas actualizaciones^(9-12,14,15). Es más, cuando un paciente está recibiendo dos o más fármacos orales, se recomienda mantener únicamente metformina y suspender el resto⁽¹²⁾.

- *Fundamento fisiopatológico:* la metformina actúa aumentando la sensibilidad a la insulina, por lo que la utilización simultánea con insulina puede conseguir un efecto sinérgico, al mejorar la respuesta del organismo con menor dosis de la hormona exógena.
- *Efectividad sobre la HbA1c:* la insulinización nocturna con metformina comporta reducciones similares o mayores en comparación al tratamiento con dos o más dosis de insulina. La adición en pacientes insulinizados comporta reducciones de 1 a 2 puntos.
- *Efectividad sobre el estado ponderal:* la combinación metformina e insulina se acompaña de una estabilidad en la evolución del peso, a diferencia del aumento que ocurre con el tratamiento con insulina en monoterapia.
- *Efectividad sobre el perfil lipídico:* disminución de colesterol total, LDL y triglicéridos.
- *Hipoglucemias:* menor frecuencia en tratamiento combinado respecto a insulina sola.
- *Efectos secundarios:* la tolerancia de la combinación es buena, sin efectos secundarios propios de la asociación. Pueden aparecer los efectos secundarios de la metformina, fundamentalmente gas-

trointestinales cuando se añade a pacientes insulinizados.

- *Perfil de paciente idóneo:* paciente con sobrepeso u obesidad, en tratamiento con fármacos orales y control metabólico inadecuado en el que se inicia insulinización nocturna. En el caso de pacientes ya tratados con insulina y control deficiente, para mejorar el control con menores requerimientos insulínicos e incremento ponderal.

Tratamiento combinado con insulina e inhibidores de las alfa-glicosidasas

La acarbosa, inhibidor de las alfa-glucosidasas intestinales, disminuye la absorción de hidratos de carbono, por lo que atenúa la hiperglucemia posprandial. La asociación de este fármaco con insulina se ha postulado como un mecanismo para disminuir los requerimientos de insulina, y controlar perfiles glucémicos en pacientes en los que predominen elevaciones importantes de la glucemia en el período posprandial^(49, 99-105). En el estudio de Coniff⁽¹⁰⁰⁾ en 145 pacientes DM2 con mal control metabólico en tratamiento con insulina, la asociación de acarbosa (en comparación con placebo) disminuyó la glucemia posprandial y la media de HbA1c en 0,69 puntos, apareciendo los efectos secundarios gastrointestinales característicos del fármaco. El uso de miglitol en el estudio de Mitrakou proporcionó resultados y efectos adversos similares⁽¹⁰²⁾. Es evidente que cualquier disminución de HbA1c es beneficiosa, pero este beneficio es escaso y se debe ponderar en relación a efectos secundarios y coste económico.

- *Fundamento fisiopatológico:* la acarbosa y el miglitol tienen un efecto inhibitor de las alfa-glucosidasas, disminuyendo la absorción intestinal de los hidratos de carbono, por lo que reducen la hiperglucemia posprandial. La utilización simultánea de acarbosa o miglitol e insulina puede conseguir un efecto sinérgico, con menores requerimientos posprandiales de la hormona exógena.
- *Efectividad sobre la HbA1c:* se consigue un descenso de hemoglobina glucosilada de aproximadamente 0,5-1% en comparación al tratamiento con insulina aislada.
- *Efectividad sobre el estado ponderal:* la adición de acarbosa no modifica la evolución del peso corporal.
- *Efectividad sobre el perfil lipídico:* sin diferencias en los valores en ayunas. Disminuye la trigliceridemia posprandial.
- *Hipoglucemias:* sin diferencias significativas.
- *Efectos secundarios:* los efectos secundarios propios de los inhibidores de las alfa-glucosidasas, básicamente en forma de flatulencia, dolor abdominal y diarrea.
- *Perfil de paciente idóneo:* paciente con o sin sobrepeso en tratamiento con insulina con grado de control metabólico inadecuado, con glucemias posprandiales elevadas, o contraindicación a otros fármacos orales.

Tratamiento combinado con insulina y glitazonas

El mecanismo de acción de las glitazonas incide sobre la sensibilidad

periférica a la insulina, por lo que su combinación con insulina se perfila como muy útil en situaciones de resistencia a esta hormona, como ocurre en la DM2. Las situaciones más idóneas para esta combinación son similares a las que está indicada metformina pero, a diferencia de la combinación con metformina, se acompaña de aumento de peso. Los efectos secundarios más importantes se centran en retención hidrosalina e insuficiencia cardíaca. Las alteraciones hepáticas que motivaron la retirada del fármaco inicial de este grupo, troglitazona, prácticamente no se han detectado con las glitazonas actualmente comercializadas: rosiglitazona y pioglitazona.

Los estudios iniciales, pese a que fueron realizados con troglitazona, fármaco retirado del mercado por hepatotoxicidad, así lo corroboraron^(104, 105): en el estudio de Schwartz sobre 350 pacientes con DM2 en mal control con insulina, la adición de troglitazona durante 26 semanas consiguió disminuir la HbA1c 1,4%, y la dosis de insulina un 29%⁽¹⁰⁴⁾. La eficacia de rosiglitazona combinada con insulina fue evaluada en el ensayo clínico de Raskin en 319 pacientes DM2 tratados con insulina que mantenían mal control metabólico⁽¹⁰⁶⁾. La adición de 4 y 8 mg de rosiglitazona durante 26 semanas consiguió un descenso de HbA1c de 0,6% y 1,2%, una reducción media de la dosis de insulina del 5,6% y 12%, sin observarse cambios en la relación entre colesterol total y HDL ni en la de LDL y HDL ni efectos secundarios graves. El grupo tratado activamente tuvo una mayor inci-

dencia de aumento de peso (+4 kg en el grupo tratado con 4 mg de rosiglitazona, + 5,3 kg en el grupo tratado con 8 mg, y + 0,8 kg en el grupo placebo). En el grupo tratado con rosiglitazona la aparición de edemas, calificados por los investigadores de leves o moderados, fue más frecuente que en el grupo control (13,1% y 16,2% vs 4,7%). Se observó insuficiencia cardíaca en un paciente de cada grupo⁽¹⁰⁶⁾.

En el caso de la pioglitazona, su eficacia fue valorada en 566 pacientes DM2 tratados con insulina y con mal control metabólico (HbA1c>8%) en el estudio de Rosenstock⁽¹⁰⁷⁾, comparando la adición de 15 mg, 30 mg de pioglitazona o placebo en un ensayo controlado multicéntrico, doble ciego, durante 16 semanas. Los grupos tratados con pioglitazona mostraron un descenso significativamente mayor de HbA1c, (-1,0% y -1,3%) y de glucemia basal (-34 mg/dl y -48 mg/dl) así como un aumento significativo de colesterol HDL (del 7,1 al 9,3%) y disminución de triglicéridos en relación al grupo placebo y al estudio basal. Por otra parte, el grupo tratado tuvo mayor incidencia de aumento de peso (+2,3 kg en el grupo tratado con 15 mg de pioglitazona, + 3,7 kg en el grupo tratado con 30 mg, - 0,04 kg en el grupo placebo), edemas e hipoglucemia (8% y 15% en los tratados con pioglitazona vs 5% en el grupo placebo).

La comparación del tratamiento combinado de insulina y metformina en relación a la combinación de insulina y glitazonas se ha realizado utilizando el primer fármaco de este grupo, la troglitazona, actualmente

TABLA V PRINCIPALES EFECTOS DE LOS TRATAMIENTOS COMBINADOS DE INSULINA CON FÁRMACOS ORALES

| | Sulfonilurea + Insulina NPH nocturna | Metformina + Insulina NPH nocturna | SU o Met + Insulina glargina | Insulina + Sulfonilurea | Insulina + Metformina | Insulina + Inh. glicosidasas | Insulina + Glitazonas |
|--------------------------------------|--|--|--|---|---|---|---|
| Descenso de glucemia | ↓ basal | ↓ basal | ↓ basal | ↓ basal | ↓ basal | ↓ posprandial | ↓ basal |
| Descenso de la HbA1c | ↓ 1-2% | ↓ 1-2% | Similar o mayor que insulina NPH | ↓ 1-2% | ↓ 1-2% | ↓ 0,5-1% | ↓ 1-1,5% |
| Hipoglucemias | Riesgo de hipoglucemias nocturnas | Riesgo de hipoglucemias nocturnas | Menos hipoglucemias nocturnas que insulina NPH | Frecuentes | Sin cambios | Sin cambios | Frecuentes |
| Cambios en el peso | Menor aumento que insulina sola | Menor aumento que insulina sola | Menor que con insulina NPH | Menor incremento que si se aumenta la dosis de insulina | Menor incremento que si se aumenta la dosis de insulina | Menor incremento que si se aumenta la dosis de insulina | Similar incremento que si se aumenta la dosis de insulina |
| Dosis insulina | ↓ 20-40% | ↓ 30-50% | Igual que Insulina NPH | ↓ 20-40% | ↓ 30-50% | ↓ 10% | ↓ 25-30% |
| Efecto en los lípidos | Sin cambios | ↓ Colesterol Total y LDL ↓ Tg | Igual que Insulina NPH | Sin cambios | ↓ Colesterol Total y LDL ↓ Tg | ↓ Tg | ↓ Tg ↑ Colesterol Total, LDL y HDL |
| Otros efectos adversos relevantes | | Diarrea Nauseas, dolor abdominal Acidosis láctica | Igual que Insulina NPH | | Diarrea Nauseas, dolor abdominal Acidosis láctica | Flatulencia Diarrea Dolor abdominal | Hepatotoxicidad Edemas Descompensación de insuficiencia cardíaca |

ya retirado del mercado. El ensayo clínico de Strowig en 88 pacientes DM2 durante 4 meses demostró que la adición de troglitazona, en comparación con la adición de metformina o el aumento de dosis de insulina, consiguió una mayor disminución de HbA1c (2,1 vs 1,7 y 1,7), de los requerimientos de insulina (-12 UI vs + 4UI y + 55 UI/día) y de los triglicéridos. En cambio, el grupo tratado con insulina y metformina tuvo menor aumento de peso (+0,5, vs 4,4, y 4,5 kg) y menos hipoglucemias que los otros dos grupos⁽¹⁰⁸⁾.

Actualmente se considera que, aunque no existe una contraindicación absoluta, debe evitarse en pacientes con insuficiencia cardíaca (clase III-

IV de la NYHA), por el riesgo de descompensación atribuible a la retención hidrosalina observada con las glitazonas⁽¹⁰⁹⁾. La asociación de insulina y glitazonas por el momento no está autorizada en la Unión Europea, aunque sí en Estados Unidos.

- *Fundamento fisiopatológico:* las glitazonas actúan aumentando la sensibilidad a la insulina, por lo que la utilización simultánea con insulina puede conseguir un efecto sinérgico, al mejorar la respuesta del organismo con menor dosis de la hormona exógena.
- *Efectividad sobre la HbA1c:* se consigue un descenso de hemoglobina glucosilada mayor en

comparación al tratamiento con insulina aislada, del 1-1,5%.

- *Efectividad sobre el estado ponderal:* la adición de glitazona se acompaña de un aumento de peso de 3 a 5 kg.
- *Efectividad sobre el perfil lipídico:* rosiglitazona aumenta ligeramente el colesterol total, LDL y HDL sin modificar sus cocientes. Pioglitazona reduce triglicéridos y aumenta HDL.
- *Hipoglucemias:* mayor frecuencia en tratamiento combinado respecto a insulina en monoterapia.
- *Efectos secundarios:* alteraciones de la función hepática, edemas y descompensación de insuficiencia cardíaca. Contraindicada en

insuficiencia cardíaca grado III y IV.

- *Perfil de paciente idóneo:* paciente con sobrepeso u obesidad, en tratamiento con insulina con grado de control metabólico insuficiente, con contraindicación o intolerancia a metformina. De momento esta asociación no está autorizada en la Unión Europea.

Tratamiento combinado con análogos de insulina y fármacos orales

Sobre la base de la eficacia demostrada de la combinación terapéutica de insulina y fármacos hipoglucemiantes orales, la reciente aparición de los análogos de la insulina ha motivado la investigación clínica sobre las ventajas de utilizarlos en terapia combinada. La mayoría de los ensayos clínicos de terapia combinada se habían realizado con insulina NPH, probablemente por ser la insulina más utilizada en la DM2 y por su perfil de acción prolongada. No obstante, sus características farmacocinéticas plantean algunos inconvenientes, básicamente porque su pico de acción máxima se produce a las 4-6 horas de la inyección, y en monodosis nocturna este pico coincide con la fase del sueño. Además, la duración de acción puede no llegar a cubrir adecuadamente la fase matutina de hiperglucemia. En base a todo lo anterior, los análogos de insulina retardados podrían ser especialmente útiles en terapia combinada⁽¹¹⁰⁻¹¹⁴⁾.

La insulina Glargina es un análogo de la insulina humana de acción prolongada que posee un perfil de acción de 24 horas sin picos de acción

pronunciados, de eficacia claramente demostrada tanto en diabetes tipo 1 como en DM2.

El estudio de Yki-Jarvinen de 2000, un ensayo clínico randomizado durante un año con 426 pacientes DM2 en mal control metabólico previo con fármacos orales comparó la adición de insulina glargina versus insulina NPH⁽¹¹⁰⁾. Ambos grupos mejoraron de forma similar el grado de control metabólico, pero los pacientes tratados con insulina glargina sufrieron menos hipoglucemias nocturnas (24% vs 9,9%).

Un reciente ensayo clínico randomizado multicéntrico realizado por Fritsche ha investigado la eficacia de la terapia combinada de 3 mg de glimepirida diarios con tres pautas de insulina distintas: Insulina glargina matutina, insulina glargina nocturna e insulina NPH en 695 pacientes DM2 tratados previamente con hipoglucemiantes orales⁽¹¹¹⁾. Tras 24 semanas de seguimiento, los pacientes tratados con glimepirida e insulina glargina matutina mostraron un mayor descenso de HbA1c que los tratados con insulina glargina nocturna o insulina NPH nocturna (-1,24%, -0,96% y -0,84% respectivamente). Las hipoglucemias nocturnas fueron menos frecuentes en el grupo tratado con insulina glargina matutina (17%) que en los que la recibieron nocturna (23%) y estos a su vez experimentaron una menor frecuencia de hipoglucemias que los tratados con insulina NPH (38%). Según estos resultados, la insulina glargina inyectada por la mañana produce un mejor control metabólico con menos hipoglucemias nocturnas⁽¹¹¹⁾. Así pues, en

terapia combinada con fármacos orales e insulina glargina, podría ser preferible inyectar el análogo por la mañana, aunque se necesitan más estudios que lo confirmen.

La terapia combinada con insulina glargina versus insulina NPH ha sido comparada así mismo en un ensayo clínico más amplio, multicéntrico, randomizado y abierto, de 570 sujetos, incluyendo tanto a pacientes tratados previamente con fármacos orales como con insulina⁽¹¹²⁾. Una vez más, la frecuencia de hipoglucemias nocturnas fue menor en el grupo de terapia combinada con insulina glargina que con insulina NPH (12% vs 24%). Ambos grupos mejoraron de forma similar el grado de control metabólico. Sin embargo, en los pacientes con sobrepeso (IMC > 28 kg/m²), el grupo tratado con insulina glargina mostró una reducción significativamente mayor de la HbA1c (-0,42% vs -0,11%). Por tanto, en la terapia combinada de fármacos orales e insulina en la DM2 la insulina glargina es tanto o más efectiva que la insulina NPH, con la ventaja de producir menos hipoglucemias nocturnas⁽¹¹⁶⁾.

- *Fundamento fisiopatológico:* los análogos de insulina de acción prolongada tienen un perfil de acción más uniforme, con acción más sostenida y picos menos pronunciados que la insulina NPH, por lo que su utilización en terapia combinada puede suponer ventajas con respecto a la insulina NPH.
- *Efectividad sobre la HbA1c:* la terapia combinada de insulina

glargina y fármacos orales consigue un descenso de HbA1c similar o mayor que con insulina NPH.

- *Efectividad sobre el estado ponderal*: la combinación de insulina glargina vs insulina NPH con fármacos orales puede conseguir menor aumento de peso.
- *Efectividad sobre el perfil lipídico*: sin diferencias entre insulina glargina e insulina NPH
- *Hipoglucemias*: la terapia combinada utilizando insulina glargina se asocia a una menor incidencia de hipoglucemias nocturnas que la terapia combinada con insulina NPH.
- *Efectos secundarios*: no se han descrito efectos secundarios específicos de utilizar análogos de insulina
- *Perfil del paciente idóneo*: pacientes en terapia combinada en los que se desee reducir la incidencia o el riesgo de hipoglucemias nocturnas. Pacientes en los que sea preferible la inyección de insulina diurna que la nocturna.

La combinación de insulina con fármacos orales en la DM2 se ha aplicado no sólo a los hipoglucemiantes orales sino también a fármacos para el tratamiento de la obesidad como el orlistat, con resultados interesantes, pero que escapan al objetivo de este documento⁽¹¹⁵⁾. Los efectos de las diferentes combinaciones de fármacos orales e insulina se suman en la tabla V. Por otra parte, existen algunas publicaciones recientes que han realizado revisiones sistemáticas de los ensayos clínicos realizados en terapia combinada⁽¹¹⁶⁻¹¹⁸⁾.

RECOMENDACIONES DE SOCIEDADES CIENTÍFICAS

La revisión de las recomendaciones que realizan las principales Sociedades Científicas^(10, 12, 119-124) sobre el tratamiento combinado de la DM 2 demuestra que todas están claramente a favor.

Las recomendaciones de las guías revisadas concuerdan en los siguientes puntos:

- Cuando con la dieta, las modificaciones del estilo de vida y la monoterapia con fármacos orales a dosis máximas no se alcanza los objetivos de control debe iniciarse el tratamiento combinado.
- El tratamiento combinado puede realizarse mediante la asociación de dos (o incluso tres) fármacos orales o con la asociación de fármaco oral e insulina nocturna. También es posible añadir un fármaco oral a un paciente previamente insulínizado que no alcanza sus objetivos de control.
- La mayoría de los pacientes, con el tiempo, precisaran de asociaciones farmacológicas para alcanzar los objetivos de control.

A continuación se destacan las particularidades de las principales recomendaciones, especialmente las que consideran el grado de evidencia que las soportan. Algunas de estas recomendaciones, no han sido revisadas recientemente por lo que no incorporan las evidencias que sobre los nuevos fármacos y estrategias terapéuticas de tratamiento combinado con insulina que se incluyen en esta

revisión. No se especifican las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) ya que el último consenso sobre tratamiento farmacológico data de 1995.

Recomendaciones de la Asociación Canadiense de Diabetes -1998⁽¹¹⁹⁾

- Cuando se inicia directamente un tratamiento con insulina, el uso concomitante de fármacos orales puede ser una opción aceptable (mejor control glucémico con menores requerimientos de insulina y menor incremento de peso)
 - Existen evidencias científicas a favor de las siguientes asociaciones:
 - Grado A: metformina+sulfonilureas, metformina+acarbose, acarbose+sulfonilureas, acarbose+insulina, insulina+trogli-tazona,
 - Grado B: insulina+metformina
- Nota:* Estas recomendaciones son anteriores a 1999, por lo que al no poder disponer de los estudios que se comentan en este documento, no consideran la asociación Insulina+Metformina como de primera elección con un grado de evidencia A.

Recomendaciones del Consenso Europeo para la DM2- 1999⁽¹⁰⁾

- Cuando con la dosis máxima tolerada de dos fármacos orales no se alcanzan los objetivos de control, debe añadirse un tercer fármaco.
- En pacientes con buena reserva de secreción insulínica es muy útil la asociación de fármacos orales con insulina NPH en monodosis nocturna.

Nota: Estas recomendaciones son anteriores a 2000, por lo que al no disponer de los estudios que se comentan en este documento, no consideran la asociación Insulina glargina+fármacos orales.

Recomendaciones de las Sociedades Británicas de Diabetes, Médicos Generales y Enfermeras – 2002⁽¹²⁾

Basadas en los grados de evidencia científica, recomiendan:

- Grado A: La metformina es una opción de primera línea en terapia combinada, tanto en pacientes obesos como con normopeso.
- Grado A: En obesos en tratamiento con metformina y controles no satisfactorios, debe añadirse un secretagogo (sulfonilurea o glinida).
- Grado A: Utilizar tratamiento combinado con glitazonas, cuando no pueda administrarse metformina + secretagogo (SU o glinida) o cuando el control es insatisfactorio a pesar de la combinación de metformina + secretagogo (triple terapia).
- Grado B: Está contraindicada la asociación glitazona + insulina.
- Grado B: Cuando cambiamos el tratamiento combinado de metformina más otro fármaco oral por la insulino terapia, debe mantenerse la metformina.
- Grado B: Cuando cambiamos el tratamiento combinado de sulfonilurea más otro fármaco oral (metformina contraindicada o no tolerada) por la insulino terapia, debe mantenerse la sulfonilurea.

CONCLUSIONES

En el paciente DM2 se ha demostrado que un buen control glucémico y del resto de los factores de riesgo, consigue reducir la presencia de complicaciones crónicas y disminuye la morbimortalidad cardiovascular. El tratamiento del paciente con DM2 debe contemplar un abordaje global con especial énfasis, no solo en el control de la hiperglucemia, sino también de las cifras de presión arterial, lípidos y la ausencia del tabaquismo.

La DM2 es una enfermedad en la que intervienen distintos mecanismos fisiopatológicos que pueden variar su importancia, según el momento evolutivo de la enfermedad. En la actualidad existen distintos grupos de fármacos (orales e insulinas) cuyo mecanismo de acción se basa en las diferentes alteraciones fisiopatogénicas responsables de la enfermedad.

Estudios prospectivos de largo seguimiento han demostrado que en muchas ocasiones, para alcanzar los objetivos de control metabólico deseados, será necesario asociar varios fármacos. Cuando esto sucede, estas asociaciones deben basarse en las características individuales del paciente, los objetivos de control y los mecanismos patogénicos presuntamente implicados. Numerosos estudios han demostrado la eficacia de distintas pautas de tratamiento combinado.

BIBLIOGRAFÍA COMBO

Bibliografía general

1. Goday A. Epidemiología de la Diabetes Mellitus y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiología* 2002;**55**:657-670.

2. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6 years study. *Diabetes Res Clin Prac* 1995;**28**:103-117.
3. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;**352**:837-852.
4. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Effect of Intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;**352**:854-864.
5. Malmberg K. for the DIGAMI Study Group. Prospective randomised study of intensive insulin treatment alter acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 1997;**314**: 1512-1515.
6. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen G, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2003;**348**:383-393.
7. Vijan S, Hofer TP, Hayward RA. Estimated benefits of glycemic control in microvascular complications in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 1997;**127**:788-195.
8. American Diabetes Association. Standards of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus. Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2000;**23**(supl.1):s32-42.
9. American Diabetes Association. Consensus statement: The pharmacological treatment of hyperglycemia in NIDDM. *Diabetes Care* 1995;**18**:1510-1518.
10. European Diabetes Policy Group 1998-1999: A Desktop Guide to Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetic Medicine* 1999;**16**:716-730.
11. Grupo de estudio de la diabetes en atención primaria de salud (GEDAPS). *Guía para el*

tratamiento de la diabetes tipo 2 en la Atención Primaria. 3ª ed. Madrid. Editorial Harcourt. 2000.

12. McIntosh A, Hutchinson A, Home PD, Brown F, Bruce A, Damerell A et al. *Clinical guidelines and evidence review for type 2 diabetes: Management of blood glucose*. Sheffield: ScHARR, University of Sheffield. Available at <http://www.shef.ac.uk/guidelines/>
13. Winocour PH. Effective diabetes care: a need for realistic targets. *BMJ* 2002;**324**:1577-1580.
14. De Fronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* 1999;**131**:281-303.
15. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. Scientific review. *JAMA* 2002;**287**: 360-372.

Monoterapia

16. Lebovitz HE. Insulin secretagogues: old and new. *Diabetes Reviews* 1999;**7**:139-153.
17. Turner R, Cull C, Holman R. UK Prospective Diabetes Study 17: a nine-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996;**124**:136-45.
18. Massi-Benedetti M. Glimepiride in type 2 diabetes mellitus: a review of the worldwide therapeutic experience. *Clin Ther* 2003;**25**:799-816.
19. Lee TM, Chou TF. Impairment of myocardial protection in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;**88**:531-537.
20. Riddle MC. Editorial: sulfonylureas differ in effects on ischemic preconditioning--is it time to retire glyburide? *J Clin Endocrinol Metab* 2003;**88**(2):528-30.
21. Kirpichnikov D. Metformin: An Update. *Ann Intern Med* 2002;**137**:25-33.
22. Hundal R, Inzucchi S. Metformin: new understandings, new uses. *Drugs* 2003;**63**:1879-94.
23. Johansen K. Efficacy of metformin in the

treatment of NIDDM. Meta-analysis. *Diabetes Care* 1999;**22**:33-37.

24. Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin therapy: searching for a link with metformin in reports of «metformin-associated lactic acidosis». *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2001;**3**:195-201.
25. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;**(2)**: CD002967.
26. Masoudi FA, Wang Y, Inzucchi SE, Setaro JF, Havranek EP, Foody JM et al. Metformin and thiazolidinedione use in Medicare patients with heart failure. *JAMA* 2003;**290**:81-5.
27. Jones GC, Macklin JP, Alexander WD. Contraindications to the use of metformin. Evidence suggests that is time to amend the list. *BMJ* 2003;**326**:49-51.
28. Dornhorst A. Insulinotropic meglitinide analogues. *Lancet* 2001;**358**:1709-16.
29. Gerich JE. Clinical significance, pathogenesis, and management of postprandial hyperglycemia. *Arch Intern Med* 2003;**163**:1306-16.
30. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia Española del Medicamento. *Contraindicación del uso concomitante de Repaglinida y Gemfibrozilo*. Nota informativa. Madrid. 21 mayo 2003.
31. Scheen AJ. Clinical efficacy of acarbose in diabetes mellitus: a critical review of controlled trials. *Diabetes and Metabolism* 1998;**24**:311-320.
32. Holman RR, Turner RC, Cull CA on behalf of the UKPDS Study Group. A randomized double-blind trial of Acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care* 1999;**22**:960-964.
33. Segal P, Feig PU, Scherthner G, Ratzmann KP, Rybka J, Petzinna D, Berlin C. The efficacy and safety of miglitol therapy compared with glibenclamide in patients with NIDDM

inadequately controlled by diet alone. *Diabetes Care* 1997;**20**:687-691.

34. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M for the STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. *JAMA* 2003;**290**:486-494.
35. Diamant M, Heine RJ. Thiazolidinediones in type 2 diabetes mellitus: current clinical evidence. *Drugs* 2003;**63**(13):1373-405
36. Martens FMAC, Visseren FLJ, Lemay J, de Koning EJP, Rabelink TJ. Metabolic and additional vascular effects of thiazolidinediones. *Drugs* 2002;**62**:1463-1480.
37. Fonseca VA. Management of diabetes mellitus and insulin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2003;**92**: 50-60.
38. NICE technology appraisal guidance 63. *Guidance of the use of glitazones in type 2 diabetes*. London. National Institute of Clinical Excellence. 2003

Revisiones sobre tratamiento combinado con fármacos orales

39. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR for the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin or insulin in patients with type 2 Diabetes Mellitus. Progressive requirement for Multiple Therapies (UKPDS 49). *JAMA* 1999;**281**:2005-2012
40. Charpentier G. Oral combination therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;**18**(Suppl 3):S70-6.
41. Van Gaal LF, De Leeuw IH. Rationale and options for combination therapy in the treatment of Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003;**46**(Suppl 1):M44-50.

Tratamiento Combinado con fármacos orales: SU+Metformina

42. DeFronzo R, Goodman A et al. Efficacy of

- metformin in patients with NIDDM. *N Eng J Med* 1995;**333**(9):541-549.
43. Hermann LS, Schersten B, Bitzen PO, Kjellström T, Lindgärde F, Melander A. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. *Diabetes Care* 1994;**17**:1100-1109.
44. Charpentier G, Fleury F, Kabir M, Vaur L, Halimi S. Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2001;**18**:828-34.
45. Garber AJ, Donovan DS Jr, Dandona P, Bruce S, Park JS. Efficacy of glyburide/metformin tablets compared with initial monotherapy in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;**88**:3598-604.
46. UK Prospective Diabetes Study 28. A randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;**21**:87-92.
47. Olsson J, Lindberg G, Gottsater M, Lindwall K, Sjostrand A, Tisell A, Melander A. Increased mortality in Type II diabetic patients using sulphonylurea and metformin in combination: a population-based observational study. *Diabetologia* 2000;**43**:558-560.
48. Johnson JA, Simpson SH, Majumdar SR, Toth EL. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;**25**:2244-2248.
- Tratamiento Combinado con fármacos orales: Inhibidores de las glucosidasas**
49. Chiasson JL, Joss RG, Hunt JA, Palmason C, Rodger NW, Ross SA et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. A multicenter controlled trial. *Ann Intern Med* 1994;**121**:928-935.
50. Coniff R, Shapiro JA, Seaton T, Bray G. Multicenter, placebo-controlled trial comparing acarbose with placebo, tolbutamide, and tolbutamide-plus-acarbose in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1995;**98**:443-451.
51. Bayraktar M, Adalar N, Van Thiel DH. A comparison of acarbose versus metformin as an adjunct therapy in sulfonylurea-treated NIDDM patients. *Diabetes Care* 1996;**19**:252-9.
52. Willms B, Ruge D. Comparison of acarbose and metformin in patients with Type 2 diabetes mellitus insufficiently controlled with diet and sulphonylureas: a randomized, placebo-controlled study. *Diabet Med* 1999;**16**(9):755-61. Erratum in: *Diabet Med* 2000;**17**:332.
53. Johnston PS, Santiago JV, Coniff RF, Hoogwerf, Pi-Sunyer FX, Krol A. Effects of the carbohydrate inhibitor miglitol in the sulfonylurea-treated non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Diabetes Care* 1994;**17**:20-29.
54. Rosenstock J, Brown A, Fischer J, Jain A, Littlejohn T, Nadeau D et al. Efficacy and safety of acarbose in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;**21**: 2050-2055.
55. Phillips P, Karrasch J, Scott R, Wilson D, Moses R. Acarbose Improves Glycemic Control in Overweight Type 2 Diabetic Patients Insufficiently Treated With Metformin. *Diabetes Care* 2003;**26**:269-273.
56. Chiasson JL, Naditch L and the Miglitol Canadian Investigators Group. The synergistic effect of Miglitol plus Metformin combination therapy in the treatment of type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2001;**24**:989-994.
57. Van Gaal L, Maislos M, Schernthaner G, Rybka J, Segal P. Miglitol combined with metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2001;**3**:326-31.
- Tratamiento Combinado con fármacos orales: Secretagogos rápidos**
58. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, Colagiuri S, Kidson W, Carter J, Donnelly T, Moffit P and Hopkins H. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;**22**:119-124.
59. Horton ES, Clinkingbeard C, Gatlin M, Floey J, Mallows S, Shen S. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2000;**23**:1660-1665.
60. Marre M, Van Gaal L, Usadel KH, Ball M, Whatmough I, Guitard C. Nateglinide improves glycaemic control when added to metformin monotherapy: results of a randomized trial with type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes Metab* 2002;**4**:177-86.
61. Raskin P, Klaff L, McGill J, South SA, Hollander P, Khutoryansky N, Hale PM. Repaglinide vs. Nateglinide Metformin Combination Study Group. Efficacy and safety of combination therapy: Repaglinide plus metformin versus Nateglinide plus metformin. *Diabetes Care* 2003;**26**:2063-68.
- Tratamiento Combinado con fármacos orales: Glitazonas**
62. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2000;**283**:1695-1702.
63. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. The Pioglitazone 027 Study Group. *Clin Ther* 2000 Dec;**22**(12):1395-409.
64. Jones TA, Sautter M, Van Gaal LF, Jones NP. Addition of rosiglitazone to metformin is most effective in obese, insulin-resistant patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2003;**5**:163-70.
65. Wolffenbuttel BHR, Gomis R, Squatrito S, Jones NP, Patwardhan N. Addition of low-dose

rosiglitazone to sulphonylurea improves glycaemic control in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2000;**17**:40-47.

66. Kipnes MS, Krosnick A, Rendell MS, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with sulphonylurea therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Am J Med* 2001;**111**(1):10-17.
67. Raskin P, Jovanovic L, Berger S, Schwartz S, Woo V, Ratner R. Repaglinide/Troglitazone combination therapy. Improved glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;**23**:979-83.
68. Fonseca V, Grunberger G, Gupta S, Shen S, Foley JE. Addition of Nateglinide to Rosiglitazone monotherapy suppresses mealtime hyperglycemia and improves overall glycaemic control. *Diabetes Care* 2003;**26**:1685-90.

Triple Terapia

69. Barnett AH. Triple oral anti-diabetic therapy in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2003;**20**(Suppl 1):14-6.
70. Schwartz S, Sievers R, Strange P, Lyness WH, Hollander P; INS-206 study team. Insulin 70/30 mix plus metformin versus triple oral therapy in treatment of type 2 diabetes after failure of two oral drugs: efficacy, safety, and cost analysis. *Diabetes Care* 2003;**26**:2238-43.
71. Yale JF, Valiquett TR, Ghazzi MN, Owens-Grillo JK, Whitcomb RW, Foyt HL for the Troglitazone-therapy Study. The effect of a thiazolidinedione drug, troglitazone, on glycemia in patients with type 2 diabetes mellitus poorly controlled with sulphonylurea and metformin: a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;**134**:737-745.
72. Standl E, Scherthaner G, Rybka J, Hanefeld M, Raptios SA, Naditch L. Improved glycaemic control with miglitol in inadequately-controlled type 2 diabetics. *Diab Res Clin Pract* 2001;**52**:205-213.

73. Kiayias JA, Vlachou ED, Theodosopoulou EBN, Lakka-Papadodima E. Rosiglitazone in combination with glimepiride plus metformin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002;**25**:1251-52.

Tratamiento combinado con Insulina

Tratamiento Combinado de Insulina y SU

74. Peters AL, Davidson MB. Insulin plus sulphonylurea agent for treating type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 1991;**115**:45-53.
75. Johnson JL, Wlf SL, Kabadi UM. Efficacy of Insulin and sulphonylurea combination therapy in type 2 diabetes. A Meta-analysis of the Randomized Placebo-Controlled Trials. *Arch Intern Med* 1996;**156**:259-264.
76. Yki-Jarvinen H, Kauppila M, Kjansuu E, Lahti J, Marjanen T, Ninskanen L et al. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992;**327**:1426-1433.
77. Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Kauppila M, Kjansuu E, Lahti J, Marjanen T et al. Effect of obesity on the response to insulin therapy in noninsulindependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;**82**:4037-43.
78. Riddle MC, Schneider J. Beginning insulin treatment of obese patients with evening 70/30 insulin plus glimepirida versus insulin alone. Glimepirida Combination Group. *Diabetes Care* 1998;**21**:1052-1057.
79. Abaira C, Henderson WG, Colwell JA, Nuttall FQ, Comstock JP, Emanuelle NV. Et al. Response to intensive therapy steps and to glipizide dose in combination with insulin in type 2 diabetes. VA feasibility study on glycaemic control and complications (VA CSDM). *Diabetes Care* 1998;**21**:574-579.
80. Falko JM, Osei K. Combination insulin/glyburide therapy in type II diabetes mellitus. Effects on lipoprotein metabolism and glucoregulation. *Am J Med* 1985;**79**(S3B):92-101.
81. Riddle MC, Hart JS, Bouma DJ, Phillipson BE, Youker G. Efficacy of bedtime NPH insulin

with daytime sulphonylurea for subpopulation of type II diabetic subjects. *Diabetes Care* 1989;**12**:623-629.

82. Trischitta V, Italia S, Raimondo M, Guardabasso V, Licciardello C, Runello F, Mazzarino S, Sangiorgio L et al. Efficacy of combined treatments in NIDDM patients with secondary failure to sulphonylureas. Is it predictable? *J Endocrinol Invest* 1998;**21**:744-747.
83. Riddle M, Hart J, Bingham P, garrison C, McDaniel P. Combined therapy for obese type 2 diabetes: supertime mixed insulin with daytime sulphonylurea. *Am J Med Sci* 1992;**303**:151-156.
84. Schade DS, Mitchell WJ, Griego G. Addition of sulphonylurea to insulin treatment in poorly controlled type II diabetes. A double-blind, randomized clinical trial. *JAMA* 1987;**257**:2441-2445.
85. Landstedt-Hallin L, Adamson U, Arner P, Bolinder J, Lins PE. Comparison of bedtime NPH or preprandial regular insulin combined with glibenclamide in secondary sulphonylurea failure. *Diabetes Care* 1995;**18**:1183-1186.
86. Shank ML, Del Prato S, DeFronzo RA. Bedtime insulin/daytime glipizide. Effective therapy for sulphonylurea failures in NIDDM. *Diabetes* 1995;**44**:165-172.
87. Feinglos MN, Thacker CR, Lobaugh B, DeAtkine DD, McNeil DB et al. Combination insulin and sulphonylurea therapy in insulin-requiring type 2 diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* 1998;**39**:193-199.
88. Chow CC, Tsang LW, Sorensen JP, Cockarm CS. Comparison of insulin with or without continuation of oral hypoglycaemic agents in the treatment of secondary failure in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1995;**18**:307-314.
89. Pugh JA, Wagner ML, Sanyer J, Ramirez G, Tuley M, Friedberg JJ. Is combination sulphonylurea and insulin therapy useful in NIDDM patients? A meta-analysis. *Diabetes Care* 1992;**15**:953-959.

90. Wright A, Burden F, Paisey R, Cull C, Holman R. Sulfonylurea inadequacy: Efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care* 2002;**25**:330-336.

Tratamiento combinado de insulina y metformina

91. Giugliano D, Quattraro A, Consoli G, Minei A, Ceriello A, et al. Metformin for obese, insulin-treated diabetic patients: improvement in glycaemic control and reduction of metabolic risk factors. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;**44**:107-112.
92. Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, Tolukas T, Vanamo R, Heikkila M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;**130**:389-396.
93. Makimattila S, Nikkila K, Yki-Jarvinen H. Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;**42**:406-412.
94. Aviles-Santa L, Sinding J, Raskin P. Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes mellitus. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;**131**:182-188.
95. Relimpio F, Pumar A, Losada F, Mangas MA, Acosta D, Astorga R. Adding metformin versus insulin dose increase in insulin-treated but poorly controlled type 2 diabetes mellitus. An open-label randomized trial. *Diabetic Med* 1998;**15**:997-1002.
96. Sánchez-Barba Izquierdo MI, Ibarra Rueda JM, Ruiz de Arana Perez R. Asociación de insulina y metformina en pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2. *Atención Primaria* 1999;**24**:462-467.
97. Furlong NJ, Hulme SA, O'Brien SV, Hardy KJ. Repaglinide versus metformin in combination with bedtime NPH insulin in patients with type 2 diabetes established on insulin/metformin combination therapy. *Diabetes Care* 2002;**25**:1685-1690.

98. Wulffelé MG, Kooy A, Lehert P, Bets D, Ogterop JC, Borger van der Burg B, Donker AJM, Stehouwer CDA. Combination of insulin and metformin in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;**25**:2133-2140.

Tratamiento combinado de insulina y acarbose

99. Kelley DE, Bidot P, Freedman Z, Haag B, Podlecki D et al. Efficacy and safety of acarbose in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;**21**:2056-2061.
100. Coniff RF, Shapiro JA, Seaton TB, Hoogwerf BJ, Hunt JA. A double-blind placebo-controlled trial evaluating the safety and efficacy of acarbose for the treatment of patients with insulin-requiring type II diabetes. *Diabetes Care* 1995;**18**:928-932.
101. Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycaemic control over 3 years (UKPDS 44). *Diabetes Care* 1999;**22**:960-964.
102. Mitrakou A, Tountas N, Raptis AE, Bauer RJ, Schulz H, Raptis SA. Long-term effectiveness of a new alpha-glucosidase inhibitor (BAY m1099-miglitol) in insulin-treated type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1998;**15**:657-660.
103. Trischitta V, Italia S, Mazzarino S, Buscema M, Rabuazzo AM, Sangiorgio L et al. Comparison of combined therapies in treatment of secondary failure to glyburide. *Diabetes Care* 1992;**15**:539-542.

Tratamiento combinado de insulina y glitazonas

104. Schwartz S, Raskin P, Fonseca V, Graveline JF. Effect of troglitazone in insulin-treated patients with type 2 diabetes. Troglitazone and Exogenous Insulin Study Group. *N Engl J Med* 1998;**338**:861-866.
105. Buse JB, Gumbiner B, Mathias NP, Nelson DM, Faja BW, Whitcomb RW. Troglitazone use in insulin-treated type 2 diabetic patients. The Troglitazone Insulin Study Group. *Diabetes Care* 1998;**21**:1455-1461.

106. Raskin P, Rendell M, Riddle MC, Dole JF, Freed MI, Rosenstock J. A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;**24**:1226-1232.
107. Rosentock J, Einhorn D, Hershon K, Glazer NB. Efficacy and safety of pioglitazone in type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled study in patients receiving stable insulin therapy. *Int J Clin Pract* 2002;**56**:251-257.
108. Strowig SM, Aviles-Santa ML, Raskin P. Comparison of insulin monotherapy and combination therapy with insulin and metformin or insulin and troglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;**25**:1691-1698.
109. Wang CH, Weisel RD, Liu PP et al. Glitazones and heart failure. Clinical appraisal for the clinician. *Circulation* 2003;**107**:1350-1354.

Tratamiento combinado de análogos de insulina y fármacos orales

110. Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;**23**:1130-1136.
111. Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2003;**138**:952-959.
112. Massi Benedetti M, Humburg E, Dressler A, Ziemer M. A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2003;**35**:189-196.
113. HOE 901/2004 Study Investigators Group. Safety and efficacy of insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in combination with oral treatment in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2003;**20**:545-51

114. Bethel MA, Feinglos MN. Insulin analogues: new therapies for type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2002 Oct;**2**(5):403-8.

Tratamiento combinado de insulina y Orlistat

115. Kelley DE, Bray GA, Pi-Sunyer F, Klein S, Hill J, Miles J. Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes. A 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2002;**25**:1033-1041.

Revisiones sobre tratamiento combinado de fármacos orales e insulina

116. Yki-Jarvinen H. Combination therapies with

insulin in type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2001;**24**:758-767.

117. Yki-Jarvinen H. Combination therapy with insulin and oral agents: optimizing glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;**18**(Suppl 3):S77-81.

118. Garber AJ. Benefits of combination therapy of insulin and oral hypoglycemic agents. *Arch Intern Med* 2003;163(15):1781-2.

Recomendaciones de asociaciones

119. Canadian Diabetes Association: 1998 clinical guidelines for the management of diabetes in Canada. *CMAJ* 1998;**159**(sup 8):s1-s29

120. American Diabetes Association. The

pharmacological treatment of hyperglycemia in NIDDM [consensus statement]. *Diabetes Care* 1995;**18**:1510-1518.

121. ICSI (Institut for Clinical System). *Management of Type 2 Diabetes Mellitus*. 2002. En: www.icsi.group

122. New Zealand Guidelines Group: *Primary care guidelines for the management of core aspects of diabetes care*. 2000. En: www.nzgg.org.nz

123. *NICE technology appraisal guidance*. London. National Institute of Clinical Excellence. 2003. En: www.nice.org.uk

124. Mediterranean Group for Study Diabetes. *Diabetes Pocket Manual*. Roma. CIC Edizioni Internazionali. 2000. En: www.mgsd.org

Prevalencia de ceguera en una población diabética y una población control del Centro de Salud de Torrejuncillo (Cáceres). Estudio epidemiológico comparativo

E. Santos Bueso¹, A. Macarro Merino²,
C. Fernández Pérez³, J. Fernández-Vigo López

¹Doctor en Medicina. Servicio de Oftalmología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. ²Doctor en Medicina. Cátedra de Oftalmología. Universidad de Extremadura. ³Doctor en Medicina. Unidad de Apoyo a la Investigación. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. ⁴Catedrático de Oftalmología. Universidad de Extremadura.

Correspondencia: Cátedra de Oftalmología, Universidad de Extremadura, Avda. de Elvas s/n, 06071-Badajoz.

Aceptado: septiembre 2003

RESUMEN: Estudio epidemiológico de sección transversa sobre 242 diabéticos y 291 controles pertenecientes al Centro de Salud de Torrejuncillo (Cáceres), cuyo objetivo es determinar la prevalencia de ceguera, comparando los resultados obtenidos en ambas poblaciones y con los de trabajos anteriores. Entre los diabéticos. El 66,1% eran mujeres y el 33,9% varones; la edad media de los pacientes fue de 63,9 años (DE 22,8); el 93,4% eran diabéticos tipo 2 y el 6,6% tipo 1; el 43,4% estaba en tratamiento con anti-diabéticos orales y el 19,8% con insulina; el 50,4% llevaba menos de 5 años de evolución de la diabetes y el 17,3% más de 15 años. Entre los controles, el 60,1 eran hombres y el 39,9% eran mujeres, la edad media fue de 51,29 años (DE 18). La prevalencia de ceguera encontrada por pacientes en los diabéticos fue de 2,9% y en los controles de 2,1%, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas. La prevalencia de ceguera se asoció en los diabéticos con el sexo, la edad, el tiempo de evolución y el tratamiento de la DM. En la población control se asoció con la edad. En el análisis de la regresión logística en los pacientes diabéticos, la edad y el tratamiento de la DM influyen sobre la frecuencia de padecer ceguera.

PALABRAS CLAVE: Diabetes mellitus; Agudeza visual; Prevalencia de ceguera; Epidemiología.

ABSTRACT: A transversal section epidemiologic study performed in 242 diabetic patients and 291 controls belonging to the Health Center of Torrejuncillo (Cáceres), whose objective is to determine the prevalence of blindness, comparing the results obtained in both populations and with the ones from previous studies. Among the diabetic population. 66,1% of the patients were women and 33,9% men; average age of the patients was 63,9 years (DE 22,8); 93,4% were diabetic type 2 and 6,6% type 1; 43,4% was being treated with oral anti-diabetics and 19,8% with insuline; 50,4% had less than 5 years of diabetes evolution and 17,3% more than 15 years. In the control group, 60.1 were men and 39.9% women, average age was 51.29 years (DE 18). Prevalence of blindness found in the diabetic group was 2.9% and in the control group 2.1%, not being this difference statistically significant. The prevalence of blindness was associated in the diabetics with the sex, age, time of evolution and treatment for the DM. In the control group, it was associated with age. In the analysis of the logistic regression in the diabetic group, age and the treatment of DM influence on the frequency of suffering blindness.

KEY WORDS: Diabetes mellitus; Visual acuity; Blindness prevalence; Epidemiology.

INTRODUCCIÓN

La retinopatía diabética (RD) es la principal causa de ceguera en edad laboral en los países industrializados y se estima que los diabéticos tienen un riesgo 25 veces superior de ceguera que la población no diabética⁽¹⁾.

Entre los trabajos sobre prevalencia de ceguera en poblaciones de alto riesgo, destaca el trabajo realizado en Extremadura entre 2513 diabéticos. La prevalencia de ceguera encontrada fue de 5,3% siendo la RD la principal causa irreversible de ceguera⁽²⁾.

El objetivo del estudio es comparar la prevalencia de ceguera en una población diabética frente a una población control de un área de salud de Cáceres.

En un estudio previo realizado sobre la misma población la prevalencia de RD encontrada fue de 23,4%⁽³⁾.

POBLACIÓN MATERIAL Y MÉTODOS

El trabajo es un estudio observacional descriptivo de sección transversa. La muestra aleatoria se seleccionó de 431 diabéticos censados en el Centro de Salud de Torrejuncillo (Cáceres). La revisión oftalmológica fue aceptada por 242 pacientes. Los controles, 291, se escogieron entre los acompañantes de los pacientes que aceptaron la exploración.

Las variables analizadas fueron: edad, sexo, tipo de diabetes (DM) (DM

tipo 1: pacientes diagnosticados antes de los 40 años de edad y en insulino-terapia desde el comienzo de la enfermedad; DM tipo 2: pacientes diagnosticados después de los 40 años), tratamiento de la DM (dieta, antidiabéticos orales (ADO) e insulina) y tiempo de evolución de la DM.

Se realizó una exploración oftalmológica completa incluyendo tonometría, biomicroscopía del segmento anterior y oftalmoscopia con retinografía. Se midió la agudeza visual (AV) utilizando optotipo (escala de Márquez) con las respectivas correcciones ópticas, valorando independientemente ambos ojos. Se excluyeron los pacientes en los que no se pudo realizar la medición de la AV.

Consideramos ceguera: por ojo si presentaba AV menor o igual de 0,1 y por paciente si presentaba AV menor o igual a 0,1 en el mejor ojo.

Los datos obtenidos fueron codificados e introducidos en el programa informático de base de datos DBASE III y se utilizó el paquete estadístico SPSS para su análisis.

Las variables cuantitativas se resumen en las medidas de centralización y dispersión, la media y la desviación estándar respectivamente. En el análisis de cada variable cualitativa se calcularon sus frecuencias relativas correspondientes a las categorías existentes. La exploración de la asociación de la prevalencia de ceguera con cada una de las variables estudiadas, se realizó mediante el test estadístico de la Ji-cuadrado aplicado a tablas de contingencia. La magnitud de la asociación se estimó con la razón de ventajas («odds ratio») (OR) y su intervalo de confianza al 95% (IC 95%). En todos los contrastes de hipó-

TABLA I CARACTERÍSTICAS DE LAS POBLACIONES DIABÉTICA Y CONTROL

| | Población diabética | | Población control |
|--------------------------|---|------------|--|
| Sexo | 160 (66,1%) mujeres 82 (33,9%) hombres | | 175 (60,1%) mujeres 116 (39,9%) hombres |
| Edad | 11-20 | 2 (0,8%) | 14 (4,8%) |
| | 21-30 | 2 (0,8%) | 40 (13,7%) |
| | 31-40 | 7 (2,9%) | 32 (11%) |
| | 41-50 | 13 (5,3%) | 41 (14,1%) |
| | 51-60 | 33 (13,6%) | 49 (16,8%) |
| | 61-70 | 98 (40,6%) | 73 (25,1%) |
| | 71-80 | 74 (30,7%) | 35 (12%) |
| | >80 | 12 (4,9%) | 7 (2,4%) |
| Edad media | 63,8 (DE 22,8 años) | | 51,29 (DE 18 años) |
| Edad media DM tipo 1 | 50,3 (DE 18,8 años) | | |
| Edad media DM tipo 2 | 64,9 (DE 10,6 años) | | |
| Características de la DM | | | |
| Tipo de DM | 226 (93,4%) tipo 2 16 (6,6%) tipo 1 | | |
| Tratamiento | 105 (43,4%) ADO 89 (36,8%) dieta 48 (19,8%) insulina | | |
| Tiempo de evolución | 122 (50,4%) < 5 años 44 (18,1%) 6-10 años 34 (14%) 11-15 años 42 (17,3%) > 15 años | | |

tesis se consideran significativos con un nivel de error inferior a 0,05.

Para el análisis multivariable, se ajustó un modelo de regresión logística para evaluar la asociación de las variables recogidas con ceguera en pacientes diabéticos y en los controles. Se presentan los «odds ratio ajustados» (OR aj) y su IC 95%.

RESULTADOS

Características de las poblaciones diabética y control

Las características de ambas poblaciones se presentan en la tabla I.

Prevalencia de ceguera en diabéticos y controles

La prevalencia de ceguera fue superior en los diabéticos que en los controles, tanto en el estudio por ojos (7,9% vs 6%) como por pacientes (2,9% vs 2,1%). Estas diferencias no son estadísticamente significativas ($p=0,24$ y $p=0,53$).

Prevalencia de ceguera según sexo

En el estudio por ojos, en los diabéticos, la prevalencia de ceguera fue de 11,3% en las mujeres y del 1,2% de los hombres, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p<0,001$). En la población control, sin

TABLA II PREVALENCIA DE CEGUERA SEGÚN EDAD EN LA POBLACIÓN DIABÉTICA

| Edad | Prevalencia de ceguera por ojos | Prevalencia de ceguera por pacientes |
|-------|---------------------------------|--------------------------------------|
| 11-20 | 0% | 0% |
| 21-30 | 0% | 0% |
| 31-40 | 0% | 0% |
| 41-50 | 3,6% | 0% |
| 51-60 | 0% | 0% |
| 61-70 | 8,7% | 3,8% |
| 71-80 | 12,3% | 4,9% |
| >80 | 22,2% | 0% |
| Total | 7,9% | 2,9% |

TABLA III PREVALENCIA DE CEGUERA SEGÚN EDAD EN LA POBLACIÓN CONTROL

| Edad | Prevalencia de ceguera por ojos | Prevalencia de ceguera por pacientes |
|-------|---------------------------------|--------------------------------------|
| 11-20 | 0% | 0% |
| 21-30 | 3,8% | 2,5% |
| 31-40 | 0% | 0% |
| 41-50 | 2,4% | 0% |
| 51-60 | 5,1% | 2% |
| 61-70 | 4,1% | 0% |
| 71-80 | 18,6% | 5,7% |
| >80 | 42,9% | 28,6% |
| Total | 6% | 2,1% |

embargo, la prevalencia de ceguera fue de 6% tanto en hombres como en mujeres.

En el estudio por pacientes, la prevalencia encontrada en los diabéticos fue de 4,4% en las mujeres y del 0% de los hombres, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$). En los controles la prevalencia fue de 2,9% en las mujeres y de 0,9% en los hombres, sin significación estadística ($p=0,25$).

Prevalencia de ceguera según edad

En el estudio por ojos la prevalencia de ceguera en los diabéticos e

mayor a medida que aumenta la edad (de 0% en los menores de 40 años a 22,2% en los mayores de 80 años, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p<0,01$)). En el grupo control también se incrementa la prevalencia con la edad, pasando de 3,8% en la tercera década a 42,9% en los mayores de 80 años. Las diferencias encontradas son estadísticamente significativas ($p<0,001$).

En el análisis por pacientes, no encontramos ningún diabético ciego menor de 60 años, ascendiendo de forma significativa la prevalencia a 4,9% entre los 71 y 80 años ($p<0,05$).

En los controles la prevalencia asciende de 2,5% en la tercera década a 28,6% en los mayores de 80 años, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$).

Estos datos se presentan en las tablas II y III.

Prevalencia de ceguera según tipo de DM

Se encontró mayor prevalencia de ceguera en los ojos de pacientes con DM tipo 1 (9,4%) que en los diabéticos tipo 2 (7,7%). En el análisis por pacientes, también encontramos mayor prevalencia en los DM tipo 1 (6,3%) que en los tipo 2 (2,7%). Estas diferencias no son estadísticamente significativas ($p=0,75$ y $p=0,41$ respectivamente).

Prevalencia de ceguera según tratamiento de la DM

Se encontró mayor prevalencia de ceguera en los ojos de diabéticos tratados con insulina (19,8%) que en los tratados con ADO (6,2%) o con dieta exclusivamente (3,4%), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$). En el análisis por pacientes ocurre un hecho similar (8,3%, 1,9% y 1,1% respectivamente; $p<0,04$) (Tabla IV).

Prevalencia de ceguera según tiempo de evolución de la DM

La mayor prevalencia de ceguera se encontró en los ojos de diabéticos con más de 15 años de evolución de la DM, 20,6%, frente al 5,2% de aquellos que llevaban menos de 5 años de evolución. Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p<0,001$). En el análisis por pacien-

TABLA IV PREVALENCIA DE CEGUERA EN LA POBLACIÓN DIABÉTICA SEGÚN TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS

| Tratamiento | Prevalencia de ceguera por ojos | Prevalencia de ceguera por pacientes |
|-------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| Dieta | 3,4% | 1,1% |
| ADO | 6,2% | 1,9% |
| Insulina | 19,8% | 8,3% |
| Total | 7,9% | 2,9% |

TABLA V ANÁLISIS MULTIVARIABLE

| | OR aj | IC |
|------------------------|-------|-------------|
| Edad | | |
| <60 | 1 | |
| 61-70 | 13,41 | 1,74-103,56 |
| 71-80 | 15,97 | 2,03-125,90 |
| >80 | 27,91 | 2,76-287,76 |
| (p=0,001) | | |
| Tratamiento | | |
| Dieta | 1 | |
| ADO | 1,75 | 0,63-4,85 |
| Insulina | 5,84 | 2,17-15,75 |
| (p<0,001) | | |
| DM vs controles | | |
| <i>Ojos</i> | | |
| Controles | 1 | |
| DM | 1,31 | 0,84-2 |
| (p=0,24) | | |
| <i>Pacientes</i> | | |
| Controles | 1 | |
| DM | 1,4 | 0,48-4,12 |
| (p=0,53) | | |

tes se presenta una distribución similar, ascendiendo de 2,1% en los de menos de 5 años de evolución a 8,8% en los de más de 15 años de evolución de la DM. Sin embargo estas diferencias no son estadísticamente significativas (p=0,15).

Análisis multivariable

En el análisis de los pacientes diabéticos, los resultados obtenidos por la

regresión logística indican que las variables influyentes de manera significativa sobre la frecuencia de padecer ceguera, son la edad y el tratamiento de la diabetes.

La edad supone una frecuencia de ceguera 27,91 veces superior en los diabéticos mayores de 80 años que en los menores de 60 años (p<0,001; OR 27,91; IC 95% 2,76-287,76). Entre 71 y 80 años la frecuencia de ceguera es

15,97 superior y entre 61 y 70 años, 13,41 veces superior que en los menores de 60 años.

El tratamiento con insulina supone una frecuencia de ceguera 5,84 veces superior que los tratados sólo con dieta (p<0,001; OR 5,84; IC 95% 2,17-15,75). En los tratados con ADO la frecuencia de ceguera es 1,75 veces superior que en los tratados sólo con dieta (p<0,001; OR 1,75; IC 95% 0,63-4,85).

En el estudio comparativo entre ambas poblaciones, la frecuencia de tener ceguera en la población diabética es, por ojos, 1,31 veces superior que en la población control (p=0,24; OR 1,4; IC 95% 0,84-2) y por pacientes 1,4 veces superior (p=0,53; OR 1,4; IC 95% 0,48-4,12).

Estos datos se presentan en la tabla V.

DISCUSIÓN

Compararemos nuestros resultados con los de los trabajos realizados en Extremadura⁽²⁾, Galicia⁽⁴⁾ y con los de otros autores.

Análisis de la prevalencia de ceguera

En la población diabética se encontró una prevalencia de ceguera de 2,9% por pacientes y de 7,9% por ojos, cifras inferiores al estudio de Extremadura (5,3% y 12,03%) y Galicia (5,5% y 10,6%)^(2,4).

Los resultados obtenidos en la población control (2,1% por pacientes y 6% por pacientes) son inferiores a los de la población diabética, no siendo las diferencias estadísticamente sig-

nificativas ($p=0,24$ por ojos y $p=0,53$ por pacientes).

Según las distintas variables analizadas, la prevalencia de ceguera se comportó de la siguiente manera:

Sexo

En los diabéticos se encontró mayor prevalencia de ceguera en las mujeres que en los hombres, siendo estadísticamente significativas estas diferencias. Estos datos coinciden con los trabajos de Extremadura⁽²⁾ o Jerneld⁽⁵⁾ que también encuentran mayor prevalencia en mujeres.

En la población control, se encuentra mayor prevalencia en las mujeres que en los hombres, aunque sin significación estadística. En el trabajo de Extremadura⁽³⁾ también existe mayor prevalencia en mujeres.

Edad

En la población diabética la prevalencia de ceguera aumenta progresivamente y de forma significativa con la edad, desde 0% en los menores de 60 años hasta el 4,9% en la década de 71 a 80 años. Coinciden con nuestros resultados los trabajos de Extremadura⁽²⁾ y de Moss⁽⁶⁾.

En la población control, el 28,6% de las cegueras se encontraba en los mayores de 80 años, siendo las diferencias estadísticamente significativas, al igual que en los trabajos de referencia^(2,4).

Tipo de DM

Existe una mayor prevalencia de ceguera en los diabéticos tipo 1 (6,3%) que en los tipo 2 (2,7%), sin significación estadística. Coinciden con nuestros datos Vizcaíno⁽⁷⁾ y Sandez⁽⁴⁾.

Delcourt⁽⁸⁾ encuentra una prevalencia de ceguera de 1,2% en los tipo 2 y Sjolie⁽⁹⁾ de 2,3% en los tipo 1.

Tratamiento de la DM

La mayor prevalencia de ceguera se encuentra en los tratados con insulina, seguida de los tratados con ADO y dieta, siendo estas diferencias estadísticamente significativas, al igual que en los trabajos de referencia^(2,4). Jerneld⁽⁵⁾ encuentra una prevalencia de ceguera de 4,4% en los tratados con insulina y de 1,4% en los tratados con ADO.

Tiempo de evolución de la DM

La prevalencia de ceguera aumentó progresivamente con el tiempo de evolución, de 5,2% en los de menos de 5 años de evolución a 20,6% en los de más de 15 años. Sin embargo estas diferencias no son estadísticamente significativas. De la misma manera ocurre en los trabajos de referencia^(2,4) aunque con significación estadística. Moss⁽⁶⁾ encuentra una incidencia acumulativa de ceguera de 2,4% en su trabajo de 14 años de seguimiento.

Análisis multivariable

En la población diabética estudiada, las variables que influyen en la frecuencia de padecer ceguera son la edad y el tratamiento de la DM. Coincide con estos resultados el trabajo de Galicia⁽⁴⁾ aunque en éste además influye el tipo 2 de DM. En el trabajo de Extremadura⁽²⁾ es el tipo 2 de DM la variable influyente en la frecuencia de padecer ceguera.

En la población control no se realizó análisis multivariante al ser sola-

mente la variable independiente edad la que influye en la dependiente ceguera. Coincide con este resultado el trabajo de Extremadura⁽²⁾

CONCLUSIONES

1. La prevalencia de ceguera por pacientes encontrada en la población diabética es de 2,9% y de 2,1% en la población control. Esta diferencia no es estadísticamente significativa.
2. En la población diabética influyen de forma estadísticamente significativa en la prevalencia de ceguera el sexo, la edad, el tiempo de evolución y el tratamiento de la DM.
3. En la población control influye de forma estadísticamente significativa la edad.
4. El análisis de la regresión logística muestra, en los pacientes diabéticos, que la edad y el tratamiento de la DM influyen sobre la frecuencia de padecer ceguera.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández-Vigo J. *Diabetes Ocular*. LXVIII Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología. EDIKA-MED. 1992:5-6.
2. Santos-Bueso E. *Estudio epidemiológico comparativo sobre prevalencia de ceguera en dos poblaciones de alto riesgo*. Universidad de Extremadura. 2000. Tesis Doctoral.
3. Santos-Bueso E, Macarro A, Garrote T, Fernández-Vigo J. Prevalencia de retinopatía diabética en el Centro de Salud de Torrejoncillo (Cáceres). *Av Diabetol* 2002;**18**:203-207.
4. Sández Macho J. *Estudio epidemiológico sobre ceguera y retinopatía diabética*. Tesis

- Doctoral. Universidad de Santiago de Compostela. 1989.
5. Jerneld B, Algvere P. Visual acuity in a diabetic population. *Acta Ophthalmol* 1987;**65**:170-177.
 6. Moss SE, Klein R, Klein BE. The incidence of vision loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1988;**95**:1340-1348.
 7. Vizcaíno FM, Romero E, Santos-Bueso E, Macarro A, Fernández-Vigo J. Estudio comparativo sobre prevalencia de ceguera entre una población diabética y una población control. *Av Diabetol* 2000;**16**:241-247.
 8. Delcourt C, Villate-Cathelineau B, Vauzelle-Kervroedan F, Cathelineau G, Papoz L. Visual impairment in type 2 diabetic patients. A multicentre study in France CODIAB-INSERM-ZENEGA Pharma Study Group. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;**73**(4):293-298.
 9. Sjolie AK et al. The Eurodiab IDDM Study Group. Retinopathy and vision loss in insulin-dependent diabetes in Europe. The Eurodiab IDDM Complications Study. *Ophthalmology* 1997; **104**:252-260.

Factores de riesgo de la Diabetes mellitus tipo 2 en población mayor de 35 años

G. Gonzalez Campbell, S. Amaro Mendez,
H. Guancho Garcell, F. Gutierrez García,
C. Martinez Quesada

Departamento de Epidemiología Hospitalaria.
Hospital Universitario «Joaquín Albarrán»

Correspondencia: Dr. Humberto Guancho Garcell, Apdo Postal 14072, Marianao 14, La Habana, Cuba. E-mail: guancho@infomed.sld.cu
epidemiol@albarran.sld.cu

Aceptado: septiembre 2003

RESUMEN: Con el objetivo de identificar los factores de riesgo (FR) para Diabetes mellitus tipo 2, realizamos un estudio observacional descriptivo de corte transversal de la población ≥ 35 años atendida en el Policlínico 1º de Enero (Municipio Playa, La Habana) en el período Enero -Diciembre/2000. En dicha área habitan 15.600 individuos con edades ≥ 35 años, de los cuales fueron seleccionados al azar 219, a los que se les realizó interrogatorio dirigido a la identificación de FR, y la determinación del peso corporal y la talla. Se determinó la frecuencia relativa (IC 95%) de los FR. Para demostrar diferencias entre los sexos se utilizó prueba de independencia de chi cuadrado. Las mujeres tuvieron 3.0 ($\pm 1,4$) FR, mientras los hombres tuvieron 2,1 ($\pm 1,1$) FR, asimismo fueron más obesas (57,6% vs 34,15%) ($p < 0,001$), además que 29.6% tuvieron hijos macrosómicos y el 8% tuvieron diabetes durante el embarazo. El 36.3% de los individuos tenía antecedentes familiares de diabetes, y los presentes de hipertensión arterial con la obesidad (22,0%) y con antecedentes familiares de diabetes (16,2%) fueron las que más coincidieron en los pacientes. Fue evidente que la combinación de obesidad con el antecedente familiar de diabetes fue más frecuente en mujeres (25,6% vs 11,9%) ($p < 0,001$). Conclusión: Nuestros resultados han demostrado que el riesgo para desarrollar diabetes tipo 2 en la población estudiada es elevado, en la cual se requiere la elaboración e implementación de medidas preventivas.

PALABRAS CLAVE: Diabetes mellitus tipo 2; Factores de riesgo; Prevalencia; Etiología.

ABSTRACT: With the main objective of identifying risk factors (RF) for type 2 diabetes mellitus, we carry out a cross sectional study of the population ≥ 35 years assisted in the «1th of January» Polyclinic (Municipality Playa, La Havana) in the period January-December /2000. In this area 15 600 individuals inhabit with ages ≥ 35 years, of which were selected 219 at random, to those that were carried out interrogation directed to the identification of RF, and the determination of the corporal weight and the size. The relative frequency was determined (IC 95%) of the RF. To demonstrate differences among the sexes, chi squared test was used. The women had 3.0 (± 1.4) RF while the men had 2.1 (± 1.1)RF, also women was more obese (57.6% and 34.15%)($p < 0.001$), also 29.6% had macrosomic children and 8% had gestational diabetes. 36.3% of the individuals had family antecedents of diabetes, and the presence of arterial hypertension with obesity (22.0%) and with family antecedents of diabetes (16.2%), those that more coincided in the patient were. It was evident that the combination of obesity with the family antecedent of diabetes was more frequent in women (25.6% and 11.9%) ($p < 0.001$). Conclusion. Our results have demonstrated that the risk to develop diabetes type 2 in the studied population is high, in which is required the elaboration and implementation of preventive measures.

KEY WORDS: Type 2 Diabetes mellitus; Risk factors; Prevalence; Etiology.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes mellitus tipo II constituye la forma clínica más frecuente de este trastorno metabólico, y su prevalencia se incrementa significativamente en adultos, llegando a ser un problema «epidémico» en ancianos⁽¹⁾. Ello es explicado por la influencia de factores genéticos y ambientales, que incrementan significativamente la probabilidad de padecer la enfermedad en poblaciones de adultos^(1,2).

En Cuba la Diabetes mellitus se ha estimado la padece el 8% de la pobla-

ción, fundamentalmente en población mayor de 35 años, y entre el 15 y el 20% de los ancianos. La población cubana tiene una carga genética superior a la de muchas poblaciones mundiales, a lo que se asocian otros conocidos factores de riesgo como la obesidad, que afecta alrededor del 30% de los cubanos⁽³⁾.

La determinación de factores de riesgo para adquirir Diabetes mellitus permite identificar individuos y grupo de riesgo de padecer la enfermedad, lo cual es esencial para la elaboración e implementación de estrategias de pre-

vención, las cuales son muy útiles cuando se aplican a grupos de alto riesgo.

Considerando lo antes expuesto nos propusimos identificar los factores de riesgo en población mayor de 35 años de un área urbana de La Habana.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal de la población ≥ 35 años atendida en el Policlínico 1ro de Enero (Municipio Playa, La Habana) en el período Enero-Diciembre/2000.

En dicha área de atención primaria residen 15 600 individuos con edades ≥ 35 años, de los cuales por muestreo sistemático de los registros de habitantes fueron seleccionados 219. Fueron excluidos 10 pacientes que refirieron padecer Diabetes mellitus. Todos los individuos seleccionados cooperaron con la investigación que consistió en la realización de un interrogatorio dirigido a la identificación de factores de riesgo de Diabetes mellitus tipo 2, y la determinación del peso corporal y la talla. Se consideraron los siguientes factores de riesgo (FR):

1. Obesidad, definida como Índice de Masa Corporal ($\text{peso (Kg)}/(\text{Talla en metros})^2$) ≥ 25 en mujeres y ≥ 27 en hombres.
2. Antecedentes familiares de Diabetes mellitus
3. Antecedentes personales de hipertensión arterial o dislipidemia.
4. Antecedente de diabetes gestacional o de haber tenido hijo macrosómico en mujeres.
5. Tolerancia alterada a la glucosa previa⁽³⁾.

TABLA I FRECUENCIA DE FACTORES DE RIESGO (IC 95%) PARA DIABETES MELLITUS TIPO 2 SEGÚN SEXO EN POBLACIÓN CON EDAD ≥ 35 AÑOS

| Factores de riesgo | No. | Sexo | | | |
|--------------------|-----|----------|---------------|-----------|--------------|
| | | Femenino | | Masculino | |
| | | % | IC 95% | % | IC 95% |
| Ninguno | 4 | – | – | 4,7 | 0,18; 9,22 |
| 1-2 | 108 | 42,4 | 33,74; 51,06* | 65,5 | 55,34; 75,66 |
| 3-4 | 68 | 36,8 | 28,34; 45,25 | 26,2 | 16,8; 35,60 |
| 5 | 26 | 20,8 | 13,68; 27,91* | 3,6 | 1,60; 5,63 |

* $P < 0,001$

TABLA II FRECUENCIA DE FACTORES DE RIESGO (IC 95%) PARA DIABETES MELLITUS TIPO 2 SEGÚN SEXO EN POBLACIÓN CON EDAD ≥ 35 AÑOS

| Factores de riesgo | No. | Sexo | | | |
|---|-----|----------|---------------|-----------|--------------|
| | | Femenino | | Masculino | |
| | | % | IC 95% | % | IC 95% |
| Hipertensión arterial | 79 | 40,0 | 31,41; 48,59 | 34,5 | 24,34; 44,66 |
| Dislipidemia | 26 | 12,8 | 6,95; 18,65 | 11,9 | 4,98; 18,82 |
| Obesidad | 101 | 57,6 | 49,15; 66,45* | 34,5 | 24,34; 44,66 |
| Antecedentes familiares de diabetes | 74 | 39,2 | 30,64; 47,75 | 29,7 | 19,93; 39,47 |
| Tolerancia alterada a la glucosa previa | 21 | 12,8 | 6,95; 18,65 | 6,0 | 0,93; 11,07 |
| Diabetes gestacional | 10 | 8,0 | 3,25; 12,75 | – | – |
| Hijo macrosómico | 37 | 29,6 | 21,60; 37,6 | – | – |
| Diabetógenos orales | 2 | 0,8 | - 0,76; 2,36 | 1 | - 1,12; 3,52 |

* $P < 0,001$

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos obtenidos fueron incluidos en una aplicación realizada en Epi-info 6.04 donde se realizó el análisis estadístico. Se determinó la frecuencia relativa (IC 95%) de los factores de riesgo en función del sexo. Para demostrar diferencias entre los sexos se utilizó prueba de independencia de chi cuadrado. Todo valor de p

menor del 5% fue considerado significativo.

RESULTADOS

Las mujeres tuvieron mayor frecuencia de factores de riesgo como puede observarse en la tabla I. Ellas tuvieron 3,0 ($\pm 1,4$) FR, mientras los hombres tuvieron 2,1 ($\pm 1,1$) FR. En la

TABLA III ASOCIACIONES MÁS FRECUENTES (IC 95%) DE FACTORES DE RIESGO PARA DIABETES MELLITUS TIPO 2 SEGÚN SEXO EN POBLACIÓN CON EDAD \geq 35 AÑOS

| Asociaciones de factores de riesgo | No. | Sexo | | | |
|---|-----|----------|---------------|-----------|-------------|
| | | Femenino | | Masculino | |
| | | % | IC 95% | % | IC 95% |
| Hipertensión arterial | | | | | |
| Con Obesidad | 46 | 24,8 | 17,23; 32,37 | 17,9 | 9,71; 26,09 |
| Con antecedentes familiares de diabetes | 34 | 20,0 | 10,44; 29,56 | 10,7 | 4,09; 17,31 |
| Obesidad | | | | | |
| Con antecedentes familiares de diabetes | 42 | 25,6 | 18,04; 33,25* | 11,9 | 4,98; 8,82 |
| Con hijo macrosómico | 26 | 20,8 | 13,69; 27,90 | – | – |

* $P < 0,001$

población estudiada predominaron aquellos con edades \geq 50 años (67%), con edades medias de 56,10 años para mujeres y 59,13 años para los hombres, sin diferencias entre ambos, la cual, igualmente, no fue demostrado para la presencia de hipertensión arterial y dislipidemia (Tabla II).

Las mujeres fueron significativamente más obesas (57,6% vs 34,15%) ($p < 0,001$) En estas se destacó además que 29,6% tuvieron hijos macrosómicos y el 8% tuvieron diabetes durante el embarazo.

El antecedente familiar de diabetes mellitus fue frecuente en los individuos seleccionados (36,3%), sin diferencias entre los sexos.

Los FR que más coincidieron en la muestra fue la hipertensión arterial con la obesidad (22,0%) y con antecedentes familiares de diabetes (16,2%) sin diferencias entre los sexos. Fue evidente que la asociación de obesidad con el antecedente familiar de diabetes fue más frecuente en mujeres (25,6% vs 11,9%) ($p < 0,001$) y el 20,8% de la

mujeres obesas tuvieron hijos macrosómicos (Tabla III).

DISCUSIÓN

La diabetes mellitus tipo 2, a principios del pasado siglo era una enfermedad poco frecuente en el mundo. Hoy ya constituye un problema a tener en cuenta por los sistemas de salud, que están enfrentando una epidemia, como ya mencionamos, fundamentalmente en ancianos⁽⁴⁾. Este problema además es mucho más frecuente en mujeres, aunque no se ha demostrado fehacientemente que el sexo sea un factor de riesgo para adquirir el trastorno metabólico⁽⁵⁾. Si es evidente que en las mujeres son más frecuentes los FR, lo cual fue constatado en nuestros resultados.

La obesidad, el sedentarismo, la inactividad física son factores relacionados con la epidemia actual de esta enfermedad, y su modificación mediante cambios en los estilos de vida, se ha demostrado, pueden conducir a la pre-

vención primaria de la diabetes mellitus^(6, 7).

La elevada frecuencia de hipertensión arterial en la muestra estudiada se relaciona con la prevalencia poblacional, que se estima es superior al 30% en población general cubana, fundamentalmente en adultos⁽⁸⁾. Igualmente resalta la frecuente referencia de tener familiares diabéticos, lo cual se corresponde con la conocida carga genética de la población para esta enfermedad, y constituye un determinante de su morbilidad⁽⁸⁾. La acción de factores ambientales en individuos genéticamente predispuestos es un elemento cardinal en la etiopatogénia de la diabetes mellitus⁽⁹⁾.

El hecho de que aproximadamente la mitad de los individuos estudiados tenga más de 3 factores de riesgo para la diabetes mellitus tipo 2 hace evidente su riesgo poblacional, y que una proporción similar sean obesos, orienta hacia las potencialidades en la prevención.

La implementación de medidas de prevención es más útil en individuos o grupos de alto riesgo, entre los que se encuentran:

- Aquellos con marcados antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2, en especial si la enfermedad aparece en la juventud.
- Aquellos que han pasado de un modo de vida tradicional a uno occidentalizado, de una sociedad rural a una urbana, de una vida físicamente activa a una sedentaria.
- Aquellos con antecedentes de diabetes en el embarazo, tolerancia a la glucosa alterada durante el embarazo o tener hijos macrosómicos, síndrome metabólico crónico, como

dislipidemia, hipertensión arterial y obesidad, especialmente androide o central^(10,11).

Nuestros resultados han demostrado que el riesgo para desarrollar diabetes tipo 2 en la población estudiada es elevado, en la cual se requiere la elaboración e implementación de medidas preventivas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stein Jay H. *Medicina Interna*. 31 ed. Vol 1. tomo I. Ed. Científico-Técnica 1997 pp 573-590.
2. Coxsan SCM, Burden AC, Bodington M. The prevalence of diabetes in the ederly people. *Diabetic Med* 1998;**8**:28-31.
3. Barcelo A. Diabetes Mellitus en Cuba (1979-1989). Variaciones relacionadas con la edad y sexo. *Rev Cub Endocr* 1995;**59**(4):1-15.
4. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of diabetes epidemic. *Nature* 2001;**414**(6865):782-7.
5. Fletcher B, Gulanick M, Lamandola C. Risk factors for type 2 diabetes mellitus. *J Cardiovasc Nurs* 2002;**16**(2):17-23.
6. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Hanne Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;**344**(18): 1343-50.
7. Simpson RW, Shaw JE, Zimmet PZ. The prevention of type 2 diabetes- lifestyle change or pharmacotherapy? *Diabetes Rec Clin Pract* 2003;**59**(3):165-80
8. Ministerio de Salud Pública. *Dirección Nacional de Estadísticas*. Informe Anual, 2000. www.sld.cu
9. Wareham NJ, Franks PW, Harding AH. Establishing the role of gene-environment interaction in the etiology of type 2 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;**31**(3): 553-66
10. Yale JF. Prevention of type 2 diabetes. *Int J Clin Pract Suppl* 2000;**(113)**:35-9.
11. Pfhol M, Schatz H. Strategies for the prevention of type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;**109**(suppl 2):S240-9.

Silent peripheral vascular disease is prevalent in people with diabetic neuropathy

A.L. Calle-Pascual, MD, L.Romero, MD, A. Durán, MD, J.A. Díaz, MD, H. Manrique, MD, A. Charro MD, PhD

Department of Endocrinology, Metabolism and Nutrition. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. Spain.

Correspondencia: Alfonso L. Calle-Pascual, MD, Department of Endocrinology Metabolism and Nutrition, Hospital Clinico San Carlos, C/ Martín Lagos s/n, 28040 Madrid.

E-mail: acalle.hcsc@salud.madrid.org

Aceptado: enero 2004

RESUMEN: El propósito de este estudio ha sido poner en evidencia que la enfermedad vascular periférica (EVP) es prevalente en personas asintomáticas con polineuropatía diabética. Entre Enero y Mayo de 2001 hemos evaluado a 22 personas con diabetes y sin polineuropatía (Grupo A, 12 hombres y 10 mujeres, de 62,5 + 7,8 años de edad y con 12,5 + 10,8 años de evolución) y a 54 personas con diabetes y polineuropatía (Grupo B, 32 hombres y 22 mujeres, de 62,6 + 9,9 años de edad y 17,6 + 13,8 años de evolución) y a un grupo control constituido por 22 personas sin diabetes, 12 hombres y 10 mujeres, de una edad media de 62,6 + 8,7 años de edad, para detectar la presencia de EVP basada en la morfología del pulso arterial y en los índices tobillo brazo (ITB) estimados con un eco doppler bidireccional. Todos los pacientes estaban asintomáticos bajo el punto de vista vascular y tenían los pulsos pedios palpables. La EVP se consideró con un ITB $<0,8$ ó $>1,25$ y/o con la presencia de ondas monofásicas del pulso arterial.

Todos los pacientes del grupo control y del A tuvieron unos ITB entre 0,8 y 1,25 y sus ondas de pulso arterial fueron trifásicas. Sin embargo 5 (9,2%) y 15 (27,8%) de las personas con diabetes del grupo B tuvieron un ITB $>1,25$ y $<0,8$ respectivamente, presentando 17 (31,5%) ondas monofásicas. La prevalencia de EVP se estimó en 48%. La presencia de EVP se asoció a unos niveles mas elevados de colesterol LDL y a hipertensión arterial, siendo ademas fumadores activos con mas frecuencia.

En conclusión, nuestros datos ponen en evidencia que una de cada dos personas con polineuropatía tiene EVP asintomática. Si el diagnóstico precoz de la EVP puede ayudar a prevenir la aparición de úlceras en los pies y las amputaciones de miembro inferior debe ser demostrado.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad vascular periférica; Diabetes; Neuropatía; Pie en riesgo.

ABSTRACT: The purpose of the present study is to provide evidence that silent peripheral vascular disease is prevalent in people with diabetic neuropathy (DN). Between January and May 2001 we have evaluated 22 diabetic patients without neuropathy (Group A, M/W 12/10, 62.5 + 7.8 years old and 12.5 + 10.8 years of diabetes duration), 54 diabetic subjects with neuropathy (Group B, M/F 32/22, 67.7 + 9.9 years old, 17.6 + 13.8 years of diabetes duration) and 22 non diabetic subjects (Control Group, M/F 12/10, 62.6 + 8.7 years age) in order to detect the presence of peripheral vascular disease (PVD) based on the ankle-brachial index (ABI) and the wave morphology (WM) of arterial pulse using a bi-directional echo-doppler. All subjects had palpable foot pulses and absent history of intermittent claudication. PVD was considered with ABI <0.8 or >1.25 and/or monophasic WM.

All patients from both Control Group and Group A had an ABI between 0.8 and 1.25 and their WM were thyphasic. Moreover, 5 (9.2%) and 15 (27.8%) diabetic subjects from Group B had an ABI >1.25 or <0.8 , respectively. In addition, 17 (31.5%) presented a monophasic WM. Prevalence of PVD was estimated to be 48% in patients from Group B. The presence of PVD in patients from Group B was associated to more elevated levels of LDL-cholesterol and arterial hypertension, being more frequently actual smokers.

In conclusions, our data support that about one in two people with diabetic neuropathy has asymptomatic PVD. If early PVD diagnosis might be adventageous for foot ulcer prevention and limb salvage in people with diabetic neuropathy remains to be answered.

KEY WORDS: Silent peripheral vascular disease; Diabetic neuropathy; Foot at risk.

INTRODUCTION

A recent study demonstrated that more than 50% of the non traumatic lower extremity amputations (LEAs) are performed in diabetic people⁽¹⁾ being the neuropathy (DN) and the peripheral vascular disease (PVD) the main risk factors associated to LEAs. To achieve a reduction on LEAs, the

ADA recommends the identification of diabetic patients with foot at risk based on screening of DN⁽²⁾. Our group demonstrated a reduction of 13 times in first ulcer incidence after 6 years of a continuous foot care program for people with diabetes and DN⁽³⁾. This decrease may be greater than 22 times in patients with less severity of neuropathy⁽⁴⁾. The patients with peripheral

vascular disease were excluded from the study because these patients are likely to be influenced by vascular surgery procedures more than the education foot care program. Following the ADA recommendations, diabetic patients diagnosed of DN should be evaluated in relation to the other risks. As to the presence of PVD, the ADA recommended to carry out the screening based on an assessment of the pedal pulses and a history for intermittent claudication. This recommendation remains unchanged^(2,5). Differences in the prevalence of PVD are likely to be important for the differences in incidence of LEAs between populations⁽¹⁾, suggesting that a precocious diagnosis and/or intervention may reduce the incidence of LEAs.

PVD can be identified using various diagnostic modalities. The prevalence of PVD reported, depending on the methodology used ranged between 8.4% and 23.1%, based on assessment of pedal pulses and history of intermittent claudication, increasing to 40%, if the morphology of the waves of arterial pulse and ankle-brachial index are used as the methodology of screening⁽⁶⁾. It is well known that people with neuropathy more frequently present silent PVD⁽⁷⁾ and neuropathy has been associated with poor peripheral arterial reconstruction outcome⁽⁸⁾. In the UKPDS study, symptoms of claudication were reported in only 23% of the patients with ABI <0.8, indicating that for each patient with claudication there are 3 patients with silent PVD. Therefore, an additional objective vascular assessment is necessary to exclude PVD. If earlier PVD detection and arterial reconstruction might

TABLE I CHARACTERISTICS OF THE DIABETIC PEOPLE WITH NEUROPATHY (NDS ≥6) STUDIED

| | VPT < 25V | VPT > 25V | Overall |
|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|
| N (M/F) | 32 (18/14) | 22 (14/8) | 54 (32/22) |
| Age (yrs) | 68.7 + 10.2 | 66.2 + 9.7 | 67.7 + 9.9 |
| Duration of diabetes (yrs.) | 16.5 + 11.5 | 19.3 + 17.1 | 17.6 + 13.8 |
| HbA1c (%) | 7.9 + 2.1 | 8.3 + 2.3 | 8.1 + 2.3 |
| AB INDEX | 0.95 + 0.15 | 0.81 + 0.21 | 0.86 + 0.20 |
| N (%) | | | |
| >1.25 | 3 (9.3) | 2 (9.1) | 5 (9.2) |
| <0.8 | 8 (25) | 7 (31.8) | 15 (27.8) |
| Monophasic wave | 9 (28.1) | 8 (36.4) | 17 (31.5) |
| HbA1c >6.5% | 30 (93.8) | 19 (86.4) | 49 (90.7) |
| LDL-cholesterol >100 mg/dl | 22 (68.7) | 14 (63.6) | 36 (66.7) |
| Smokers | 10 (31.3) | 8 (36.4) | 18 (33.3) |
| Blood Pressure >135/80 | 18 (56.3) | 14 (63.6) | 32 (59.3) |

VPT, vibration perception threshold. AB Index, Ankle-brachial index

be advantageous for limb salvage in diabetic people with DN remains to be answered. A normal circulation is characterized by palpable foot pulses and a normal ankle brachial index with biphasic acoustic signals. Taking this into account, the assessment of PVD in people with diabetes and neuropathy based on history of intermittent claudication and in the palpation of pedal pulses may be inadequate, because severe ischemia can be present in a minority of diabetic patients with palpable pulses. The aim of the present study is to provide evidence in support of using bi-directional echo-doppler in the detection of asymptomatic PVD among people with diabetic neuropathy.

PATIENTS AND METHODS

Between January and May of the year 2001 we have evaluated 22 peo-

ple with diabetes, (Group A), 12 men and 10 women, 62.5 ± 7.8 years old and 12.5 ± 10.8 years of evolution time, HbA1c values of $7.1 \pm 0.9\%$, and 22 non-diabetic subjects, (Control Group), 12 men and 10 woman, 62.6 ± 8.7 years of age, without neuropathy (neuropathy disability score (NDS) of 0) and without PVD (symmetrical palpable pedal pulses and absent history of intermittent claudication).

During the same period of time we evaluated to 257 people with diabetes who visited our outpatient setting office in order to assess foot risk factors. 54 were considered to be suffering from diabetic neuropathy (NDS > 6), and without history of intermittent claudication and palpable foot pulses, and were included in the study (Group B). 32 were men and 22 women, 67.7 ± 9.9 years old, 17.6 ± 13.8 years duration of diabetes, and HbA1c $8.1 \pm 2.3\%$, and they were incorporated in the prophylactic foot care program. All diabetic

patients and non-diabetic subjects were follow-up to March 2003.

To detect the presence of PVD, we carried out a bi-directional echo-Doppler to determine the ankle-brachial index (ABI) and the wave morphology of the arterial pulse. PVD was considered when ABI was <0.8 or >1.25 and/or monophasic wave of pedal pulse were obtained.

RESULTS

Mean ABI were of 1.09 ± 0.09 and 1.00 ± 0.05 in the population from Group A versus Control Group, respectively (n.s). All diabetic patients and non-diabetic subjects had an ABI between 0.8 and 1.25 and their pulse waves were triphasic.

Table 1 shows the results and the characteristics of the patients from Group B. Mean of ABI was of 0.86 ± 0.21 , 5 (9.2%) had ABI >1.25 and 15 (27.8%) less than 0.8. 17 (31.5%) presented a monophasic morphology of arterial pulse. Prevalence of PVD was estimated to be 48%.

The presence of PVD in diabetic patients with DN was associated to more elevated levels of LDL cholesterol (142 ± 28 vs 112 ± 32 mg/dl, respectively; $p < 0.05$) and arterial hypertension (61% vs 42% respectively; $p < 0.05$), being more frequently smokers (42% vs 19%, respectively; $p < 0.05$), without finding differences in HbA1c values, as compared with diabetic patients with DN without PVD. 7 out of the 15 patients with ABI < 0.8 had a vibratory perception threshold (VPT) higher than 25 V (neurothesiometer, Arnold Horwell, London).

During the follow up, five out of the 7 patients ($ABI 0.52 \pm 0.03$) a distal reverse arterial reconstruction was performed. None presented complications nor foot ulcer until March of 2003. As to the other two patients ($ABI 0.49 \pm 0.04$), developed their first ulcer in the foot. In one case (JVS), after failure to Alprostadil treatment (20 mcg/day during 3 weeks), a distal arterial reconstruction was performed, and afterwards a right foot minor amputation. The other person that developed foot ulcer evolved in a favourable way with conservative treatment, although she has presented a new ulcer one year later. Today it is in resolution phase. No foot ulcers were detected in diabetic patients with DN without PVD.

CONCLUSIONS

These data evidence that ADA recommendations are adapted to detect the presence of PVD in those subjects with diabetes and without diabetic neuropathy. However they are not enough to detect the presence of PVD in people with diabetic neuropathy. In accordance with our results, the use of a bi-directional echo-Doppler allows to detect with more precision the existence of PVD, in people with diabetic neuropathy and without intermittent claudication and in those whose peripheral pulses are symmetrical. A precocious diagnosis of the existence PVD can induce a reduction in foot ulcer and LEAs incidence. In spite of the small number of patients in our series, we may infer that a precocious intervention can reduce the appearance of first ulcer in the foot of people with diabe-

tes and diabetic neuropathy. Indeed, in the 5 cases with arterial reconstruction, there were no complications. However in the other two cases, presented a foot ulcer, so that a surgical arterial reconstruction procedure simultaneous to minor LEA was performed in one case, whereas in the other case, in spite of the cure of her first ulcer, she developed a second ulcer later.

Diabetic neuropathy has been identified as a risk factor for medial arterial calcification in the feet in diabetic patients, that can give ABI improperly high. In addition these patients may be asymptomatic because of loss of sensation and with symmetrical assessment of pedal pulses. Our group shows that infection and foot ulcer rate at vascular reconstruction surgery were associated with poor graft outcome at all levels in diabetic patients⁽⁸⁾. Data from this study support the hypothesis that vascular reconstruction is performed later than ideal in diabetic people with neuropathy when the screening of PVD is based on history of intermittent claudication and assessment of pedal pulses.

In conclusion, our data put on evidence that to detect the presence of PVD in diabetic people with neuropathy may be necessary to use a bi-directional echo-doppler that allows to analyse the wave morphology of the arterial pulse and the ABI. 48% of the population with diabetes mellitus and neuropathy have silent PVD. If we achieve precocious diagnosis of PVD, its evolution could be modified and the number of amputations decreased. An earlier vascular reconstruction would improve the microcirculation of the feet before developing a foot ulcer, in order

to achieve a reduction in LEAs incidence. Based on these findings, because of low costs and easy use, the screening of PVD in diabetic patients with neuropathy should be based upon the ABI and wave morphology determination.

REFERENCES

1. Global The Lower Extremity Amputation Study Group. The epidemiology of lower extremity amputations in you center in Europe, North America, and East Asia. *Br J Surg* 2000;**87**:328-337.
2. American Diabetes Association (Technical Review). Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care* 1998;**21**:2161-2177.
3. Calle-Pascual AL, Durán A, Benedi A, Calvo MI, Charro AL, Díaz JA, Calle JR, Gil E, Ibarra J, Marañes JP, Cabezas-Cerrato J. Reduction in foot ulcer incidence. Relation to compliance with to prophylactic foot care program. *Diabetes Care* 2001;**24**:405-407.
4. Calle-Pascual AL, Durán A, Benedi A, Calvo MI, Charro AL, Díaz JA, Calle JR, Gil E, Marañes JP, Cabezas-Cerrato J. A preventative foot care programme for people with diabetes with different stages of neuropathy. *Diab Res Clin Pract* 2002;**57**:111-117.
5. American Diabetes Association (Position Statement). Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;**26**(Suppl 1): s78-s79.
6. Masters AF, McCarty DJ, Zimmet P: The rising global burden of diabetes and its complications: Estimates and projections to the year 2010: Vascular Pheripheral Disease. *Diabet Med* 1997;**14**:s46-s48.
7. Everhart JE, Pettit DJ, Knowler WC, Rose FA, Bennett PH. Medial arterial calcification and its association with mortality and complications of diabetes. *Diabetologia* 1988;**31**:16-23.
8. Calle-Pascual AL, Duran A, Diaz JA, Moñux G, Serrano FJ, Garcia de la Torre N, Moraga I, Calle JR, Charro AL, Marañes JP. Comparison of peripheral arterial reconstruction in diabetic and non-diabetic patients: a prospective clinic-based study. *Diab Res Clin Pract* 2001;**53**:129-136.

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

Instructions for Authors

INFORMACIÓN GENERAL

Avances en Diabetología publica artículos de interés clínico o experimental relacionados con la investigación diabetológica o de campos afines a ella, en castellano y preferentemente en inglés. Los artículos serán considerados por el Comité Editorial y por los evaluadores que éste considere oportunos, de acuerdo con los siguientes tipos de publicaciones:

Artículos originales, que no excedan de ocho hojas impresas o un máximo de 7.000 palabras que incluyan texto, bibliografía, tablas y figuras.

Comunicaciones rápidas, con un máximo de dos páginas impresas o 1.700 palabras incluyendo texto, bibliografía y dos ilustraciones (tablas o figuras).

Cartas al Editor, que no excedan de una página o 1.000 palabras, incluyendo texto, bibliografía y una ilustración (tabla o figura).

Artículos de Revisión, que serán solicitados por el Editor a aquellos especialistas que por sus conocimientos y experiencia puedan proporcionar ideas de conjunto o puntos sobre temas de actualidad o de gran interés general.

Avances en Diabetología, no publicará trabajos que hayan sido impresos con anterioridad o que simultáneamente estén siendo considerados para algún tipo de publicación. Original y dos copias de los artículos (incluyendo tablas y figuras) se enviarán a la siguiente dirección:

Dr. Eduardo Faure Noguera, Editor de *Avances en Diabetología*, (Ediciones Ergon, S.A. Arbolea, 1 - 28220 Majadahonda. Madrid). Los manuscritos deben ser mecanografiados a doble espacio sobre una carilla de la hoja y con un margen de 3 cm. en la parte izquierda de la misma.

Los artículos deberán ir acompañados de una carta firmada por uno de los autores en la que testifique que los demás coautores del trabajo están de acuerdo con su publicación en la forma y contenido enviado al Editor.

INFORMACIÓN ESPECIFICADA PARA LA ELABORACIÓN DE LOS ARTÍCULOS

La primera página del manuscrito constará del título del trabajo, nombres de los autores (nombre y primer apellido completos) y de la institución donde se ha realizado. Asimismo, se incluirá un título reducido para imprimir en la cabecera de las hojas interiores del artículo.

En la segunda página se incluirá el resumen, que no excederá de 250 palabras y en el que se describirán de una forma clara y concisa los estudios realizados, hallazgos fundamentales y conclusiones alcanzadas. Al final del resumen se incluirán de 5 a 10 palabras claves, que definan la temática fundamental del trabajo. También se incluirá una traducción del resumen en lengua inglesa.

A partir de la tercera página, el artículo se describirá de acuerdo con los siguientes apartados:

Introducción, Materiales y Métodos, Resultados, Discusión y Bibliografía. En la introducción se describirán de una forma clara las razones por las cuales se ha realizado el trabajo, evitando comentarios acerca de los hallazgos y conclusiones obtenidas. Los Materiales y Métodos utilizados se presentarán de forma que puedan ser reproducidos por otros investigadores. Los Resultados no podrán presentarse simultáneamente en una tabla y una figura y se describirán de forma clara, pero sin comentarios o discusiones de ellos. Cuando se considere oportuno, podrá indicarse al Editor en qué lugar se deben reproducir las tablas o figuras, mediante una indicación en el margen correspondiente del manuscrito. En la Discusión se deberán interpretar los resultados en función de los conocimientos propios del campo científico objeto del trabajo, evitándose las especulaciones o la repetición de los descritos en los Resultados. La conclusión final deberá incluirse en el párrafo final del manuscrito. Los Resultados y Discusión pueden presentarse juntos, especialmente en las Comunicaciones Rápidas.

BIBLIOGRAFÍA

Las referencias deben ser numeradas consecutivamente en el mismo orden que han sido citadas en el manuscrito. Cuando las referencias se citen primero en las tablas o figuras deben ser numeradas, respetándose este orden en relación con las que se citen con posterioridad en el texto. El estilo y presentación de las referencias debe estar de acuerdo con el utilizado por el Index Medicus. Como ejemplo de ellas citamos las siguientes:

1. Wolff JA, Yee JK, Skelly HF, Moores JC, Respass JG, Friedmann T, Leffer H. Expression of retrovirally transduced genes in primary cultures of adult rat hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 3344-3348.

2. Moody AJ, Thim L. Glucagon, gly cetin and related peptides. In: Lefebvre PJ, ed. *Glucagon*. Berlin: Springer Verlag; 1983. p. 139-174.

No se aceptarán citas relacionadas con: comunicaciones personales, datos no publicados, manuscritos en preparación o enviados para su publicación. No obstante, si se considera esencial, ese material se puede incluir en el lugar apropiado del texto, detallando su interés y contenido.

TABLAS

Las tablas se mecanografiarán a doble espacio, en páginas separadas e identificables con números arábigos. Cada una de ellas debe poseer su correspondiente leyenda. Se recomienda la presentación de un número elevado de datos.

ILUSTRACIONES

Las figuras deben ser diseñadas profesionalmente y presentadas como fotografías en blanco y negro. Los símbolos, letras y números deberán tener un trazado continuo y claro y con un tamaño lo suficientemente grande para que sea legible después de la reducción correspondiente a su incorporación en las páginas de la revista. Si se utilizan fotografías de pacientes debe ser evitada su identificación. Las leyendas de las ilustraciones deben mecanografiarse a doble espacio, en una hoja aparte. Excepcionalmente se publicarán ilustraciones en color, y cuando esto ocurra los costos para su reproducción correrán a cargo de los autores.

ABREVIATURAS

Excepto para las unidades de medida, no se aconseja el uso de las abreviaturas. Sin embargo, en el caso de que se utilicen, la primera vez que se citen, deben ir precedidas de las palabras que representan.

DENOMINACIONES PARA FÁRMACOS

En general se deben utilizar los nombres genéricos, pero si los autores lo desean pueden insertar en paréntesis y a continuación los nombres comerciales.

AUTORIZACIONES

En aquellos casos en que se utilicen materiales procedentes de otras publicaciones, éstos se deben acompañar del permiso, escrito de su autor y de la Editorial correspondiente, autorizando su reproducción en nuestra revista.

REVISIÓN DE LOS ARTÍCULOS

Los manuscritos serán revisados por el Comité Editorial y evaluadores/as anónimos/as. Si un artículo enviado a los autores para su modificación, no se recibe en la Editorial en un período de tres meses, se considerará a su llegada como un nuevo manuscrito.

GENERAL INFORMATION

Avances en Diabetología publishes articles of clinical or experimental interest related to research on diabetology or similar fields. Articles will be examined by the Editorial Boards and referees that the Board considers to be appropriate on the basis of the following kind of publications:

Original Articles, not exceeding eight printed pages, or 7,000 words including text, literature cited, and two illustrations (Tables and Figures).

Short Communications, not exceeding two printed pages, or 1,700 words including text, literature cited and illustrations (Tables and Figures).

Letters to the Editor, not exceeding one page or 1,000 words including text, literature cited and one illustration, (Table or Figure).

Review articles, requested by the Editor from workers considered experts in the fields that are able to provide ideas or points on current topics of relevance.

Avances en Diabetología will not publish papers previously published or under consideration for publication. An Original and two copies should be set to:

Dr. José Enrique Campillo Alvarez, Editor of "Avances en Diabetología", Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Extremadura, 06071 Badajoz. Manuscripts should be typed double space on one side only of the sheets with a margin of 3 cm at the left. Articles should be accompanied by a cover letter from the one of the authors to the effect that the coauthors agree to its publication regarding the form and contents sent to the Editor.

SPECIFIC INFORMATION REGARDING PREPARATION OF THE ARTICLES

The first page on the article should specify the title of the work, the authors' names (name and surname) and the institution where the work has been carried out. A running title should also appear at the top of all pages of the m.s.

The second page should include a summary in Spanish and English of not more than 250 words, clearly and concisely describing the work carried out, the main results and the conclusions inferred. Following this should appear 5-10 key words related to the principal topics of the work.

The third page should start the text of the m.s. developed as follows: Introduction; Materials and Methods; Results; Discussion, and Literature Cited. The introduction should clearly describe the reasons for conducting the research, avoiding details concerning the results and conclusions. Materials and Methods should be described in such a way that the can be reproduced by other workers. Results should not be repeated in tables and figures and should be clear enough to avoid discussions or comments. If considered appropriate, the Editor should be informed as to whether the authors feel the figures or tables should appear in the work in the margin of the m.s.

The Discussion should offer an interpretation of the results according to knowledge related to the field of work, but avoiding speculations or repetition of what has appeared in the Results section. The final conclusions should be summarized in the last paragraph of the paper.

The sections on Results and Discussion can be combined, specially in the case of short communications.

LITERATURE CITED

The references should be numbered consecutively in the same order as they appear in the text. When they are cited for the first time in the tables or figures, they should be numbered and their order should be respected in subsequent references in the text. The style and presentation of the references should be in accordance with those used in Index Medicus; the following are examples:

1. Wolff JA, Yee JK, Skelly HF, Moores JC, Respass JG, Friedmann T, Leffer H. Expression of retrovirally transduced genes in primary cultures of adult rat hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 3344-3348.
2. Moody AJ, Thim L. Glucagon, gly cetin and related peptides. In: Lefebvre PJ, ed. *Glucagon*. Berlin: Springer Verlag; 1983. p. 139-174.

TABLES

The tables should be drafted double space on separate pages and identified in arabic numbers. Each table should be accompanied by its corresponding legend. A high number of data is recommended.

ILUSTRATIONS

Figures should be presented professionally and presented in the form of black and white photographs. Symbols, letters and numerals should be continuous and clear and sufficiently large for easy reading after the corresponding size reduction prior to reproduction. If photographs of patients are used the latter should be recognizable. Legends to the illustrations should be typed double space on a separate sheet. Exceptionally, colour illustrations will be published; the cost of these will be charged to authors.

ABBREVIATIONS

Except in the case of units of measurement, abbreviations should be avoided. However, where they are preferred the should appear preceded by the full name.

NAMES OF DRUGS

In general the generic name should be used although, if so desired, to use the commercial name in brackets just after this.

AUTHORIZATION

If authors wish to use material from other publications, this should be accompanied by written consent from the original author and Editorial Board to do so.

REFEREEING OF ARTICLES

The m.s. will be reviewed by the Editorial Board and anonymous referees. If a paper returned for amendments is not received within three months of its return date it will be considered as a new m.s.