

Manejo práctico de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2

Practical management of type 2 diabetes mellitus hyperglycemia

DrC. Emilio F. Buchaca Faxas^I; Dra. Lays Rodríguez Amador^{II}

^IEspecialista de II Grado en Medicina Interna. Prof. Auxiliar de Medicina Interna.

^{II}Especialista de I Grado en Medicina Interna. Prof. Auxiliar de Medicina Interna.

RESUMEN

En este tema de revisión se exponen los principales criterios diagnósticos de los trastornos del metabolismo de los carbohidratos, desde el estado de prediabetes. Se insiste en las medidas de automonitoreo de la glucemia como herramienta que contribuye al tratamiento de acuerdo con las metas, y se muestran las equivalencias de los promedios de glucemia con la hemoglobina glucosilada. Se incluye una breve actualización de los distintos grupos de drogas con efecto antihiperglucemiante, con breves anotaciones sobre su mecanismo principal de acción, indicaciones y efectos adversos. Un aspecto a resaltar es la recomendación de tratamiento combinado de drogas orales con la insulina. Finalmente, se sugiere un algoritmo de decisiones terapéuticas de acuerdo con los niveles de glucemia y hemoglobina glucosilada, según recomendaciones de grupos de expertos, reforzando el uso oportuno de la insulina en personas con diabetes tipo 2 y el enfoque individualizado.

Palabras clave: Diabetes Mellitus tipo 2. Tratamiento. Antihiperglucemiante. Diagnóstico.

ABSTRACT

In this revision matter are exposed the main diagnostic criteria of carbohydrates metabolism disorders from the prediabetes status. Authors insisted on glycemia self-monitoring measures as a tool contributing to treatment according to objectives and the glycemia average equivalences are showed with glycosylated hemoglobin. A brief updating of different antihyperglycemia drugs groups with some notes on its main action mechanism, indications and adverse effects is included. A highlighted feature is recommendation for a combined treatment with oral drugs and insulin. Finally, we suggested a therapeutical decisions algorithm according to glycemia and glycosylated hemoglobin levels following the expert group recommendations, emphasizing the appropriate use of insulin in persons presenting with type 2 diabetes mellitus and the individual approach.

Key words: Type 2 diabetes mellitus, treatment, antihyperglycemia, diagnosis.

INTRODUCCIÓN

Los estados de hiperglucemia crónica, que caracterizan a la diabetes mellitus (DM), se expresan a través de variadas manifestaciones clínicas y de severas complicaciones a nivel de la microcirculación y la macrocirculación. Este problema de salud ha registrado un aumento constante en su prevalencia a escala global ¹ y en nuestro país. ²

Los datos epidemiológicos han apoyado la sistemática revisión de los criterios diagnósticos, con una tendencia hacia la reducción de los niveles de glucemia de ayuno para el diagnóstico positivo de la enfermedad, así como para los estados de disglucemia, de ayuno y posprandial, que se aceptan como puntos de corte a partir de los cuales se registra un aumento en el riesgo del daño macrovascular, ³ lo que se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 1: Criterios diagnósticos para los trastornos de la glucemia

Trastorno glucémico	Valores de glucemia
Prediabetes	
Disglucemia de ayuno	≥5,6 mmol/L y <7 mmol/L
Tolerancia a la glucosa alterada	≥7,8 mmol/L y <11,1 mmol/L a las 2h de una carga de glucosa
Diabetes mellitus*	
Hiperglucemia de ayuno (No ingesta calórica en al menos 8 horas)	≥7,0 mmol/L

Hiperglucemia posprandial	≥11,1 mmol/L a las 2h de una carga de glucosa de 75 g disuelta en agua.
Hiperglucemia casual durante el día (independiente del tiempo transcurrido desde la última comida)	≥11,1 mmol/L, junto a síntomas típicos de la enfermedad: poliuria, polidipsia y pérdida de peso no explicada.

*Los valores que indican hiperglucemia deben ser confirmados en un día diferente cuando no existan síntomas típicos de la enfermedad.

Existen suficientes evidencias que apoyan que el control sistemático de la glucemia previene y retrasa el comienzo de las complicaciones crónicas ⁴⁻⁵, por lo que esta estrategia se ha convertido en un objetivo primordial en el manejo de los pacientes con diabetes.⁶

Monitoreo del control glucémico

El mejor parámetro para evaluar el control glucémico ha sido la medición periódica de los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c-HbA1c). En nuestro medio, y en otros países, donde no está generalizada la determinación de este análisis, se monitorean los valores de ayuno y/o posprandiales de glucemia, para lo que puede ser útil conocer los valores aproximados de correspondencia con la HbA1c que se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 2: Correlación entre la HbA1c* y los promedios de glucemia ⁷

HbA1c	Glucemia en mg/dL	Glucemia en mmol/L
6	126	7
7	154	8,6
8	183	10,2
9	212	11,8
10	240	13,4
11	269	14,9
12	298	16,5

*Los niveles de HbA1c son, por lo general, dos puntos inferiores a los de HbA1 (hemoglobina glucosilada total: incluye fracciones inestables).

La periodicidad en la medición de HbA1c puede variar desde 2 veces en el año, en pacientes que han alcanzado las metas de control glucémico de una manera estable, hasta cada 3 meses en aquellos en los cuales ha cambiado la terapéutica y no se logran dichas metas ³ (nivel de evidencia E: Consenso de expertos o experiencia clínica). Cuando sus valores no se correlacionan adecuadamente con el contexto clínico debe tenerse en cuenta algunas condiciones que afectan la sobrevida de los eritrocitos (hemólisis y pérdidas de sangre), así como las variantes de hemoglobinas.

Metas de HbA1c en adultos con DM-2

- Para prevenir las complicaciones microvasculares se aconsejan niveles de HbA1c por debajo o alrededor del 7 %. Nivel de evidencia (A): Estudios bien diseñados, controlados y aleatorizados

- Mantener HbA1c menores de 7 % desde el momento del «diagnóstico» de la enfermedad se asocia con una reducción a largo plazo en el riesgo de enfermedad macrovascular. Nivel de evidencia (B): estudios de cohorte prospectivos o de metaanálisis bien diseñados.

- Sugerir metas de HbA1c menores del 7 % a pacientes seleccionados: tiempo de evolución corto, ausencia de enfermedad cardiovascular significativa y prolongada expectativa de vida. Nivel de evidencia (B)

Una de las herramientas tecnológicas que mayor impacto han tenido en el manejo de los pacientes con DM ha sido la introducción del automonitoreo de la glucemia capilar, con equipos de glucometría bien estandarizados, lo que permite obtener una información rápida de sus valores, al paciente y al profesional, muy útil en los casos con múltiples dosis de insulina o con bombas de insulina (nivel de evidencia A:). Puede ser una guía en otros enfermos con las siguientes condiciones (nivel de evidencia E):

- En terapia insulínica menos frecuente.
- En tratamientos no insulínicos.
- Con medidas no farmacológicas y solo con ejercicios físicos.
- Como complemento para alcanzar metas de glucemia posprandiales.

No aconsejamos un control riguroso de los niveles de glucemia y/o de HbA1c en pacientes con las siguientes condiciones (individualización):

1. Historia previa de hipoglucemias severas.
2. Expectativa de vida limitada a pocos años.
3. Complicaciones microvasculares y/o macrovasculares avanzadas.
4. Pacientes con larga evolución de la enfermedad en los que ha sido extremadamente difícil alcanzar las metas de control.

El seguimiento de la cohorte incluida en el estudio sobre control de la diabetes y sus complicaciones ⁸ (DCCT, de sus siglas en inglés), en pacientes con diabetes tipo 1 (conocido como DCCT-EDIC) demostró que el efecto beneficioso del control intensivo de la glucemia (meta de HbA1c < 7 %) persiste en el tiempo, después de concluirse el tiempo de intervención, ⁹ lo que igualmente se ha demostrado en pacientes con diabetes tipo 2. ¹⁰ Esto ha sustentado el concepto de «memoria metabólica», que sugiere un efecto beneficioso a largo plazo del control glucémico en la prevención de las complicaciones crónicas de la enfermedad, cuando se intenta, y se compromete al paciente, desde las primeras etapas en la evolución de la diabetes.

Tabla 3: Metas de control glucémico en adultos con diabetes tipo 2 ³

Parámetro	Rango	Comentario
HbA1c	< 7 %	Objetivo primordial cuando esté disponible. Rango no diabético: 4-6 %
Glucemia capilar preprandial	3,9-7,2 mmol/L	Individualizar
Picos capilares posprandiales	< 10 mmol/L	Medir en 1-2 h desde el inicio de la comida si no se logra meta de HbA1c con glucemia preprandial controlada

En la práctica diaria, una parte sustancial de los pacientes con DM tipo 2 sobrepasan los 70 años de edad. Estos enfermos representan un grupo en los que metas de control muy estrictas los hacen propensos a una inadecuada adherencia al tratamiento, debido a una mayor frecuencia de efectos adversos de los medicamentos indicados, con un riesgo incrementado de eventos hipoglucémicos. Medidas más flexibles, adaptadas a cada individuo, podrían incluir la meta de glucemias de ayuno entre 5-8 mmol/L, con lo cual no se alejarían, al menos teóricamente, del objetivo de hemoglobina glucosilada alrededor del 7 %, como hemos expresado previamente.

Terapéutica farmacológica

El enfoque del manejo no farmacológico de la diabetes escapa al objetivo de este artículo, por lo que centraremos el texto a las distintas herramientas terapéuticas, basadas en medicamentos de probado efecto hipoglucemiantes o normoglucemiantes, incluyendo aquellos de reciente incorporación en la práctica diabetológica.

Uno de los campos de la medicina donde se ha registrado un importante avance farmacológico, sobre la base de la incorporación de nuevos conocimientos de la fisiopatología de la enfermedad, es precisamente en el manejo de la DM. Los principales grupos de fármacos podrían resumirse de la siguiente manera:

Tabla 4 Farmacoterapia antidiabética según mecanismo de acción principal ¹

Órgano	Función	Moléculas	Aprobación (FDA)
Páncreas	Reemplazo	Insulinas	1921 2006-07 (Inhalada)
	Estímulo de la célula beta	Sulfonilureas	1946
		Glinidas	1997
		Análogos de GLP-1	2005
		Gliptinas	2006
Hígado	Disminución de glucogenólisis	Biguanidas	1957-1977
Intestino delgado	Reducción absorción de carbohidratos	Inhibidores de alfa-glucosidasas	1995
Hígado, tejido adiposo, músculo	Insulinosensibilizadores	Glitazonas	1997-2000
Sistema nervioso central	Control de apetito, vaciamiento gástrico y secreción de glucagon	Análogos de amilina	2005

Breves comentarios sobre los principales grupos

Las sulfonilureas (SU), introducidas desde la década de los 40, en el pasado siglo, han sido ampliamente utilizadas como drogas de primera elección en el tratamiento oral, aunque en la actualidad existe una tendencia a ser consideradas como una opción de segunda línea para el tratamiento combinado con metformina.¹² Uno de sus efectos negativos es que podrían facilitar el depósito de amiloide en el islote pancreático, determinando una mayor disfunción de la célula beta.¹³ Este elemento está apoyado por reportes que han demostrado inducción de la apoptosis por este grupo de medicamentos,¹⁴ al menos experimentalmente.

Otro de los problemas observados en la práctica clínica es la relativa alta frecuencia de falla a la monoterapia con sulfonilureas que se registra al compararla con la reportada con otros grupos de antidiabéticos orales (ADO), lo cual puede alcanzar hasta el 20 % de los pacientes.¹⁵ El estudio ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) informó este fenómeno en el 34 % de los tratados con glibenclamida, muy superior a la metformina (21 %), con un período de observación de 4 años.¹⁶

Dentro del grupo de los secretagogos merecen un comentario el grupo conocido como glinidas (repaglinida y nateglinida) por los beneficios de su uso en el manejo de la hiperglucemia posprandial, como fenómeno de relevancia clínica en el control glucémico de ciertos pacientes. Su corta vida media los hace un grupo atractivo, también, para la reducción de las hipoglucemias, lo que junto a la eliminación por vía biliar de estos fármacos permiten su uso en personas mayores de 65 años con reducciones ligeras de la función renal.¹⁷ Pueden utilizarse junto a otros antidiabéticos orales.¹⁸

Los inhibidores de las alfa-glucosidasas (acarbosea y miglitol) son medicamentos con modesto poder normoglucemiante y algunos efectos adversos a nivel gastrointestinal y hepático, que los hacen elegibles en situaciones especiales, aunque pueden utilizarse en monoterapia o en tratamiento combinado con ADO.¹⁹

Quizá, el medicamento que ha acaparado mayor atención y apoyo en los últimos 15 años haya sido la metformina debido a sus probados efectos beneficiosos en el control glucémico,²⁰ con control efectivo del peso corporal y del perfil de lípidos, que sustenta su indicación sistemática en pacientes con sobrepeso, donde ha demostrado reducción añadida del riesgo cardiovascular.²¹

Las controversias generadas por varios estudios y metaanálisis sobre la seguridad de las glitazonas no las hacen un grupo farmacológico confiable en la actualidad, aun cuando algunos autores aconsejen su uso (pioglitazona).²²

Los análogos de la amilina (pramlintida) es una molécula aprobada hace pocos años, que muestran reducciones ligeras de los niveles de HbA1c y de administración parenteral, lo que la ubica como tratamiento coadyuvante de la insulino terapia.³

En esta primera década del siglo XXI se ha generado una espectacular atención sobre un grupo de fármacos, conocidos por su efecto de incretinas (GLP-1 y GIP). El primer subgrupo de análogos de GLP-1 (Glucagon like peptide-1), está representado por exenatida (Byetta), se administra por vía parenteral, 2 veces al día y no está exento de efectos adversos, aunque su beneficio en el control del apetito y el peso²⁴ ha recomendado su uso. El otro subgrupo son los inhibidores del complejo enzimático dipeptidilpeptidasas-4 (DPP-4), con sitagliptina/vildagliptina como medicamentos aprobados para uso clínico, que pueden administrarse por vía oral, con escasos efectos adversos y sin ganancia de peso.²⁵

En relación con las insulinas, debemos mencionar un grupo de reciente incorporación en el arsenal terapéutico de los pacientes con diabetes tipo 2, que son los análogos de acción prolongada. Glargina (lantus) incorporada en el 2002 y detemir (levemir) en el 2004 muestran un perfil farmacológico que garantiza concentraciones estables durante 24 horas, con una reducción significativa de los eventos hipoglucémicos, muy atractivo en ancianos, y con menor ganancia de peso que el resto de las insulinas disponibles en el mercado, sobre todo en caso de la última.²⁶

Tratamiento combinado de antidiabéticos orales e insulina

Varios estudios han mostrado los beneficios del uso combinado de agentes orales con insulina, en diabéticos tipo 2, al reducir los riesgos de los efectos adversos por el uso de dosis máxima de los medicamentos, de la reducción de la sensibilidad a la insulina, así como la tendencia a las hipoglucemias y a la ganancia de peso que muestran los pacientes con dosis plena de insulina.^{27,28} Se ha reportado que las hipoglucemias severas pueden inducir insulinoresistencia periférica aunque es un hecho bien reconocido que la insulino terapia puede mejorar la capacidad secretora de la célula beta²⁹ al reducir el efecto de glucotoxicidad.

La obesidad agrava la resistencia a la insulina por lo que el riesgo de una mayor ganancia de peso, en pacientes en sobrepeso, debe tenerse en cuenta en el momento de iniciar monoterapia con insulina en este tipo de enfermos. Por otra parte, la posibilidad de desencadenar eventos hipoglucémicos es más probable con esta estrategia, aunque se ha reportado que la mejoría progresiva del control glucémico, con una reducción promedio de HbA1c mayor del 5 % no necesariamente se acompaña de un riesgo inaceptable de hipoglucemia.³⁰

Sin embargo, la capacidad de los agentes orales pueden reducir el riesgo de hipoglucemia inducida por la insulina en dependencia, fundamentalmente, de que facilitan los efectos de la insulina endógena, un fenómeno conocido como «buffering» glucémico, tanto en la secreción como en la acción de la insulina remanente. Este hecho es más aparente cuando se combinan insulinosensibilizadores, como la metformina, que facilita un control glucémico más estable, con menor riesgo de hipoglucemia y de ganancia de peso.

El UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) registró una declinación progresiva en la función de célula beta en el 4 % anual, como promedio, junto a la imposibilidad de mantener los niveles deseados de control de la glucemia de ayuno y de HbA1c por debajo de 7,8 mmol/L y el 7 %, respectivamente, ³¹ independientemente del antidiabético elegido al inicio del tratamiento. Como era lógico esperar, la insulino terapia fue la que logró mayor éxito en alcanzar estos objetivos. Sin embargo, esto último no sobrepasó el 42 % de los pacientes incluidos en esta estrategia. ³²

Este resultado constituye uno de los argumentos más sólidos para el uso oportuno del tratamiento combinado de drogas con efecto hipoglucemiante o normoglucemiante, lo que, en nuestra opinión, es una buena opción cuando los niveles de glucemia permiten el uso de medicamentos orales como metformina y glibenclamida que aprovechan varios mecanismos de acción para el manejo de la hiperglucemia. ³³

Otra de las razones para el uso combinado de agentes antihyperglucémicos es una mejor proporción de efectos deseados sobre los indeseados. ³⁴ Es un hecho bien reconocido que los efectos adversos ocurren con mayor frecuencia cuando son utilizados dosis máximas de los medicamentos, por lo que un segundo agente debe incorporarse cuando no se obtiene el objetivo deseado con dosis medias del fármaco previamente indicado. ^{35,36}

¿Como iniciar el tratamiento antidiabético en personas con diabetes tipo 2?

El enfoque práctico del manejo farmacológico debe incluir los valores de glucemia, de hemoglobina glucosilada (cuando esté disponible) y de las manifestaciones clínicas que orienten hacia el contexto metabólico en que se encuentra el paciente.

Las Guías ALAD (Asociación Latinoamericana de Diabetes), que acepta equivalencias de promedios de glucemia y HbA1c más «flexibles», sugiere la incorporación oportuna de antidiabéticos orales, después de un período de 3 a 6 meses de modificación efectiva del estilo de vida (valorado por una reducción del 5 % del peso corporal basal, si estaba sobrepeso), o desde el primer contacto con el médico si existen niveles de hiperglucemia que hacen sospechar que el enfermo no logrará control con medidas no farmacológicas ³⁷, lo que mostramos en el siguiente diagrama ([Fig. 1](#)):

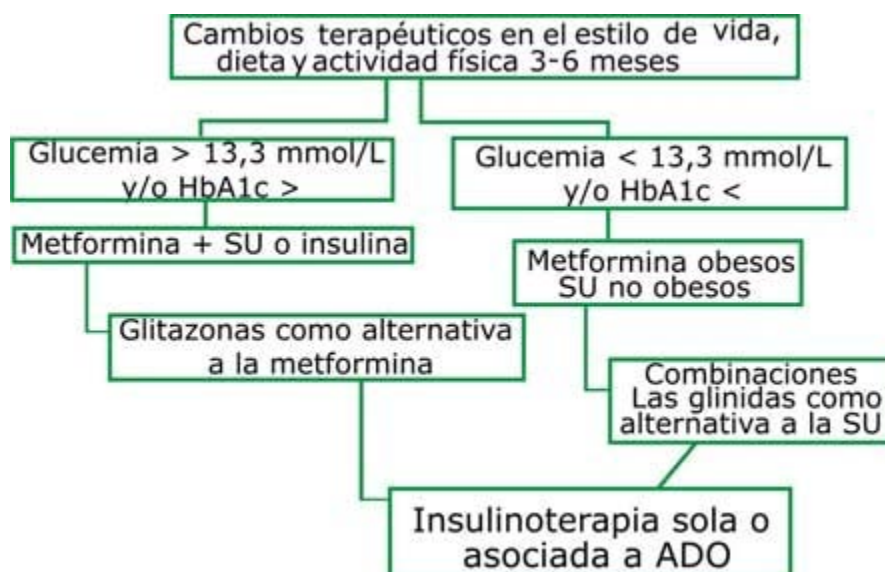


Fig. 1. Guía de tratamiento según la Asociación Latinoamericana de Diabetes.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) junto a la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) sugirió, en el 2006, un algoritmo terapéutico basado fundamentalmente en la meta de HbA1c por debajo del 7 %, que incluye la valoración del costo de la terapéutica, reconociendo que la insulinoterapia es la alternativa más efectiva al alcanzar reducciones de este parámetro tanto como sea propuesto por el binomio médico-paciente. En este consenso se recomienda que la metformina debe ser un medicamento obligado en la estrategia terapéutica, así como las combinaciones de fármacos ³⁸ ([Fig. 2](#)).

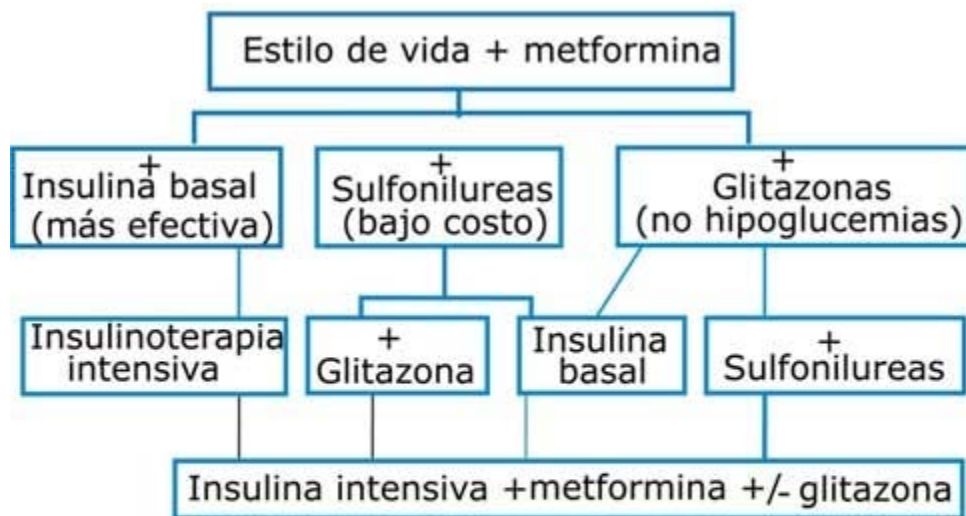


Fig.2. Estrategia ADA/EASD según meta HbA1c < 7

Una de las situaciones que enfrentamos frecuentemente en la práctica clínica es la de tener que asociar fármacos debido a que los pacientes no logran control con la terapia precedente, algo bastante común con el uso prolongado de glibenclamida. En nuestro medio, donde la generalización del uso de la metformina se ha alcanzado en un período relativamente reciente, la mejor recomendación sería la de incorporar este medicamento si no existen contraindicaciones absolutas, como serían cualquiera de las siguientes:

- Filtrado glomerular por debajo de 30 mL/min. ¹
- Condiciones hipoxemiantes: insuficiencia cardíaca en estadio II-IV (NYHA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma bronquial con crisis frecuentes.
- Alcoholismo.

Esta droga puede asociarse a cualquiera de los antidiabéticos orales, con un valor añadido en el control del peso, ² los requerimientos de insulina y los eventos hipoglucémicos. ³ Los efectos indeseables gastrointestinales pueden minimizarse con la introducción paulatina de dosis crecientes y con el uso concomitante de ácido fólico.

Otro detalle de gran importancia, desde nuestro punto de vista, es la identificación de pacientes en los que la insulinoterapia debe iniciarse oportunamente. No es raro encontrar cierto rechazo de los pacientes y los profesionales tratantes al uso de este fármaco, habitualmente por interpretaciones erróneas de sus efectos adversos y beneficiosos, así como de extrapolaciones no fundamentadas del grupo de pacientes a los cuales, habitualmente, se les indica. ¿Qué tipo de pacientes con diabetes tipo 2 se

benefician del tratamiento insulínico desde el inicio de su manejo? Proponemos que sean aquellos con las siguientes situaciones clínicas:

- a) Pacientes que comienzan con complicaciones agudas: cetoacidosis diabética o estado hiperosmolar no cetósico hiperglucémico.
- b) Pacientes con bajo peso y tendencia a la reducción brusca de este parámetro y cetonuria, que identifica a pacientes con baja reserva o agotamiento predominante de la célula beta.
- c) Marcada hiperglucemia, con el consiguiente efecto de glucotoxicidad sobre el islote pancreático y sobre las células efectoras, identificados por glucemias persistentemente elevadas por encima de 16,7 mmol/L (300 mg/dL) o HbA1c mayores del 10 %.

La combinación de insulina con antidiabéticos orales ha soportado la prueba del tiempo en aspectos tan importantes como seguridad, eficacia en el control glucémico y posibilidad de usar menos dosis de la hormona. ⁴ Por estas razones, y aceptando que la producción hepática de glucosa durante la noche se inhibe con bajas dosis de insulina, es que habitualmente recomendamos el uso combinado de drogas orales, a la mitad de la dosis máxima eficaz durante el día en el caso de los secretagogos, junto a 0,2 ud/kg de insulina de acción intermedia o de análogos de acción prolongada en la noche. ⁵

Otro aspecto a tener en cuenta en el momento de decidir el tipo de terapia antidiabética que se selecciona es la respuesta que se debe esperar, en cuanto al poder hipoglucemiante o normoglucemiante, de cada grupo farmacológico, expresado por la reducción de la HbA1c, lo que se muestra a continuación. ⁶

Intervención	Reducción de HbA1c (%)Monoterapia
Reducción de peso y aumento de actividad física	1,0-2,0
Metformina	1,0-2,0
Insulina	1,5-3,5
Sulfonilureas	1,0-2,0
Glitazonas	0,5-1,4
Agonistas GLP-1	0,5-1,0
Inhibidores alfa-glucosidasas	0,5-0,8
Glinidas	0,5-1,5
Pramlitida	0,5-1,0
Inhibidores DPP-4	0,5-0,8

Asumiendo estos datos podríamos recomendar el modo de iniciar o ajustar la terapéutica de acuerdo con: ⁷

I. Monoterapia oral con HbA1c < de 7 %.

II. Biterapia oral con HbA1c entre 7-8 %.

III. Biterapia oral junto a insulinoterapia, de acción intermedia o prolongada (basal), con HbA1c entre 8-10 %.

IV. Insulinoterapia basal y valorar insulinas prandiales (análogos de acción corta o insulina regular).

Con la ayuda del monitoreo de la glucemia de ayuno y/o posprandial, de la HbA1c (en dependencia de la disponibilidad) y manteniendo las medidas de modificación del estilo de vida, se ajustarán las dosis de los medicamentos de acuerdo con las condiciones clínicas individualizadas de cada enfermo.

No podemos soslayar el costo de algunos medicamentos, sobre todo los análogos de insulina, análogos de GLP-1, los inhibidores de alfa-glucosidasas, las glitazonas y los secretagogos de acción corta, que complejizan la adherencia al tratamiento de muchos enfermos, a pesar de sus beneficios.

RECOMENDACIONES FINALES

Se ha señalado que la mayoría de los cambios terapéuticos del estilo de vida fallan en alcanzar o mantener los objetivos metabólicos debido a factores como: insuficiente reducción de peso, ganancia de peso, progresión de la enfermedad o la combinación de todos ellos. Esto soporta la recomendación de incorporar metformina a todos los pacientes con DM tipo 2, junto al intento de comprometer al enfermo en modificar su estilo de vida, como primer paso en el manejo de la hiperglucemia. Es poco lo que se logra de mayor beneficio cuando no se alcanza un control adecuado con dosis de metformina de 2 000 mg al día.

Basados, igualmente, en las evidencias derivadas de muchos años de uso y de múltiples resultados de estudios de intervención, recomendamos un segundo paso de agregar sulfonilureas o insulina, de acuerdo con el nivel de hemoglobina glucosilada que se haya alcanzado en el paso anterior y al contexto individual del paciente que se trata.

Las estrategias de manejo intensivo de la glucemia con múltiples fármacos están siendo cuestionadas a la luz de los resultados de grandes estudios de intervención que han alertado de un posible efecto perjudicial sobre los eventos cardiovasculares ⁸, o al menos sin ventajas en la prevención de dichos accidentes. ⁹

Ante la falta de resultados a largo plazo, bien validados, con el resto de los medicamentos incorporados últimamente como herramientas antidiabéticas, el siguiente paso debe ser la intensificación de la insulinoterapia.

El manejo de los pacientes con DM es complejo y el enfoque de la terapéutica normoglucemiante es uno de los múltiples aspectos que debe tenerse en cuenta. El abordaje integral de estos pacientes debe ser la estrategia que todo médico debe

asumir por la responsabilidad del cuidado de los enfermos con diabetes, lo que escapa al objetivo principal de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. <http://www.eatlas.idf.org> (accessed 12 October 2008. Disponible en:)
2. Díaz Díaz O. La epidemiología de la diabetes en Cuba. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/diabetes/epidemiologia_de_la_diabetes_en_cuba.pdf
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care-2009. Diabetes Care. 2009; 32(Suppl 1):S13-61.
4. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: The Diabetes Control and Complications Trial. N Engl J Med. 1993; 329:978-86.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998; 352:837-53.
6. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes-2008 (Position Statement). Diabetes Care. 2008; 31(Suppl.1):S12-S54.
7. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ: Translating the A1C assay into estimated average glucose values. Diabetes Care. 2008; 31:1473-78.
8. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. N Engl J Med. 2000; 342:381-9.
9. Martin CL, Albers J, Herman WH, Cleary P, Waberski B, Greene DA, et al. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. Diabetes Care. 2006; 29:340-4.
10. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA: 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 359:1577-89.
11. Nathan D. Finding new treatment for diabetes-How many, how fast...how good? N Engl J Med. 2007; 356:437-40.
12. Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L, Purkayastha D, Baron MA. PRESERVE-beta: two year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. Diabetes Care. 2005; 28:2093-9.

13. Rachman J, Payne M, Levy J, Barrow B, Holman R, Turner R: Changes in amylin and amylin-peptide concentrations and function in response to sulfonylurea or insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1998; 21:810-6.
14. Maedler K, Carr R, Bosco D, Zuellig R, Berney T, Donath M: Sulfonylurea induced beta-cell apoptosis in cultured human islets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:501-6.
15. Lebovitz HE. In: *Joslin's Diabetes Mellitus*. 1994. p. 508-29.
16. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. ADOPT Study Group: Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006; 355:2427-43.
17. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, Colagiuri S, Kidson W, Carter J, et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999; 22(1):119-24.
18. Horton ES, Clinkingbeard C, Gatlin M, Foley 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(11):1660-65.
19. Chiasson JL, Josse 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 Clinical Trial. *Ann Intern Med*. 1994; 121:928-35.
20. DeFronzo RA, Goodman M. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995; 333:541-9.
21. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998; 352:854-65.
22. Singh S, Loke YK, Furberg CD: Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA*. 2007; 298:1189-95.
23. Hollander P, Levy P, Fineman MS, Maggs DG, Shen LZ, Strobel SA, et al. Pramlintide as an Adjunct to Insulin Therapy Improves Long-Term Glycemic and Weight Control in Patients With Type 2 Diabetes, A 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2003; 26(3):784-90.
24. Nauck MA, Trautman M, Brodows R, Johns E, Northrup J, Kim D. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulphonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia*. 2007; 50:259-67.
25. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE. for the Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29(12):2632-37.

26. Zammitt N, Frier B. Hypoglycemia in Type 2 Diabetes. Pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care*. 2005; 28:2948-61.
27. Johnson JL, Wolf SL, Kabadi UM: Efficacy of insulin and sulfonylurea combination therapy in type 2 diabetes: a meta-analysis of the randomized placebo-controlled trials. *Arch Intern Med*. 1996; 156:259-64.
28. Yki-Jarvinen H: Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24:758-67.
29. Massi Benedetti M, Orsini Federici M. Treatment of Type 2 Diabetes with Combined Therapy What are the pros and cons? *Diabetes Care*. 2008; 31 (Suppl. 2):S131-35.
30. Henry RR, Gumbiner B, Ditzler T, Wallace P, Lyon R, Glauber HS: Intensive conventional insulin therapy for type II diabetes: metabolic effects during a 6-mo outpatient trial. *Diabetes Care*. 1993; 16:21-31.
31. Holman RR. Long term efficacy of sulfonylureas: A United Kingdom Prospective Study perspective. *Metab Clin Exp*. 2006; 55(Suppl 1):S2-S5.
32. Turner RC. UKPDS 49. *JAMA*. 1999; 281:2005-12.
33. Standl E, Schnello O. Insulin as a first-line therapy in type 2 diabetes. Should the use of sulfonylureas be halted? *Diabetes Care*. 2008; 31 (Suppl 2):136-9.
34. Riddle MC. Combined therapy with insulin plus oral agents: Is there any advantage? An argument in favor. *Diabetes Care*. 2008; 31 (Suppl 2):S125-130.
35. Garber AF: Efficacy of metformin in type II diabetes: Results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med*. 1997; 102:491-7.
36. Goldberg RB, et al. The Glimepiride Protocol #201 Study Group: A dose-response study of glimepiride in patients with NIDDM who have previously received sulfonylurea agents. *Diabetes Care*. 1996; 19:849-56.
37. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. *Rev. Asoc. Latinoamericana Diabetes*. 2006; 1-70
38. Nathan D, Buse J, Davidson B, Heine R, Holman R, Sherwin R: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care*. 2006; 29:1963-72.
39. Shaw JS, Wilmot RL, Kilpatrick ES: Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. *Diabet Med*. 2007; 24:1160-63.
40. Furlong NJ, Hulme SA, O'Brien SV and 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; 25:1685-90.

41. Strowig SM, Avilés-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; 25:1691-8.
42. Robinson AC, Burke J, Robinson S, Johnston DG, Elkeles RS: The effects of metformin on glycemic control and serum lipids in insulin-treated NIDDM patients with suboptimal metabolic control. *Diabetes Care*. 1998; 21:701-5.
43. Buchaca E, Fanghanel G, Sánchez L. «Tratamiento combinado de Insulina y Sulfonilureas en la falla secundaria a Hipoglucemiantes orales». *Revista Asociación Latinoamericana de Diabetes*. 1995, 3(2):137.
44. Nathan D, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes. A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A Consensus Statement of the American Diabetes Associations and European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32:193-203.
45. AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. *Endocr Pract*. 2007;13(Suppl 1):19.
46. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358:2545-59.
47. The ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358:2560-72.

Recibido: 12-03-09
Aprobado: 02-04-09

Dr. *Emilio Buchaca Faxas*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". San Lázaro 701, Centro Habana, Ciudad de La Habana. Email: ebuchaca@infomed.sld.cu