

SUMARIO

- Actualización en antidiabéticos orales.
- Revisión de los inhibidores de la COx-2.
- Nuevos principios activos: Revisión 2000 (2ª parte).
- Informaciones de interés:
 - Indicadores de la prestación farmacéutica del SNS a través de receta. Año 2000.
 - Recomendaciones de ácido fólico para la prevención de defectos del tubo neural.

del Sistema Nacional de Salud

Vol. 25-Nº 2- 2001

Dirección Internet: <http://www.msc.es/farmacia/infmedic>

Actualización en antidiabéticos orales

Fernández Fernández I*

RESUMEN

■ En estos últimos años están surgiendo importantes aportaciones al conocimiento sobre el tratamiento de la DM2. Se han despejado las sombras existentes sobre las ventajas /inconvenientes del control glucémico intensivo en la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), pues ya tenemos las pruebas de que hay beneficios. Se ha producido la reinserción científica de antiguos antidiabéticos orales que estaban cuestionados: sulfonilureas y metformina. Están surgiendo nuevos fármacos (nuevas sulfonilureas) y grupos terapéuticos (meglitinidas, inhibidores de las alfa-glucosidasas, tiazolidinaciones) que aumentan las alternativas posibles, facilitando la toma de decisión terapéutica ante cada situación individual. La adecuación del tratamiento de cualquier enfermedad resulta de la comprensión de su fisiopatología. En la DM2, los factores que contribuyen a la hiperglucemia son el aumento de la resistencia a la insulina en tejidos periféricos (disminuye la captación de glucosa) y en tejido hepático (aumenta la liberación hepática de glucosa) y la disminución de secreción de insulina por la célula beta pancreática. En España existen en este momento cuatro grupos de fármacos disponibles, cubriendo los tres mecanismos que contribuyen a la hiperglucemia: las sulfonilureas y meglitinidas son fármacos secretagogos: aumentan la secreción de insulina por parte de la célula beta. La metformina disminuye la resistencia a la insulina preferentemente en tejido hepático, disminuyendo la liberación hepática de glucosa. Las tiazolidinaciones o glitazonas, de próxima introducción en el mercado, disminuyen la resistencia a la insulina preferentemente en tejidos periféricos (tejido adiposo, músculo) aumentando la captación de glucosa. Los inhibidores de las alfa-glucosidasas actúan indirectamente, enlenteciendo y disminuyendo la absorción de hidratos de carbono. Pero la diabetes es una enfermedad progresiva, con el tiempo la monoterapia con fármacos se conoce que deja de ser efectiva, por lo que hay que ir adaptando el tratamiento de forma continuada y paralela al deterioro del control. La terapia combinada de fármacos, al obtener un efecto sinérgico de fármacos con distintos mecanismos de acción, se ha mostrado como una alternativa eficaz y útil para la prolongación del periodo de control.

PALABRAS CLAVE: Nuevos antidiabéticos, Diabetes, DM2, Hiperglucemia.

Inf Ter Sist Nac Salud 2001; 25: 33-45.

ABSTRACT

■ In the last few years important contributions to the treatment of diabetes mellitus type 2 (DM2) have been made. The doubts surrounding the advantages and inconveniences of intensive glycaemic control in DM2 have been lifted and we can now provide evidence of the benefits. The scientific reinsercion of old oral antidiabetic agents, questioned at the time, are now underway: sulphonylureas and metformine. New drugs are appearing (new sulphonylureas) and therapeutic groups (meglitinides, alpha-glycosidase inhibitors, thiazolidinediones) which increase the possible alternatives, facilitating the therapeutic decision-taking according to each individual situations. The appropriateness of the treatment from any illness depends on the understanding of its physiopathology. In DM2, the factors contributing to hiperglucemia are the increase in the insulin resistance in peripheral tissues and in liver, and a decrease in insulin secretion by beta cell . In Spain there currently are four groups of available drugs that cover the three mechanisms contributing to hyperglycaemia: sulphonylureas and meglitinides are secretagogues: they increase the insulin secretion. Metformin lowers the insulin resistance particularly in liver, decreasing the hepatic glucose output. The thiazolidinediones or glitazones soon to be launched on the market, lower the insulin resistance particularly in peripheral tissues (fat and muscle) increasing the glucose uptake. The alpha-glucosidase inhibitors act indirectly, showing down and reducing the absorption carbohydrates. But diabetes is a progressive disease: it is know that in time monotherapie with drugs becomes ineffective, therefore the treatment has to be continually adapted and in parallel with the deterioration in control. Therapy combined has been show to be an efficient alternative as this achieves a synergy effect of drugs with different action mechanisms, which is useful for prolonging the control period.

KEY WORDS: New antidiabetic drugs, Diabetes mellitus, DM2, Hyperglucemia.

(*) Médico de Familia. Centro de Salud de Camas. Sevilla.

INTRODUCCION

La diabetes es un problema frecuente, serio y costoso. Afecta aproximadamente al 6% de la población, y se estima que la prevalencia va en aumento progresivo. Es un problema personal, pues afecta la cantidad y calidad de vida de las personas que la padecen, y es un problema de salud pública de elevadas proporciones por ser causa de complicaciones y de mortalidad prematura, con los costes sanitarios y sociales que esto implica.

Durante mucho tiempo han existido dudas sobre la importancia de controlar la hiperglucemia en la DM2, planeaban sombras sobre los grupos terapéuticos existentes, y no era fácil controlar a los pacientes a largo plazo. Esto ha motivado gran confusión y ha dificultado la implementación de las guías de actuación. Afortunadamente en estos últimos años han ido surgiendo importantes aportaciones en el tratamiento de la DM2, que están ayudando a clarificar el panorama:

1. Se despeja la duda sobre la importancia del control: ya existen pruebas sobre los beneficios del control glucémico intensivo en la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)
2. Se produce la reinserción científica de algunos de los fármacos disponibles.
3. Surgen nuevos grupos terapéuticos que aumentan las alternativas en la toma de decisión ante cada caso individual.
4. Existen pruebas sobre los beneficios aportados por la combinación de fármacos, que facilitan el mantenimiento del control por un periodo mas prolongado de tiempo.

PRUEBAS SOBRE LOS BENEFICIOS DEL CONTROL GLUCÉMICO INTENSIVO

Si bien durante mucho tiempo se ha relacionado la hiperglucemia con la presencia de complicaciones crónicas, hasta hace poco no han existido pruebas convincentes que mostraran que la corrección de la hiperglucemia evitara su desarrollo. Incluso algunos argumentaban lo contrario, a raíz de los resultados del University Group Diabetes Program (UGDP) ¹ publicado en los años 70, que no logran demostrar que la mejora del control glucémico logre prevenir las complicaciones, e incluso el uso de determinados fármacos para conseguirlo planteaba problemas. Tal era el caso de una sulfonilurea, la tolbutamida, que aumentaba la mortalidad de origen cardiovascular, y de una biguanida, la fenformina, relacionada con el desarro-

llo de acidosis láctica. Todo esto ha motivado que durante mucho tiempo coexistieran los defensores de la normoglucemia con aquellos que no creían en ella, planeando dudas sobre los distintos fármacos orales existentes. Algunos se inclinaron por recomendar la insulinización de toda persona con DM2. Por otro lado existían estudios que relacionaban in vitro a la hipersulinemia con el desarrollo de arteriosclerosis, por lo que para aumentar la confusión existentes, algunos no recomendaban la utilización de insulina en estos pacientes, donde era frecuente que existieran niveles elevados de insulina.

Así las cosas, no es hasta 1993 cuando comienzan a despejarse las dudas, a raíz de la publicación del meta-análisis de Wang ², que muestra los beneficios del control glucémico en la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en la reducción de nefropatía y retinopatía diabéticas, y del Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) ³ que viene a aportar la prueba definitiva sobre la importancia del control glucémico intensivo en la DM1 para prevenir y evitar la progresión de las complicaciones microvasculares. Estos resultados se trataron de extrapolar a la DM2, pero no todos estaban convencidos. En 1995, el estudio Kumamoto ⁴ prueba que el tratamiento insulínico intensivo durante un periodo de 6 años logra la normoglucemia y retarda la aparición de complicaciones en pacientes japoneses con DM2, pero estos pacientes eran delgados y con bajos niveles circulantes de insulina, por lo que persistía la duda sobre la pertinencia de la extrapolación de los resultados. No es hasta 1998 cuando se aclara la duda existente, tras la publicación de los resultados del UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) ⁵. Este estudio aporta las pruebas concluyentes sobre la importancia del control glucémico intensivo para disminuir el conjunto de complicaciones en el paciente con DM2, y sobre todo las complicaciones microvasculares: tras un tiempo de seguimiento mediano de 10 años los pacientes asignados a control glucémico intensivo tuvieron menores niveles de HbA1c a los 10 años respecto a los pacientes asignados al control glucémico convencional (7.9 vs 7%, $p < 0.001$), con una reducción de riesgo del 12% para el conjunto de complicaciones relacionadas con la diabetes ($p = 0.029$) y del 25% para las complicaciones microvasculares ($p = 0.0099$), aunque no se encontraron diferencias significativas para la enfermedad cardiovascular, las muertes relacionadas con la diabetes o la mortalidad total.

En la Tabla I se describen los principales estudios que aportan las pruebas sobre la importancia del control glucémico en la DM2, con los riesgos relativos para la mortalidad y el desarrollo o progresión de complicaciones.

TABLA I
ESTUDIOS QUE APORTAN PRUEBAS SOBRE LA IMPORTANCIA DEL CONTROL GLUCÉMICO EN LA DM2
(Riesgos relativos- RR- para la mortalidad y el desarrollo
o progresión de complicaciones)

	Nº pacientes	Intervención	Duración estudio	Variables estudiadas	RR	NNT
Kumamoto ⁴	55 55	TII TC	6 años	- Desarrollo/progresión retinopatía - Desarrollo/progresión nefropatía	0.35 0.32	4 5
UKPDS ⁵	1138 2729	TC TI: (Sulf, Ins)	10 años	- Mortalidad total - Mortalidad relacionada diabetes - Complicaciones microvasculares - IAM - AVC	0.95 0.90 0.75 0.84 1.12	ns ns 35 ns ns
UKPDS ⁶	411 34	TC TI: metformina	10 años	- Mortalidad total - Mortalidad relacionada diabetes - Complicaciones microvasculares - IAM - AVC	0.64 0.58 0.71 0.61 0.59	14 19 ns 14 ns
DIGAMI ⁷	306 314	TII TC	3.4 años	- Mortalidad total	0.75	9

TI: Tratamiento Intensificado. **TC:** Tratamiento Convencional. **TII:** Tratamiento Insulinico Intensificado. **Sulf:** Sulfonilureas. **Ins:** Insulina. **IAM:** Infarto Agudo Miocardio. **AVC:** Accidente Vasculocerebral. **RR:** Riesgo Relativo. **NNT:** N° necesario a tratar para evitar el problema. **UKPDS:** United Kingdon Prospective Diabetes Study. **DIGAMI:** Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in acute Myocardial Infarctation Study.

GRUPOS TERAPÉUTICOS EXISTENTES ACTUALMENTE Y DE PRÓXIMA APARICIÓN

Para tratar de forma adecuada cualquier enfermedad es preciso conocer los mecanismos fisiopatológicos subyacentes.

En la Diabetes Mellitus tipo 2 los factores que contribuyen a la hiperglucemia son un aumento de la resistencia a la insulina y un defecto la secreción de insulina, alteraciones que impiden el control de la elevación de glucosa en sangre tras la ingesta de alimentos :

- El *aumento* de la resistencia a la insulina
 - en tejidos periféricos disminuye la captación periférica de glucosa
 - en hígado aumenta la liberación hepática de glucosa
- La *disminución* de secreción de insulina por la célula beta pancreática conlleva la disminución de la captación periférica de glucosa y la alteración de la supresión de la producción hepática de glucosa

El aumento en la liberación hepática de glucosa es la causa principal de la hiperglucemia basal. Tras las comidas, la absorción de hidratos de carbono junto al aumento de la liberación hepática de glucosa y al descenso de la captación de glucosa en tejidos periféricos contribuyen a la hiperglucemia postprandial. Los fár-

macos que se han ido desarrollando tratan de dirigirse a alguno de estos defectos.

Hasta hace poco no solo no ha existido acuerdo sobre la importancia del control glucémico en los pacientes con diabetes, además existían pocas opciones y determinados fármacos y pautas terapéuticas estaban cuestionados. En estos últimos tiempos ha aumentado el conocimiento sobre los mecanismos de acción de los fármacos y se han aportado pruebas sobre los beneficios asociados a los grupos terapéuticos disponibles, con lo que se ha producido la reinsertión científica de algunos de ellos. Y por otra parte estamos viendo la introducción de nuevos grupos y fármacos.

Desde la publicación de los resultados del estudio UGDP ¹ en los años 70 ha existido gran controversia sobre la mejor opción terapéutica en la DM2. Se cuestionaba el uso de las sulfonilureas porque se observo un aumento de la mortalidad asociado al uso de la tolbutamida, y las biguanidas se relacionaron con mayor mortalidad por la acidosis láctica. Por otra parte, en estudios in vitro se había observado relación de la insulina con el desarrollo de placas ateroscleróticas. Por todo esto han estado coexistiendo sectores críticos y sectores favorables para cada una de las opciones terapéuticas, con la consiguiente confusión en la practica clínica.

Los resultados del UKPDS ⁵, han venido a poner un cierto orden en este punto, pues tras 10 años de seguimiento mediano, se observa disminución de riesgo

de complicaciones en el grupo de control intensivo, sin que se aprecien diferencias entre las distintas opciones terapéuticas (sulfonilureas o insulina) en el conjunto de pacientes con DM2. En el subgrupo de pacientes con diabetes y sobrepeso tratados con metformina⁶, observan una importante reducción del riesgo del conjunto de las complicaciones de la diabetes, de todas las causas de mortalidad y de las complicaciones macrovasculares. Por tanto, actualmente no existe justificación alguna para que persista la «sospecha» sobre ninguno de los grupos farmacológicos existentes.

Así pues, 3 grupos terapéuticos disponibles desde hace años, quedan rehabilitados para el tratamiento de la DM2, tanto la insulina, como dos grupos de fármacos antidiabéticos orales, las sulfonilureas y biguanidas. En España existen en este momento cuatro grupos de antidiabéticos orales disponibles, estando próxima la aparición de un quinto grupo, con lo que se quedan cubiertos los tres mecanismos que contribuyen a la hiperglucemia.

1. Estimulan la secreción de insulina:

- Sulfonilureas

- Meglitinidas

2. Disminuyen la resistencia insulínica

- A nivel de hígado, disminuyendo la liberación hepática de glucosa: metformina
- A nivel de tejidos periféricos, aumentando la captación de glucosa: tiazolidinonas (glitazonas)

3. Disminuyen la absorción de hidratos de carbono, por inhibición de los enzimas glucosidasas intestinales, por lo que se inhibe el desdoblamiento de disacáridos en monosacáridos, que es la forma en que se absorben: Inhibidores de las alfa-glucosidasas intestinales.

• **SULFONILUREAS**^{5, 9-11}

Son el grupo conocido más antiguo, desde los años 50 se usa en la práctica clínica, y son los fármacos que prescriben la mayoría de los médicos como tratamiento de inicio en monoterapia.

En la tabla II se exponen las sulfonilureas existentes en España.

TABLA II
SULFONILUREAS

Compuesto	Nombre comercial	Presentación mg/comp	Dosis inicial (mg/día)	Máximo (mg/día)	Duración (horas)	Envase (nº comp)	Coste (ptas/DDD)
Clorpropamida ^a	Diabinese	250	125	500	24-42	30	14
Tolbutamida ^b	Rastinon	500	1000	3000	4 - 8	20 y 40	33 y 24
Glibenclamida	Daonil Euglucon-5 Norglicen-5 Glucolon	5	2.5 - 5	15	10 - 16	30 y 100 30 y 100 100 30 y 100	22 y 14 25 y 16 8 22 y 11
Gliclazida	Diamicron	80	80	320	12	20 y 60	48 y 30
Glipizida ^c	Minodiab Glibenese	5	2.5 - 5	20	3 - 6	30 y 100	35 y 20 29 y 19
Gliquidona ^d	Glurenor	30	15 - 30	120	4	20 y 60	44 y 28
Glipentida	Staticum	5	2.5 - 5	20	4	30 y 100	32 y 17
Glimepirida	Amaryl Roname	1 2 4	1	8	24	30 y 120	60 y 56 53 y 49 42 y 39
		1 2					60 y 56 53 y 49

a : No recomendable por sus importantes efectos secundarios (aparte de la hipoglucemia, efecto antabús, inhibición ADH...).

b : No recomendable por que los resultados aportados en el UGDP con relación a un aumento de la mortalidad cardiovascular en pacientes tratados con tolbutamida, no han podido demostrarse que no sean ciertos en posteriores estudios, y por haber fármacos disponibles de generación posterior que no han mostrado estos riesgos.

c: Aunque la glipizida se ha aprobado para dosis máxima de 30-40 mg, la máxima dosis efectiva es 20 mg.

d: Todas las sulfonilureas se metabolizan en hígado, y sus metabolitos mas o menos activos son eliminados por vía renal, salvo en el caso de la gliquidona que se eliminan preferentemente por vía biliar, por lo que puede utilizarse en insuficiencia renal leve-moderada.

- **Mecanismo de acción:**

Las sulfonilureas tienen un efecto hipoglucemiante agudo por estímulo de la secreción de insulina a nivel de la célula beta pancreática. Su acción se inicia tras unión a un receptor específico, provocando el bloqueo de los canales de salida de potasio ATP- dependientes. Esto lleva a una disminución del flujo de potasio y despolarización de la membrana celular, lo que incrementa el flujo de calcio al interior de la célula, activando un sistema celular que causa desplazamiento de los gránulos secretores a la superficie celular, con expulsión de insulina a través de exocitosis. Se ha descrito también un efecto hipoglucemiante crónico que se debe a la potenciación de la acción de la insulina a través de un aumento de receptores de la insulina o de su unión a ellos en los tejidos sensibles a la misma. Sobre este último efecto existe gran controversia, y hoy se piensa que más bien se debe a un control del efecto tóxico de la hiperglucemia (el concepto de «toxicidad de la glucosa» se refiere a que la hiperglucemia disminuye, por sí misma, la secreción y sensibilidad insulínica), que llevaría a un aumento en la secreción de insulina y de la sensibilidad insulínica.

- **Eficacia:**

Su utilización para el control glucémico intensivo, ha mostrado su eficacia para reducir el conjunto de las complicaciones de la diabetes, fundamentalmente las microvasculares. Podemos esperar una reducción en la glucemia basal de 50-60 mg/dl, y en 1.5-2% en la HbA1c. Varios factores pueden predecir la respuesta a las sulfonilureas, tales como la edad, peso, duración de la diabetes, tratamiento previo con insulina y glucemia basal. Los pacientes que probablemente van a responder mejor, tienen un diagnóstico reciente (<5 años), edad superior a 40 años, peso 110-160 % del peso ideal, glucemia basal <200mg/dl, nunca han requerido insulina o sus necesidades están por debajo de 40 UI/día. Si se cumplen estos criterios, los fallos primarios son inferiores a 15 %. El fallo secundario a sulfonilureas se ha estimado en 10 % por año. No se ha demostrado en ningún ensayo clínico que alguna sulfonilurea sea superior a otra en cuanto a potencia hipoglucemiante cuando se toma a la máxima dosis efectiva. Por el contrario, en ensayos clínicos controlados frente a placebo se ha mostrado que tanto la glibenclamida, como la glicipizida y la glimepirida son equivalentes. Resultados similares se han publicado en estudios que comparan sulfonilureas de primera generación (clorpropamida) con las de segunda generación (glibenclamida).

- **Otros efectos:**

En la mayor parte de los estudios publicados las sulfonilureas muestran un efecto neutro o ligeramente beneficioso sobre los niveles de lípidos. El tratamiento con sulfonilureas se asocia a ganancia ponderal, lo que ha sido implicado por algunos en el fracaso secun-

dario. Dado que es un fármaco secretagogo, aumenta los niveles de insulina circulantes.

- **Indicaciones:**

Es un fármaco de primera línea para los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 sin sobrepeso que no se controlan con dieta y ejercicio, y de segunda línea para los pacientes con Diabetes Mellitus 2 con obesidad que no se controlan con dieta y metformina o presentan contraindicaciones para el uso de metformina.

- **Perfil de seguridad:**

1. *Efectos secundarios:* La frecuencia de efectos adversos es baja (2-5%). El principal efecto secundario es la hipoglucemia, que se ha visto más frecuentemente asociada al uso de sulfonilureas de vida media larga, como la clorpropamida y glibenclamida. Hipoglucemias moderadas ocurren en 2-4% de los pacientes, e hipoglucemias severas en 0.2-0.4 casos/1000 pacientes-año. Aunque se ha comentado que habría menor riesgo de hipoglucemias con las sulfonilureas de vida media mas corta que la glibenclamida, lo estudios realizados en pacientes ancianos no han mostrado diferencias en cuanto a la presencia de efectos adversos¹¹, siempre que se realice una vigilancia adecuada y el pertinente ajuste de dosis, porque para conseguir similar grado de control se requieren menores dosis de glibenclamida. Se han descrito otros problemas asociados a su uso mas raros, como son: Alteraciones hematológicas: aplasia medular, agranulocitosis, anemia hemolítica y trombocitopenia, Alteraciones cutáneas: rash, púrpura, prurito, eritema nodoso, eritema multiforme, Steven-Johnson, fotosensibilidad, Alteraciones gastrointestinales: nauseas, vómitos, colestasis, Alteraciones tiroideas: Hipotiroidismo subclínico transitorio, Efecto renal: secreción inadecuada ADH (hiponatremia) efecto diurético, Efecto antabus con la clorpropamida, reacciones pulmonares difusas: Neumonitis.

2. *Interacciones:* Se ha descrito que potencian su acción, facilitando la hipoglucemia: alcohol, cimetidina, cloranfenicol, fenitoina, clofibrato, dicumarinicos, esteroides anabolizantes, fenilbutazona, guanetidina, gemfibrozilo, IECAs, IMAO, metotrexato, salicilatos, sulfonpirazonas, sulfonamidas. ... Se ha descrito que inhiben su acción, pudiendo empeorar el control de la glucemia: ácido nicotínico, barbitúricos, corticoides, diazóxido, propanolol, estrógenos, furosemida, tiazidas, rifampicina...

- **Contraindicaciones:**

Diabetes Mellitus 1, embarazo y lactancia, insuficiencia renal, reacciones adversas a sulfonilureas, alergia a sulfamidas, insuficiencia hepática grave.

- **BIGUANIDAS** 6, 12-17

Al igual que las sulfonilureas son conocidas desde hace décadas, aunque no se han usado con igual liber-

TABLA III
BIGUANIDAS

Compuesto	Nombre comercial	Presentación (mg/comp)	Dosis inicial (mg/día)	Máximo (mg/día)	Semivida (horas)	Envase (nº comp)	Coste (ptas/DDD)
Buformina *	Silubin retard	100	200	400	12	30 y 100	19 y 11
Metformina	Dianbem 850	850	850	2550	12	50	16

*: No se recomienda la utilización de fenformina y butformina, por su mayor relación con la acidosis láctica. Recientemente la fenformina se ha retirado del mercado español

tad por la leyenda negra de la acidosis láctica que han venido arrastrando hasta fechas recientes.

En la tabla III se exponen las biguanidas existentes en España.

• **Mecanismo de acción:**

Tienen efecto antihiper glucemiante a través de acciones extra-pancreáticas. Su principal mecanismo de acción es aumentando la sensibilidad a la insulina en tejido hepático: disminución de la glucogenólisis (liberación hepática de glucosa) y neoglucogénesis (formación de glucosa a partir de otros sustratos como aminoácidos o glicerol). También aumenta la sensibilidad a la insulina en tejido periférico (principalmente en músculo), directa e indirectamente (por disminución del efecto tóxico de la hiperglucemia). La metformina no tiene efecto directo sobre la célula beta. También tiene otros efectos no bien conocidos, por los que ejerce su acción anti-hiper glucemiante (efecto anorexígeno, disminución de absorción intestinal de glucosa, incremento de la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos).

• **Eficacia:**

La metformina ha mostrado su eficacia en la reducción del conjunto de las complicaciones de la diabetes a largo plazo, y sobre todo en la reducción de la incidencia de mortalidad y de infarto agudo de miocardio. Es el único antidiabético oral, que en monoterapia, ha mostrado reducir las complicaciones macrovasculares de la diabetes. En relación al control metabólico, su eficacia es igual que la de las sulfonilureas en el tratamiento inicial de la DM2, tanto en presencia como en ausencia de obesidad. La metformina reduce la glucemia basal sobre 60-70 mg/dl y la HbA1c en 1.5 - 2%.

• **Otros efectos:**

Además de sus efectos sobre la glucemia, la metformina tiene efectos favorables sobre los lípidos, independientemente de la mejora en el control glucémico (reducción de triglicéridos, LDL y colesterol total) y sobre el control ponderal (en la mayor parte de los estudios se observa ligera pérdida de peso). Otros potenciales beneficios se asocian a una falta de aumento de peso (incluso pueden producir pérdida de peso), no producción de hiperinsulinemia, y no causa de hipoglucemia.

• **Indicaciones:**

Diabetes Mellitus tipo 2 con sobrepeso que no se controla sólo con dieta y ejercicio, Diabetes Mellitus 2 con obesidad que no se controlan con dieta y fármaco secretagogo (sulfonilurea o metformina). También pueden estar indicadas en pacientes con DM2 asociada a dislipemia.

• **Perfil de seguridad:**

1. **Efectos secundarios:** Los problemas gastrointestinales (nauseas, diarrea, molestias abdominales) son los principales efectos secundarios de la metformina. Ocurren en aproximadamente el 25 % de las personas tratadas con este fármaco. Suelen ser moderados y transitorios, y pueden minimizarse tomando la metformina con las comidas y comenzando a bajas dosis, con incrementos de forma pausada. En menos de 4-5% de los pacientes no se consigue la tolerancia y hay que retirar la medicación. Un efecto secundario potencialmente grave, aunque raro, es la acidosis láctica, se asocia al uso de metformina en situación en que esta contraindicada (fundamentalmente en casos de insuficiencia renal). Se ha publicado una frecuencia de 3 casos por 100.000 pacientes-año. Se han descrito también alteraciones gustativas y reducción de los niveles de vitamina B₁₂ sin repercusión clínica.

2. **Interacciones:** alcohol (riesgo de acidosis láctica por sinergismo).

• **Contraindicaciones:**

Absolutas: Insuficiencia renal (creatinina en plasma > 1,4 mg/dl), alcoholismo, insuficiencia hepática, insuficiencia respiratoria, desnutrición importante, embarazo o lactancia.

Relativas: Contraindicadas temporalmente mientras dure la situación. Uso de contrastes yodados, frecuentes infecciones, insuficiencia cardiaca congestiva severa, preparación quirúrgica. Es importante advertir al paciente que debe suprimir la toma de biguanidas 24-48 horas antes de una intervención quirúrgica y del empleo de pruebas con contraste.

• **INHIBIDORES DE LAS ALFA-GLUCOSIDASAS¹⁸⁻²³**

En la Tabla IV se exponen los inhibidores de las alfa-glucosidasas intestinales existentes en España.

TABLA IV
INHIBIDORES DE LAS ALFA-GLUCOSIDASAS

Compuesto	Nombre comercial	Presentación mg/comp)	Dosis inicial (mg/día)	Máximo (mg/día)	Envase (nº comp)	Coste (ptas/DDD)
Acarbosa	Glucobay	50 100	150	600	30 y 100	192 y 172 131 y 118
	Glumida	50 100				192 y 172 131 y 118
Miglitol	Diastabol	50 100	150	300	30 y 90	144 y 126 102 y 90
	Plumarol	50 100				144 y 126 102 y 90

• **Mecanismo de acción:**

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

• **Eficacia:**

Se ha descrito un efecto sobre la hiperglucemia menor que con las sulfonilureas y la metformina: reducción de 25-30 mg/dl en la glucemia basal, 40-50 mg/dl en la glucemia postprandial, y de 0,7 - 1% en la HbA1c. Su utilidad clínica es la corrección de hiperglucemias postprandiales. Se puede utilizar sólo o en combinación con insulina o sulfonilureas.

• **Indicaciones:**

En la DM2 no adecuadamente controlada con dieta para corregir hiperglucemias moderadas, fundamentalmente postprandiales cuando las preprandiales se mantienen en niveles aceptables. También puede asociarse en terapia combinada a sulfonilureas o insulina. Su efecto es menor en los pacientes que toman pocos hidratos de carbono en la dieta, por lo que principalmente estarían indicados en dietas ricas en hidratos de carbono.

• **Perfil de seguridad:**

1. **Efectos secundarios:** Los problemas gastrointestinales (flatulencia, diarreas, dolor abdominal, náuseas y vómitos) son el principal efecto secundario, y ocurren en el 30% de los pacientes tratados, obligando a interrumpir el tratamiento en un número elevado de pacientes. Se ha descrito que son dosis-dependiente: (aumentan al aumentar la dosis), tiempo-dependiente

(disminuyen con el tiempo), y dieta-dependiente (aumentan con el consumo de hidratos de carbono). Se han descrito movilización de transaminasas cuando se utilizan a dosis máxima.

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

3. **Interacciones:** Reducen el efecto de la acarbosa los antiácidos, la resinoestiramina y los preparados de enzimas digestivos.

• **Contraindicaciones:**

Tratamiento en monoterapia de la DM1, pacientes con trastornos gastrointestinales, embarazo, lactancia, insuficiencia renal (creatinina > 2 mg/dl) y cirrosis hepática.

• **MEGLITINIDAS**^{24,25}.

Son un grupo de reciente aparición. En este momento solo esta disponible en España la repaglinida, aunque esta anunciada la próxima aparición de otros compuestos.

En la Tabla V podemos ver las meglitinidas existentes y de próxima aparición.

• **Mecanismo de acción:**

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

TABLA V
MEGLITINIDAS

Compuesto	Nombre comercial	Presentación mg/comp)	Dosis inicial (mg/día)	Máximo (mg/día)	Duración (horas)	Envase (nº comp)	Coste (ptas/DDD)
Repaglinida	Novonorm	0.5	0,5 - 1	16	4	90	221
		1					114
		2					60
Natiglinida *	Starlix	60 120 180	30-60	180	4	-----	-----

* Aun no aprobada en España, pero esta anunciada su próxima aparición.

• **Eficacia:**

En monoterapia se han observado descensos en las cifras de glucemia basal y HbA1c similares a los descritos para las sulfonilureas.

• **Otros efectos:**

La repaglinida no tiene efecto significativo sobre los niveles de lípidos. En pacientes tratados de inicio con repaglinida se ha descrito un ligero incremento de peso.

• **Indicaciones:**

Similares a las sulfonilureas, con especial interés para la corrección de hiperglucemias postprandiales

• **Perfil de seguridad:**

1. **Efectos secundarios:** La hipoglucemia es el principal efecto secundario descrito. En estudios que la comparan con sulfonilureas parecen observarse menor número de episodios y de menor severidad en los pacientes tratados con repaglinida.

2. **Interacciones:** Los efectos hipoglucemiantes se pueden potenciar con los IMAO, beta-bloqueantes no selectivos, IECA, salicilatos, AINEs, alcohol y esteroides anabolizantes. Pueden reducir su efectos los anticonceptivos orales, las tiazidas, corticoides, danazol, hormonas tiroideas y simpaticomiméticos.

• **Contraindicaciones:**

Diabetes tipo 1, hipersensibilidad a repaglinida, embarazo y lactancia, insuficiencia hepática severa, insuficiencia renal avanzada. Se contraindica el tratamiento concomitante con fármacos que inhiben o inducen el citocromo P-450.

• **TIAZOLIDINADIONAS O GLITAZONAS** ²⁶

Son un nuevo grupo de antidiabéticos orales. Ya existe alguna experiencia con algunos compuestos de este grupo en Estados Unidos. El primero que se comercializó, la troglitazona, recientemente se le ha retirado la aprobación de la FDA por su posible relación con problemas hepáticos serios, y no ha tenido la aprobación de la Agencia Europea del Medicamento. Dos nuevos fármacos en este grupo, la rosiglitazona y la

pioglitazona, han sido aprobados por la FDA y la Agencia Europea del Medicamento, y la primera ha sido recientemente introducida en España y la pioglitazona está próxima.

En la Tabla VI podemos ver las glitazonas existentes.

TABLA VI
GLITAZONAS

Compuesto	Nombre comercial	Dosis inicial (mg/día)	Máximo (mg/día)
Rosiglitazona	Avandia	4	8
Pioglitazona *	Actos	15	45

* Aun no aprobada en España, pero esta anunciada su próxima aparición.

• **Mecanismo de acción:**

Son fármacos agonistas PPAR-gamma (peroxisoma proliferador-activado receptor-gamma). Actúan a través de la activación del receptor PPAR-gamma reduciendo con ello la resistencia a la insulina, fundamentalmente a nivel de tejidos periféricos (tejido graso y muscular), aunque también tienen un cierto efecto a nivel del tejido hepático (inhibición gluconeogénesis hepática).

• **Eficacia:**

Se han descrito descensos de HbA1c de 1-1.6 % y de glucemia basal de 39-65 mg/dl en los ensayos clínicos realizados frente a placebo.

• **Otros efectos:**

En pacientes tratados con rosiglitazona y pioglitazona se ha descrito incremento de peso. Sobre los lípidos se ha observado que reducen los niveles de triglicéridos y ácidos grasos libres, y aumentan el colesterol total, el HDL-colesterol y el LDL-colesterol.

• **Indicaciones:**

En la diabetes tipo 2 con predominio de la resistencia a la insulina. La FDA ha aprobado el uso de la pioglitazona en monoterapia, asociada a insulina,

metformina o sulfonilureas y el uso de la rosiglitazona en monoterapia o asociada a metformina. Las indicaciones aprobadas hasta la fecha por la Agencia Europea del Medicamento son únicamente en terapia combinada cuando no se consigue el control con monoterapia oral con metformina o sulfonilurea: asociada a metformina en pacientes obesos, combinada con sulfonilureas solo cuando los pacientes presentan intolerancia a la metformina o la metformina esta contraindicada.

• **Perfil de seguridad:**

1. *Efectos secundarios:* Se ha descrito retención de líquidos, con asociación de edemas y anemia por hemodilución. En los ensayos clínicos realizados hasta la fecha no se ha observado diferencias con respecto al grupo placebo en la incidencia de insuficiencia cardiaca congestiva o problemas hepáticos

2. *Interacciones:* Pueden interactuar con los anticonceptivos orales, disminuyendo su actividad contraceptiva. Se metaboliza por el citocromo P450, y aunque no se conocen interacciones, habría que tener precaución con fármacos que inducen (ketoconazol, itraconazol) o inducen esta vía (eritromicina, astemizol, antagonistas del calcio, cisaprida, corticoides, triazolam, ...)

• **Contraindicaciones:**

Están contraindicados en pacientes con DM1 en monoterapia, en el embarazo y lactancia, ante hipersensibilidad al producto o sus componentes, en presencia de problemas hepáticos o insuficiencia cardiaca.

PAUTAS DE COMBINACIÓN DE FÁRMACOS

Existen pruebas sobre pautas de combinación de fármacos.

Los objetivos del tratamiento de la DM2 son evitar los síntomas y prevenir las complicaciones agudas y crónicas. Los dos primeros objetivos son fáciles de al-

canzar manteniendo las glucemias por debajo de 200 mg/dl. El ultimo objetivo es más difícil pues requiere implicación de los pacientes y profesionales a largo plazo, cambios en los estilos de vida, abordaje de los factores de riesgo cardiovascular y objetivos de control glucémico mas intensivo. Tras el diagnóstico de la diabetes, es posible obtener la aproximación a la normoglicemia con los fármacos orales, pero la diabetes es un problema de naturaleza progresiva, y conforme pasa el tiempo va aumentando la proporción de pacientes que no responden a la monoterapia²⁷, probablemente debido al doble mecanismo fisiopatológico subyacente en la DM2 (una combinación de resistencia insulínica con defecto secretor de insulina). Existen estudios que demuestran que la combinación de fármacos proporciona nuevas herramientas para el control de la diabetes. Aun no se han publicado estudios que muestren beneficios de la terapia combinada sobre resultados finales (mortalidad, complicaciones de la diabetes), pero si existen estudios que aportan pruebas sobre el efecto de distintas pautas de combinación en resultados intermedios (control metabólico). En las tablas VIIa, VIIb y VIII se exponen las evidencias o pruebas sobre los resultados finales y/o intermedios de los meta-análisis y ensayos clínicos aleatorios localizados tras la búsqueda en Medline y Librería Cochrane tanto en monoterapia (tabla VIIa) como en terapia combinada (tabla VIIb) así como los resultados de estos ensayos en relación a parámetros tales como: complicaciones, mortalidad, parámetros de control, perfil de seguridad y costos de los distintos grupos de fármacos (tabla VIII).

• **TRATAMIENTO COMBINADO CON FÁRMACOS ORALES**

– **Sulfonilurea con metformina**^{15, 16, 28}: Existe suficiente evidencia científica a favor de esta combinación, tanto en obesos como en no obesos, siendo las sulfonilureas principalmente estudiadas la glibenclamida, la glipizida y la tolbutamida. La mayoría de los estudios analizan la utilidad de añadir metformina

TABLA VII a

MONOTERAPIA(*)
(Pruebas sobre resultados finales e intermedios)

FÁRMACOS	MORTALIDAD	COMPLICACIONES MICROVASCULARES	COMPLICACIONES MACROVASCULARES	CONTROL GLUCÉMICO
Sulfonilureas	0 / 0	0 / 2	0 / 2	2 / 19
Metformina	0 / 1	0 / 0	0 / 1	2 / 5
Inhibidores alfa-glucosidasas	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 11
Meglitinidas	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 5
Glitazonas	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 2

Número de meta-análisis / Numero ensayos clínicos aleatorios, de tamaño muestral medio-grande (≥100) y tiempo de seguimiento ≥24 semanas.

(*)= Numero de meta-análisis y ensayos clínicos aleatorios localizados tras búsqueda en MEDLINE y Librería Cochrane.

TABLA VII b
TERAPIA COMBINADA (*)
(Pruebas sobre resultados finales e intermedios)

FÁRMACOS	CONTROL GLUCÉMICO
• Sulfonilurea + Metformina	0 / 5
• Sulfonilurea + Inhibidor alfa-Glucosidasa	0 / 4
• Sulfonilurea + Glitazona	0 / 4
• Metformina + Acarbosa	0 / 3
• Metformina + Glitazona	0 / 1
• Sulfonilurea + Insulina	3 / 4
• Metformina + Insulina	0 / 2
• Acarbosa + Insulina	0 / 6

Número de meta-análisis / Numero ensayos clínicos aleatorios, de tamaño muestral medio-grande (≥ 100) y tiempo de seguimiento ≥ 24 semanas.

(*)= Numero de meta-análisis y ensayos clínicos aleatorios localizados tras búsqueda en MEDLINE y Librería Cochrane.

TABLA VIII
EVIDENCIAS O PRUEBAS SOBRE RESULTADOS FINALES, INTERMEDIOS, PERFIL DE SEGURIDAD Y COSTOS DE LOS DISTINTOS GRUPOS

	Sulfonilureas	Meglitinidas	Metformina	Inhibidores alfa-glucosidasas	Glitazonas
Mecanismo de acción	↑ secreción de insulina	↑ secreción de insulina	↓ R insulina en hígado ↓ R insulina en tejidos periféricos	↓ absorción intestinal de glucosa	↑ R insulina en tejidos periféricos ↓ R insulina en hígado
RESULTADOS FINALES					
Efecto sobre Mortalidad	NO	NO	SI	NO	NO
Efecto sobre Complicaciones macrovasculares	NO	NO	SI	NO	NO
Efecto sobre Complicaciones microvasculares	SI	NO	NO	NO	NO
RESULTADOS INTERMEDIOS (Parámetros de Control)					
Reducción glucemia	60-70 mg/dl	60-70 mg/dl	60-70	25-30 mg/dl	39-65
Reducción HbA1c	1-2%	1-2%	1-2%	0.5-1%	1-1.6%
Efecto sobre lípidos	Neutro	Neutro	↓ TG, CT y HDL-C	Neutro	↓TG, CT, ↑ HDL-C y LDL-C
Efecto sobre el peso	↑	↑	↓	Neutro	i
PERFIL DE SEGURIDAD					
Efectos adversos	Hipoglucemia ++	Hipoglucemia +	Alt GI +	Alt GI ++	Edema ++
Contraindicaciones	IR Emb/lact	Emb/lact	IR IH Emb/lact	Alt GI Emb/lact	IC Alt hepatica Emb/lact
COSTES					
Costo	+ / ++	++ / +++	+	+++	+++ ^a

(a): en funcion de los costos esperados, a partir de los datos disponibles en los sitios donde ya esta comercializada

tras el fracaso primario o secundario con sulfonilureas en monoterapia, aunque también hay alguno a favor de la utilidad de añadir sulfonilurea ante el fracaso primario o secundario con metformina. Sus ventajas, aparte de la mejora en el control glucémico, son una disminución de la hiperinsulinemia y la ganancia ponderal, el control de la dislipemia, y la posible necesidad de menor dosis de ambos con la consecuente reducción de efectos secundarios. En el UKPDS⁶ se ha observado aumento de la mortalidad al añadir metformina a pacientes no controlados con sulfonilureas, lo que entra en contradicción con los grandes beneficios observados con la metformina en monoterapia. Este hallazgo no se ha visto confirmado al analizar el conjunto de pacientes en tratamiento con sulfonilureas y metformina, por lo que aunque se recomienda precaución en el uso de esta combinación, sobre todo en pacientes no obesos, no se indica de momento dejar de usarla.

– **Sulfonilurea +inhibidor alfa-glucosidasa:** en una de las ramas del UKPDS de 3 años de seguimiento se observa un ligero efecto de mejora del control glucémico tras la adición de acarbosa en pacientes no controlados con sulfonilureas¹⁹. Similares efectos se han comprobado en otros estudios²⁹ y miglitol³⁰.

– **Sulfonilurea+glitazonas:** la adición de bajas dosis de rosiglitazona en pacientes tratados con sulfonilureas mejora el control glucémico^{31, 32}.

– **Metformina y acarbosa:** No parece una combinación adecuada, por sumarse los efectos secundarios de ambas y porque la acarbosa puede inhibir la absorción de la metformina, aunque algunos estudios³³ sugieren su utilidad basada en distintos mecanismos de acción: la metformina controlaría la hiperglucemia basal al inhibir la liberación hepática de glucosa y la acarbosa controlaría la hiperglucemia postprandial. Se ha comprobado un discreto efecto sobre el control glucémico^{19, 33}.

– **Metformina-repaglinida:** en pacientes no controlados con metformina la adición de repaglinida se ha comprobado que mejora el control glucémico³⁴.

– **Metformina-glitazonas:** Aunque ambas tienen acción sobre la resistencia a la insulina, la metformina actúa preferentemente en hígado, y las glitazonas en tejidos periféricos, por lo que su acción puede potenciarse, como se observa en algún estudio³⁵.

- TRATAMIENTO COMBINADO DE FÁRMACO ORAL CON INSULINA

– **Combinación de sulfonilureas con insulina:** existe amplia evidencia sobre su utilidad³⁶⁻³⁸. Se obtiene similar grado de control con menores requerimientos insulínicos con respecto a la insulina en monoterapia. Por tanto, sus beneficios serían una menor hiperinsulinemia y una menor ganancia ponderal.

– **Combinación de metformina con insulina:**

Aunque por su base teórica era una de las pautas más prometedoras, los problemas que arrastró la metformina en el pasado han hecho que hasta fechas recientes no hayamos tenido pruebas sobre su utilidad, que afortunadamente ya tenemos gracias a la realización de diversos estudios^{38, 39} que la ponen de manifiesto.

– **Inhibidores alfa-glucosidasas-insulina:** En la rama del UKPDS de 3 años de seguimiento en la que se estudia la adición de acarbosa, en los pacientes no controlados con insulina se observa una discreta mejora en el control¹⁹, hallazgos similares a los encontrados en otros estudios y con miglitol^{41, 42}.

El empleo de insulina intermedia nocturna ha mostrado similar efectividad en el control glucémico que el empleo de insulina intermedia diurna o el empleo de dosis preprandiales de insulina regular en la terapia combinada con antidiabéticos orales. A favor de la primera juegan el menor hiperinsulinismo y la menor ganancia ponderal⁴⁰. Por otra parte, la utilización de una dosis de insulina nocturna es aceptada con mayor facilidad por los pacientes, por lo que ofrece ventajas su empleo como paso intermedio para la insulinización definitiva.

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

A partir del conocimiento sobre los mecanismos fisiopatológicos subyacentes en la DM2 y sobre la naturaleza progresiva del problema puede proponerse la siguiente estrategia de tratamiento farmacológico:

a. Iniciar el tratamiento con un fármaco oral ajustando progresivamente la dosis hasta conseguir el control deseado. Para iniciar el tratamiento las sulfonilureas y la metformina han demostrado ser igualmente eficaces en el control de la glucemia, y son los únicos grupos farmacológicos que han mostrado reducción de eventos finales a largo plazo (complicaciones de la diabetes). La metformina es el fármaco de elección en los pacientes con sobrepeso.

b. En pacientes con DM2 en los que no se consigue un control adecuado con monoterapia, puede añadirse un segundo fármaco, de diferente mecanismo de acción, con ajuste progresivo de dosis hasta obtener el control glucémico objetivo.

c. En los pacientes en los que no se consigue un control adecuado con terapia combinada oral, puede pasarse a una terapia combinada de fármaco oral con insulina nocturna.

d. Finalmente, cuando no se consigue el control con los escalones anteriores, el tratamiento insulínico completo, con 2-3 dosis es necesario.

CONCLUSIONES (Puntos clave)

1. El control glucémico intensivo retarda la aparición/progresión de las complicaciones de la diabetes, fundamentalmente las microvasculares.
2. No existen diferencias entre sulfonilureas e insulina en el tratamiento intensivo de la DM2. La metformina parece tener un mejor comportamiento en el control de la DM2 asociada a sobrepeso, siendo el único fármaco antidiabético hasta el momento que ha mostrado reducción de la mortalidad y del infarto de miocardio.
3. En los últimos años están apareciendo nuevos fármacos y grupos que aumentan las posibilidades en la toma de decisión ante cada paciente individual. Tenemos, pues fármacos que estimulan la secreción de insulina (sulfonilureas, meglitinidas), que aumentan la sensibilidad a la insulina en hígado (metformina) o tejidos periféricos (glitazonas), y que retardan la absorción de hidratos de carbono (inhibidores de las alfa-glucosidasas). En la elección del tratamiento hay que tener en cuenta el mecanismo de acción, eficacia, efectos secundarios, contraindicaciones, interacciones y costes.
4. La diabetes es una enfermedad progresiva, por lo que con el tiempo la monoterapia con fármacos se muestra insuficiente. La combinación de fármacos con diferente mecanismo de acción ofrece una alternativa eficaz para prolongar el periodo de control.
4. 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-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28(2):103-117.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998 ;352: 837-853.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). : *Lancet* 1998; 352:854-865.
7. Malmberg K for the Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction Study Group (DIGAMI). Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 1997; 314: 1512-1515.
8. Simonson DC, Kourides IA, Feinglos M, Shamoon H, Fischette CT. Efficacy, safety, and dose-response characteristics of glipizide gastrointestinal therapeutic system on glycemic control and insulin secretion in NIDDM. Results of two multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trials. The Glipizide Gastrointestinal Therapeutic System Study Group. *Diabetes Care* 1997; 20: 597-606.
9. Rosenstock J, Samols E, Muchmore DB, Schneider J. Glimpiride, a new once-daily sulfonylurea. A double-blind placebo-controlled study of NIDDM patients. Glimpiride Study Group. *Diabetes Care* 1996;19:1194-1199.
10. Akanuma Y, Kosaka K, Kanazawa Y, et al. Long-term comparison of oral hypoglycemic agents in diabetic retinopathy. Gliclazide vs other sulfonylureas. *Diabetes Res Clin Pract* 1988; 5: 81-90.
11. Rosenstock J, Corrao PJ, Goldberg RB, Kilo C. Diabetes control in the elderly: a randomized, comparative study of glyburide versus glipizide in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Ther* 1993; 15:1031-1040.
12. Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Meta-analysis. *Diabetes Care* 1999; 22: 33-37.
13. Campbell IW, Howlett HC. Worldwide experience of metformin as an effective glucose-lowering agent: a metaanalysis. *Diabetes Metab Rev* 1995; 11 Suppl 1:S57-62.
14. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, et al. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med* 1997;103:491-497.
15. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med* 1995 ;333: 541-549.
16. Hermann LS, Schersten B, Bitzen PO, et al. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study. *Diabetes Care* 1994; 17:1100-1109.

BIBLIOGRAFÍA

1. University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II: Mortality results. *Diabetes* 1970; 19 (suppl 2): 789-830.
2. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effect of intensive blood glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 1993; 341: 1306-1309.
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.

17. Teupe B, Bergis K. Prospective randomized two-years clinical study comparing additional metformin treatment with reducing diet in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 1991;17: 213-217.
18. Scorpiglione N, Belfiglio M, Carinci F, et al. The effectiveness, safety and epidemiology of the use of acarbose in the treatment of patients with type II diabetes mellitus. A model of medicinebased evidence. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 239-249.
19. Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycaemic control over 3 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 960-964.
20. Coniff RF, Shapiro JA, Seaton TB, Bray GA. Multicenter, placebo-controlled trial comparing acarbose (BAY g 5421) with placebo, tolbutamide, and tolbutamide-plus-acarbose in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1995; 98 :443-451.
21. Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, 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; 121:928-935.
22. Hoffmann J, Spengler M. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, glibenclamide, or placebo in NIDDM patients. The Essen Study. *Diabetes Care* 1994; 17: 561-566.
23. Segal P, Feig PU, Schernthaner G, et al. 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.
24. Jovanovic L, Dailey G 3rd, Huang WC, Strange P, Goldstein BJ. Repaglinide in type 2 diabetes: a 24-week, fixed-dose efficacy and safety study. *J Clin Pharmacol* 2000; 40:49-57.
25. Hanefeld M, Bouter KP, Dickinson S, Guitard C. Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia. *Diabetes Care* 2000; 23: 202-207.
26. Raskin P, Rappaport EB, Cole ST, Yan Y, Patwardhan R, Freed MI. Rosiglitazone short-term monotherapy lowers fasting and post-prandial glucose in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2000; 43: 278-284.
27. UKPDS Group. Glycaemic control with diet, sulphonylurea, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirements for multiple therapies. UKPDS 49. *JAMA* 1999; 281: 2005-2012.
28. Gregorio F, Ambrosi F, Manfrini S, et al. Poorly controlled elderly Type 2 diabetic patients: the effects of increasing sulphonylurea dosages or adding metformin. *Diabet Med* 1999; 16:1016-1024.
29. Costa B, Pinol C. Acarbose in ambulatory treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus associated to imminent sulphonylurea failure: a randomized-multicentric trial in primary health-care. Diabetes and Acarbose Research Group. *Diabetes Res Clin Pract* 1997; 38: 33-40.
30. Johnston PS, Coniff RF, Hoogwerf BJ, et al. Effects of the carbohydrase inhibitor miglitol in sulphonylurea-treated NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994; 17: 20-29.
31. Wolffenbuttel BH, Gomis R, Squatrito S, Jones NP, Patwardhan RN. Addition of low-dose rosiglitazone to sulphonylurea therapy improves glycaemic control in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2000;17:40-47.
32. Schneider R, Egan J. Combination therapy with pioglitazone and sulphonylureas in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48 (suppl 1): A117.
33. Rosenstock J, Brown A, Fischer J, et al. Efficacy and safety of acarbose in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 2050-2055.
34. Moses R. Repaglinide in combination therapy with metformin in Type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107 (Suppl 4) : S136-9.
35. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 1695-1702.
36. Johnson JL, Wolf SL, Kabadi UM. Efficacy of insulin and sulphonylurea combination therapy in type II diabetes. A meta-analysis of the randomized placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 1996; 156: 259-264.
37. Pugh JA, Wagner ML, Sawyer J, et al. Is combination sulphonylurea and insulin therapy useful in NIDDM patients? A metaanalysis. *Diabetes Care* 1992;15: 953-959.
38. Peters AL, Davidson MB. Insulin plus a sulphonylurea agent for treating type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 1991; 115: 45-53.
39. Slama G. The insulin sparing effect of metformin in insulin-treated diabetic patients. *Diabet Metab* 1991; 17:241-243.
40. Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, et al. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 389-396.
41. 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.
42. Mitrakou A, Tountas N, Raptis AE, et al. Long-term effectiveness of a new alpha-glucosidase inhibitor (BAY m1099-miglitol) in insulin treated type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1998; 15: 657-660.

REFERENCIAS BÁSICAS EN CASTELLANO

- Grupo de Diabetes de la Sociedad andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria. Diabetes en Medicina de Familia: Guía clínica. Granada, 1997. Actualizada online: <http://www.cica.es/aliens/samfyc>
- CADIME. Diabetes mellitus tipo2: tratamiento. Monografía nº 15, 1999. Online: <http://www.easp.es/cadime>
- Fernández Fernández I, Costa Mestanza CJ, Villafuerte Fernández I. Terapia combinada en la diabetes mellitus tipo 2. Formación Médica Continuada en atención primaria 1997; 4: 687-695.