

Lo que el cardiólogo debe conocer sobre antidiabéticos orales e insulinas

Juan F. Merino Torres

Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

El tratamiento de la diabetes mellitus (DM) se debe considerar siempre de manera intensificada, ya que ésta ha sido la única forma que ha demostrado disminuir la morbilidad y la mortalidad. Dentro de la diabetes se distinguen dos tipos principales, pero la diabetes mellitus tipo 2 se diagnostica en el 90% de los casos y, por tanto, es el principal objetivo del presente suplemento. El tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 incluye, además de las lógicas modificaciones dietéticas y del estilo de vida, un abanico más o menos amplio de fármacos orales e insulinas. En las fases iniciales será suficiente con antidiabéticos orales dirigidos siempre a disminuir la resistencia a la insulina, para añadir con posterioridad, si se precisa, un fármaco secretagogo. Más adelante será necesario iniciar la administración de insulina para cubrir el déficit de función beta. Inicialmente se utilizará una pauta de insulina basal para, en estadios más avanzados de la enfermedad, recurrir a pautas intensificadas con múltiples dosis de insulina, de manera similar a como se procede en la DM tipo 1 ya desde el diagnóstico.

Palabras clave: *Diabetes mellitus. Antidiabéticos orales. Tratamiento con insulina.*

What Every Cardiologist Should Know About Oral Antidiabetics and Insulin

The treatment of diabetes mellitus must always be taken very seriously as it is the only approach that has been shown to decrease morbidity and mortality. There are two principal forms of diabetes mellitus. Type-2 diabetes mellitus accounts for approximately 90% of all cases and is the principle focus of this supplement. The treatment of type-2 diabetes mellitus includes, logically enough, diet and lifestyle modification as well as the use of a wide range of oral drugs and insulin. In early disease phases, it should be sufficient to administer oral antidiabetic agents targeted at reducing insulin resistance. Later, insulin secretagogues can be added, if necessary. Finally, it may be necessary start insulin to make up for the loss of beta cell function. Initially, a basic insulin schedule can be used; in more advanced disease states, it may be necessary to resort to a more intensive schedule involving multiple insulin doses, similar to that followed in type-1 diabetes mellitus from the time of diagnosis.

Key words: *Diabetes mellitus. Oral antidiabetics. Insulin treatment.*

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una entidad compleja en la que básicamente se incluyen dos entidades: la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), en cuya patogenia destaca una destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas productoras de insulina y cuyo tratamiento es necesariamente la insulina, y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), entidad que supone el 90% de los casos de diabetes. En este último artículo de este suplemento se pretende abordar de manera eminentemente práctica el control glucémico del enfermo diabético. Lógicamente, y dado el mayor porcentaje de enfermos con DM2, éste será el principal objetivo del artículo.

Correspondencia: Dr. J.F. Merino Torres.
Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario La Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. España.
Correo electrónico: merino_jfr@gva.es

La DM2 es una enfermedad de diagnóstico tardío en cuya patogenia tiene un protagonismo fundamental la resistencia a la insulina. Se estima que pasan entre 10 y 15 años desde el inicio de la hiperinsulinemia reactiva hasta la resistencia insulínica y el diagnóstico de la DM2 (fig. 1). La consecuencia inmediata de esto es que, ya en el momento del diagnóstico, el 50% de los pacientes con DM2 presenta complicaciones crónicas de la diabetes¹. Otro aspecto importante que cabe destacar es que, si bien inicialmente en la DM2 hay un hiperinsulinismo, éste tiende a decrecer con el tiempo como consecuencia de la progresiva pérdida de función de la célula beta pancreática. Se estima que en el momento de diagnóstico de la DM2, la función beta ha disminuido un 50%, y este descenso progresa a un ritmo del 5% cada año (fig. 1)¹⁻³. Esto tiene dos consecuencias: en primer lugar, en el tratamiento de la DM2 deben tener especial protagonismo los fármacos dirigi-

ABREVIATURAS

AACE: American Association of Clinical Endocrinologist.
 ADA: American Diabetes Association.
 ADO: antidiabéticos orales.
 ADOPT: A Diabetes Outcome Progression Trial.
 DCCT: The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.
 DM1: diabetes mellitus tipo 1.
 DM2: diabetes mellitus tipo 2.
 DREAM: Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication.
 EASD: European Association for Study of Diabetes.
 IDF: International Diabetes Federation.
 IHC: intolerancia a los hidratos de carbono.
 SED: Sociedad Española de Diabetes.
 UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study Group.

dos a disminuir la resistencia a la insulina como mecanismo que agrava el declive de la función beta y, en segundo lugar, con los datos actuales, todos los enfermos con DM2 precisan insulina para el adecuado control glucémico en las fases más avanzadas de su enfermedad^{4,6}.

En diversos estudios se indica que, para disminuir el riesgo de complicaciones crónicas de la diabetes, se deben tratar de manera intensificada todas las alteraciones metabólicas del paciente diabético, es decir, la obesidad, la dislipemia, la hipertensión arterial (HTA) y la hiperglucemia, esta última con un especial protagonismo en las complicaciones microangiopáticas y neuropáticas⁷⁻⁹. De esta manera, y como consecuencia de di-

versos estudios sobre las complicaciones crónicas de la diabetes, en los últimos años hemos asistido a un progresivo aumento en las exigencias de control glucémico. En la actualidad se acepta que la prevención de complicaciones microangiopáticas y macroangiopáticas en la diabetes mellitus pasa necesariamente por conseguir cifras de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) < 6,5-7,0% según las fuentes consultadas (tabla 1)¹⁰⁻¹⁴. Sin embargo, varios estudios ponen de manifiesto que es más difícil conseguir los objetivos de control en la glucemia que en la presión arterial o la dislipemia. Así, en el estudio de Gaede et al, sólo el 15% de los individuos con diabetes asignados a un tratamiento intensificado alcanzó el objetivo de $HbA_{1c} \leq 6,5\%$, en comparación con los que alcanzaron los objetivos de colesterol (72%), triglicéridos (58%) o presión arterial sistólica y diastólica (el 46 y el 72%, respectivamente)¹⁵. Esto puede ser debido a diversos factores: algunos autores consideran que es más difícil el tratamiento de la hiperglucemia que el de la dislipemia o la HTA; otros refieren una diferente eficacia de la medicación antidiabética disponible frente a los agentes hipolipemiantes e hipotensores; pero quizás la razón fundamental sea una mayor aceptación sobre el beneficio para la salud del buen control lipídico o de la presión frente al control de la glucemia.

FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS ORALES

Hasta muy recientemente se consideraba que en todo enfermo diagnosticado de DM2 sin hiperglucemia grave se debía comenzar un adecuado programa de dieta y ejercicio, y esperar 3 meses para reevaluar la actitud terapéutica (fig. 2)^{10,16-18}. Sin embargo, hace poco se ha publicado un consenso entre la American

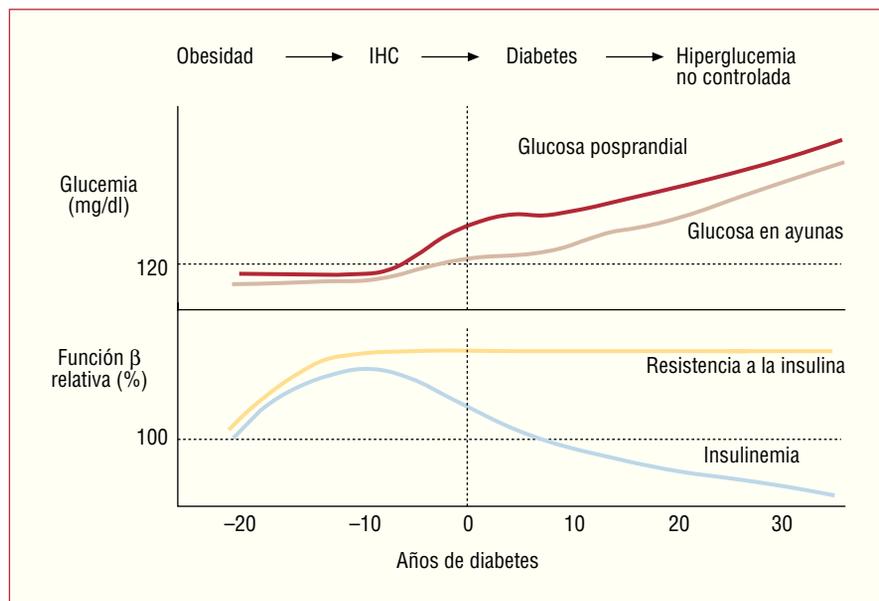
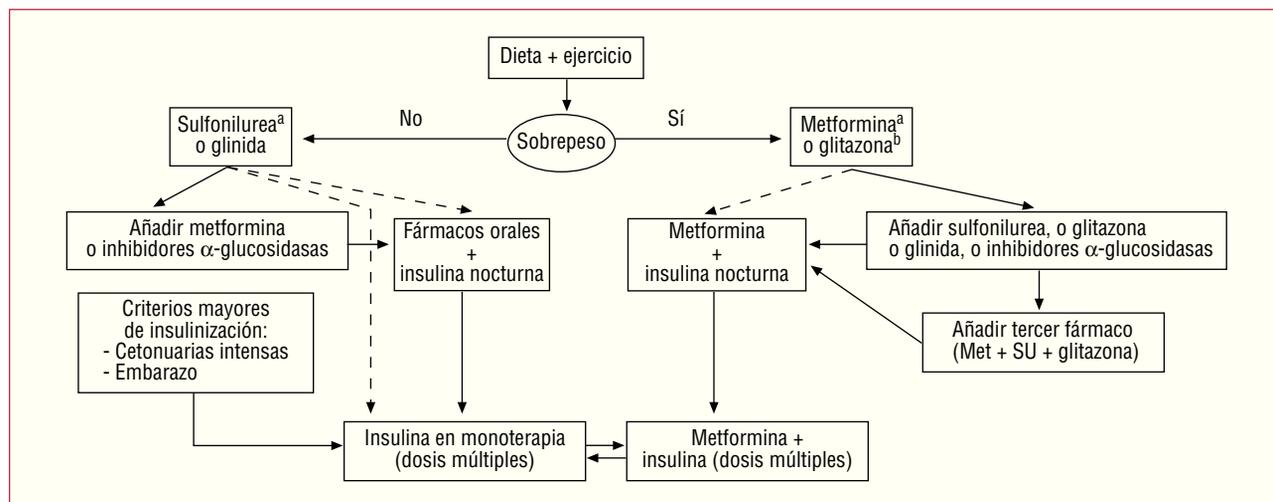


Fig. 1. Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2.
 IHC: intolerancia a los hidratos de carbono.

TABLA 1. Objetivos de control glucémico para adultos con diabetes según diversas sociedades científicas

HbA _{1c}	SED/ADA		EASD/AACE		IDF	
	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L
Glucemia basal/preprandial	90-130	5,0-7,2	≤ 110	≤ 6,0	≤ 110	≤ 6,0
Glucemia posprandial	< 180	< 10,0	< 135/≤ 140	< 7,5/≤ 7,8	< 145	< 8,0
Glucemia al acostarse	110-150	6,0-8,3	ND	ND	ND	ND

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists; ADA: American Diabetes Association; EASD: European Association for Study of Diabetes; IDF: International Diabetes Federation; SED: Sociedad Española de Diabetes.

**Fig. 2.** Algoritmo terapéutico de la diabetes mellitus tipo 2.

Met: metformina; SU: sulfonilureas.

Las líneas continuas indican las opciones preferibles y las líneas discontinuas, las opciones alternativas.

Reproducido del documento de consenso entre varias sociedades científicas sobre control glucémico del enfermo con diabetes mellitus tipo 2¹⁰.

^aConsiderar otros fármacos orales si existe intolerancia o contraindicación. ^bGlitazonas autorizadas en monoterapia si hay intolerancia a la metformina.

Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD), en el que se introducen diversas modificaciones, una de las cuales es no demorar el inicio del tratamiento farmacológico e iniciarlo ya en el momento del diagnóstico, sin renunciar a los más que demostrados beneficios de un adecuado programa de dieta y ejercicio en el control glucémico del paciente diabético (fig. 3)¹⁹⁻²¹. Asimismo, en este consenso ADA/EASD no se diferencia al paciente con DM2 según su peso, y ya de entrada se recomiendan que todos, salvo contraindicación, utilicen metformina como fármaco dirigido a disminuir la resistencia a la insulina.

Con todo, en la mayoría de los pacientes se necesitará una terapia combinada para conseguir el adecuado control glucémico (fig. 4)¹⁶⁻¹⁸. En algunos casos, por su importante deterioro glucémico o la presencia de signos clínicos de insulinopenia, como la pérdida de peso y/o cetosis, será necesario iniciar el tratamiento con insulina (figs. 2-4).

A continuación destacaremos los aspectos más relevantes de los distintos antidiabéticos orales actualmente comercializados en nuestro medio (tabla 2)¹⁶⁻¹⁸.

Biguanidas

El único fármaco de este grupo comercializado en nuestro medio es la metformina. Su mecanismo de acción se centra en la resistencia a la insulina en el hígado, lo que disminuye la neoglucogénesis hepática. Es el antidiabético oral de primera elección, especialmente en pacientes obesos. Sin embargo, de acuerdo con el último consenso de la ADA/EASD, se debería indicar independientemente del peso. Las únicas limitaciones para su uso serían la insuficiencia renal, la hepatopatía crónica o las situaciones con riesgo de hipoxemia por el mayor riesgo de acidosis láctica (insuficiencia cardiaca grave, insuficiencia respiratoria, etc.). La metformina proporciona una estabilización del peso en pacientes obesos y un descenso de la mortalidad car-

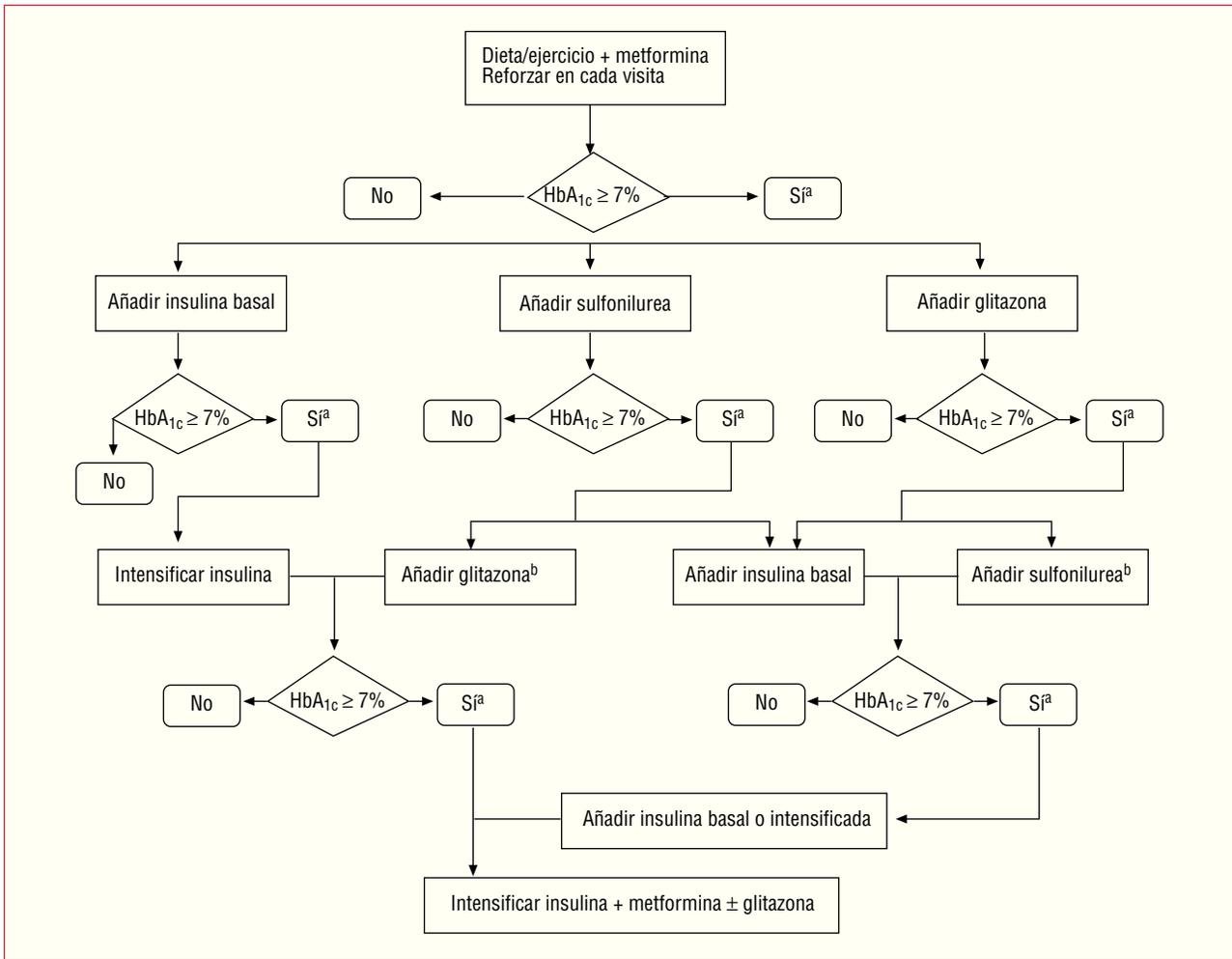


Fig. 3. Algoritmo terapéutico de la diabetes mellitus tipo 2.

^aHbA_{1c} cada 3 meses hasta < 7% y luego al menos cada 6 meses. ^bAunque pueden utilizarse 3 agentes, es preferible iniciar e intensificar la terapia con insulina por su efectividad y coste. No indica el objetivo de HbA_{1c} conseguido y no hay nuevos tratamientos necesarios. Modificada del documento de consenso de la American Diabetes Association y la European Association for the Study of Diabetes.

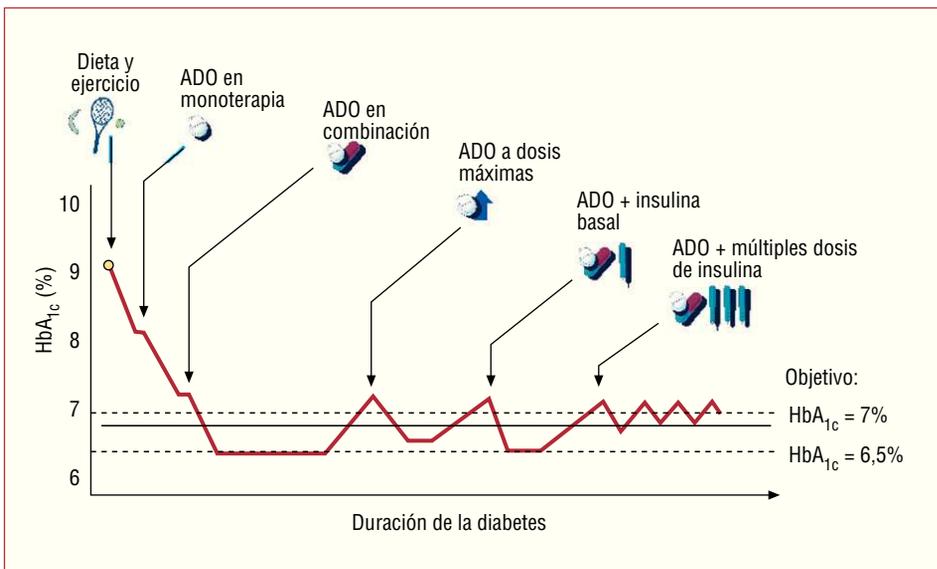


Fig. 4. Tratamiento escalonado e intensificado en el control glucémico del paciente con diabetes mellitus tipo 2. ADO: antidiabéticos orales. Determinar la HbA_{1c} cada 3 meses hasta < 7%/≤ 6,5%, y luego al menos cada 6 meses. El tratamiento debe intensificarse en caso de un incremento de más del 1% sobre el objetivo de la HbA_{1c}.

TABLA 2. Características principales de los distintos grupos de antidiabéticos orales

	Descenso medio de HbA _{1c} (%)	Limitaciones	Principal indicación
Biguanidas	1,0-1,5	Molestias gastrointestinales Insuficiencia renal Insuficiencia hepática Insuficiencia cardiorrespiratoria	Hiperglucemia basal Resistencia a la insulina
Glitazonas	1,0-1,5	Ganancia de peso Insuficiencia hepática Insuficiencia cardiorrespiratoria	Hiperglucemia basal Resistencia a la insulina
Insulina	1,0-2,0	Ganancia de peso Hipoglucemia	Déficit de insulina Hiperglucemia posprandial (insulina rápida y análogos rápidos) Hiperglucemia basal (insulina NPH y análogos de larga acción)
Sulfonilureas	1,0-1,5	Ganancia de peso Hipoglucemia Insuficiencia renal	Déficit de insulina Hiperglucemia posprandial (de corta acción) Hiperglucemia basal (de larga acción)
Glinidas	0,5-1,5	Ganancia de peso Hipoglucemia Insuficiencia hepática	Hiperglucemia posprandial Déficit de insulina
Inhibidores alfa-glucosidasas	0,5-1,0	Molestias gastrointestinales Insuficiencia hepática	Hiperglucemia posprandial Resistencia a la insulina

diovascular en este grupo de población⁹. No produce hipoglucemias, y sus efectos adversos más importante son las molestias gastrointestinales. Para mejorar su tolerancia se debe iniciar en bajas dosis (medio comprimido dos veces al día, preferentemente después de las comidas principales), para aumentar, transcurridas 3-4 semanas, a un comprimido dos veces al día.

Glitazonas

En este grupo se incluyen la pioglitazona y la rosiglitazona. Su mecanismo de acción se centra en la resistencia a la insulina, tanto en el hígado como en el músculo y el tejido graso²². No obstante, su acción no se limita al descenso de la hiperglucemia, sino que también reduce la HTA, la microalbuminuria y algunas alteraciones lipídicas y de la coagulación asociadas con la diabetes mellitus. En estudios recientes realizados en estadios prediabéticos (DREAM) y en pacientes con DM2 sin tratamiento farmacológico previo (ADOPT) se demuestra que la rosiglitazona retrasa el declive de la función beta que se observó en el estudio UKPDS con sulfonilureas e insulina^{1,2,8,23,24}. Se considera, así, como un fármaco fundamental en el control glucémico del paciente con DM2, y es de primera elección cuando la metformina esté contraindicada o no se tolere^{10-14,21}. Las glitazonas no producen hipoglucemia y su principal efecto adverso es el aumento de peso, posiblemente condicionado por la retención hídrica; por esta razón, están contraindicadas en la insuficiencia cardíaca y deben pautarse con especial precaución. En trabajos re-

cientes se generan dudas en cuanto a su seguridad cardiovascular²⁵; no obstante, se dispone de un ensayo clínico destinado a responder a estas dudas (The Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes [RECORD]), el análisis interino a 3,5 años de seguimiento no parece confirmar este mayor riesgo de rosiglitazona, con las limitaciones que conlleva efectuar un análisis a mitad de un estudio diseñado para un seguimiento de 8 años²⁶. Asimismo, están contraindicadas en la insuficiencia hepática, si bien los últimos datos indican que la toxicidad hepática no justifica la realización de un seguimiento especial de las transaminasas, como se indicó al inicio. Como ventaja añadida, la rosiglitazona está actualmente comercializada en nuestro medio asociada a metformina y glimepirida, lo que va en beneficio de un mejor cumplimiento en aquellos casos en que sea necesaria la asociación de antidiabéticos orales.

Sulfonilureas

Consideradas de primera elección en el paciente con DM2 y normopeso, quedan desplazadas a una segunda línea en el último consenso de la ADA/EASD. Su mecanismo de acción es la estimulación de la secreción beta del páncreas, lo que posiblemente condicione un más rápido deterioro de esta función. Su principal riesgo es la hipoglucemia, especialmente grave en las de semivida larga; asimismo, se asocian a un aumento de peso. Su principal contraindicación es la insuficiencia renal y hepática.

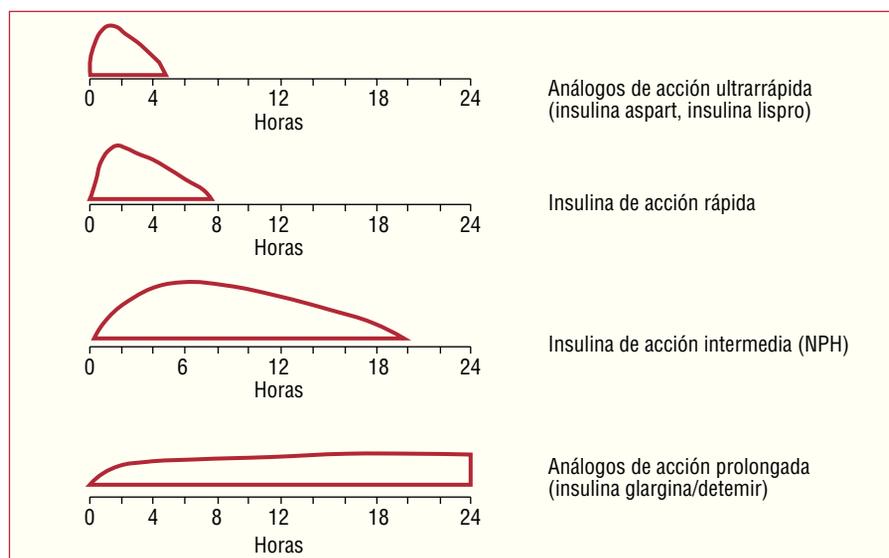


Fig. 5. Perfil farmacocinético de las insulinas actualmente comercializadas en nuestro medio. El perfil farmacocinético de las mezclas fijas de insulina se obtiene de la superposición de la insulina rápida o ultrarrápida correspondiente y la insulina NPH.

Glinidas

A este grupo pertenecen la repaglinida y la nateglinida, incluidas en el grupo de los fármacos que estimulan la secreción de insulina por parte de la célula beta del páncreas. Se caracterizan por su especial perfil de acción rápida, que las hace preferibles a las sulfonilureas, ya que controlan de una manera más adecuada la hiperglucemia posprandial. Como en el caso de las sulfonilureas, su principal riesgo serán las hipoglucemias y el aumento de peso.

Inhibidores de las alfa-glucosidasas

A este grupo pertenecen la acarbosa y el miglitol, cuyo mecanismo de acción es la inhibición de forma competitiva y reversible de las alfa-glucosidasas intestinales, que retrasa la absorción de los hidratos de carbono y disminuye el pico glucémico posprandial. No producen hipoglucemia; sin embargo, son menos potentes a la hora de disminuir la HbA_{1c}. Su principal limitación es la intolerancia digestiva y causan una importante flatulencia.

TRATAMIENTO CON INSULINA

Como ya se ha señalado con anterioridad, el declive progresivo de la función beta hace necesaria la insulinización del paciente con DM2 en las fases avanzadas de su evolución (figs. 1 y 4). El tratamiento con insulina debe iniciarse cuando, a pesar del tratamiento combinado con antidiabéticos orales, no se consiga el objetivo de HbA_{1c} deseable. En la figura 5 se reproduce el perfil farmacocinético de las distintas insulinas disponibles en la actualidad en nuestro medio. Hay múlti-

ples pautas de combinación de insulinas, prácticamente tantas como tratados y revisiones sobre el tema se consulten. Sin embargo, basándonos en los últimos consensos de la International Diabetes Federation (IDF) y en el ya citado conjunto de la ADA/EASD, se puede resumir en tres posibles opciones que se comentan a continuación^{12,19,20}.

Insulina basal más antidiabéticos orales

Ésta es la mejor manera de iniciar la insulinización de un enfermo con DM2, dado que sólo se administra una inyección de insulina, preferiblemente con el suplemento de la noche^{27,28}. De manera tradicional, en esta pauta se utilizaba insulina NPH, pero en la actualidad se prefieren los análogos de acción larga (glargina y detemir), dado su perfil sin picos, su mayor semivida, su menor número de hipoglucemias y, en el caso de detemir, su menor aumento de peso. La insulinización se iniciará con 0,2 U/kg/día, y ajustaremos la dosis sobre la base de la glucemia anterior al desayuno, de modo que se irá incrementando la dosis de 2 en 2 U cada 3 días, hasta alcanzar glucemias mantenidas de 70-130 mg/dl sin hipoglucemias nocturnas. Siempre que no haya contraindicación, se mantendrán los fármacos destinados a mejorar la sensibilidad a la insulina, preferiblemente metformina, y si es necesario, se pueden asociar secretagogos (sulfonilureas, glinidas).

Insulina en dos dosis

Cuando no se consigan los objetivos con la pauta anterior, o bien los requerimientos de insulina superen las 30 U/día, es preferible administrar la insulina en 2 dosis que, salvo en edades especialmente avanzadas,

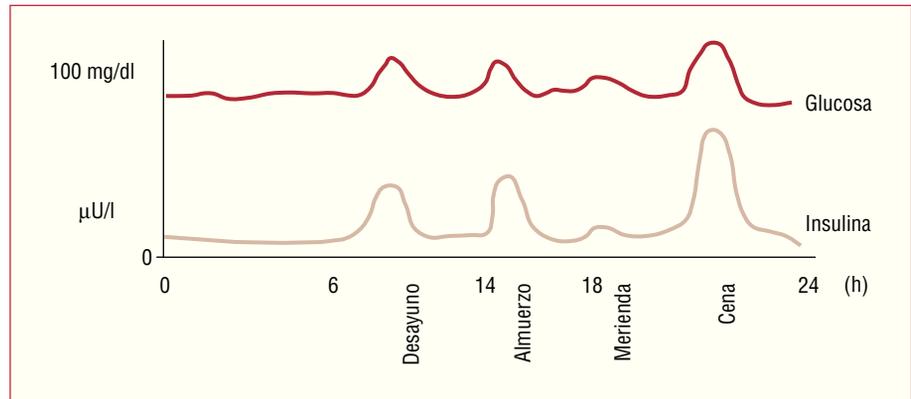


Fig. 6. Secreción fisiológica de insulina en respuesta a los picos glucémicos postingesta.

siempre será preferible utilizar en mezclas fijas de insulina (Mixtard 30[®], Novomix 30[®], Humalog mix 25[®]). En este caso, los requerimientos de insulina serán de 0,4-0,5 U/kg/día, repartidos en un 60% en el desayuno y un 40% en la cena, y como en el caso anterior, se mantendrán, salvo contraindicación, los fármacos que mejoran la sensibilidad a la insulina, especialmente la metformina. En aquellos casos en que haya unos requerimientos de insulina muy elevados puede ser necesario añadir una dosis de insulina rápida en la comida o incluso utilizar 3 dosis de mezcla fija de insulina antes del desayuno, la comida y la cena. Siempre que se utilicen análogos de acción ultrarrápida (aspart, lispro) es importante no dejar pasar tiempo entre la administración de insulina y la ingesta de alimentos²⁹.

Terapia basal-bolo

Ésta será la pauta de insulinización que se debe utilizar siempre en la DM1. En la DM2 se empleará cuando no se consiga el objetivo con las pautas previas o se desee una pauta de insulina más flexible. En este caso se intenta reproducir el perfil de secreción fisiológica de insulina (fig. 6). La secreción fisiológica de insulina en individuos no diabéticos responde a una secreción basal de insulina más o menos constante que tiene por función mantener la normogluceemia en períodos interprandiales y durante el ayuno. A esta secreción basal se añade una secreción prandial o en bolo en respuesta a la ingesta y el consiguiente incremento de glucosa. Por

tanto, con la pauta basal-bolo se administra una insulina basal (glargina o detemir) y luego una insulina de acción ultrarrápida para las comidas (aspart o lispro). En este caso, la insulinización se realiza calculando 0,7 U/kg/día en el caso de la DM1 y 0,5 U/kg/día en el caso de la DM2. La dosis calculada se repartirá en un 50% para la insulina basal y el otro 50% para la insulina prandial, que se distribuirá en el desayuno, la comida y la cena. La introducción de los nuevos análogos de acción larga, glargina y detemir, con una menor incidencia de hipoglucemias, ha facilitado la insulinización de los pacientes diabéticos con esta pauta de insulina.

Durante el año 2007, está previsto comercializar la insulina inhalada en nuestro medio. Su desarrollo responde a la necesidad de una nueva vía de administración de insulina que obvie el pinchazo subcutáneo. Su presentación permitirá la administración por vía respiratoria, que consigue unos picos farmacocinéticos similares a los producidos por los análogos de acción ultrarrápida, de manera que su administración será similar a la de una insulina prandial.

Insulinización en el enfermo hospitalizado

Un aspecto de creciente actualidad es el control glucémico del enfermo diabético hospitalizado. Varios son los estudios que avalan un control glucémico lo más próximo posible a la normalidad (tabla 3)³⁰⁻³⁸. Es especialmente importante el adecuado control glucémico del paciente en la fase aguda de un evento isquémico coronario; varios son los estudios que lo avalan,

TABLA 3. Objetivos glucémicos recomendados en el paciente hospitalizado

	ADA	ACE
Unidad de cuidados intensivos	Tan cercano a 110 mg/dl como sea posible Siempre < 180 mg/dl	< 110 mg/dl
Salas convencionales de hospitalización	Tan cercano a 90-130 mg/dl como sea posible Posprandiales < 180 mg/dl	Preprandiales < 110 mg/dl Posprandiales < 180 mg/dl

ACE: American College of Endocrinology; ADA: American Diabetes Association. Para convertir las cifras de glucemia a mmol/l, multiplicar por 0,05551.

y los que no son concluyentes tienen una glucemia de partida suficientemente baja o no presentan diferencias de control glucémico entre los grupos de tratamiento³⁶. Actualmente se acepta que el paciente con un evento isquémico agudo debe tener un estricto control glucémico, con la administración de una infusión intravenosa continua de insulina si fuera necesario³⁸. Una vez el enfermo diabético inicia la ingesta y/o pasa a una sala convencional, la pauta de insulina que permitirá un mejor control glucémico en el paciente hospitalizado será la insulinización, de acuerdo con un protocolo de insulina basal más bolo en las comidas; esta pauta facilitará la flexibilidad necesaria en el medio hospitalario para la realización de exploraciones complementarias, los horarios variables y/o la necesidad de ayuno³⁸.

CONCLUSIONES

El tratamiento de la DM2 se debe considerar siempre de manera intensificada y sin demora, ya que ésta es la única pauta que ha demostrado disminuir la morbilidad y la mortalidad (figs. 3 y 4). En las fases iniciales será suficiente con administrar antidiabéticos orales dirigidos siempre a disminuir la resistencia a la insulina (metformina y/o glitazona), para añadir con posterioridad, si se precisa, un fármaco secretagogo (sulfonilurea, glinida). Más adelante, será necesario iniciar la administración de insulina para cubrir el déficit de función beta, utilizando inicialmente una pauta de insulina basal junto con antidiabéticos orales. En estadios avanzados de la enfermedad se deberá recurrir a pautas intensificadas con múltiples dosis de insulina, de manera similar a como se procede en DM1 ya desde el diagnóstico. Por tanto, en el paciente con DM1 desde el diagnóstico y en el enfermo con DM2 que precisa una pauta intensificada de insulina se utilizarán, como pauta de insulinización, la pauta basal-bolo, basada en una insulina basal (glargina o detemir) junto con una insulina prandial, preferentemente de acción ultrarrápida (aspart o lispro). En cuanto al paciente diabético hospitalizado en unidades de cardiología, es importante insistir en el estricto control glucémico durante la fase aguda de un evento isquémico. Diversos estudios avalan la necesidad de realizar un control glucémico estricto, incluso con la utilización de perfusiones intravenosas de insulina, si procede.

BIBLIOGRAFÍA

1. UKPDS Group. Overview of six years' therapy of type 2 diabetes: a progressive disease (UKPDS 16). *Diabetes*. 1995;44:1249-58.
2. Holman RR. Analysis of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Res Clin Prac*. 1998;40:S21-5.
3. Chiu KC, Lee NP, Cohan P, Chuang LM. Beta cell function declines with age in glucose tolerant Caucasians. *Clin Endocrinol*. 2000;53:569-75.

4. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and β -cell dysfunction. *Eur J Clin Invest*. 2002;32:14-23.
5. Kaiser N, Leibowitz G, Neshor R. Glucotoxicity and beta-cell failure in type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003;16:5-22.
6. Stumvoll M, Goldstein B, Van Haelten T. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005;365:1333-46.
7. 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;329:977-86.
8. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-52.
9. UK Prospective Diabetes Study Group. Effects of Intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998; 352:854-65.
10. Grupo para el Estudio de la Diabetes en Atención Primaria (Gedaps), Sociedad Española de Cardiología (SEC), Sociedad Española de Diabetes (SED), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Documento 2005 de consenso entre varias sociedades científicas sobre pautas de manejo del paciente diabético tipo 2 en España. *Av Diabetol*. 2005;21:20-33.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:S4-41.
12. Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation; 2005. Disponible en: www.idf.org.
13. The American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for the Management of Diabetes Mellitus: The AACE System of Intensive Diabetes Self-Management—2002. *Update Endocrine Pract*. 2002;8:S40-82.
14. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007;28:88-136.
15. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen G, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383-93.
16. Nathan DM. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2002;347:1342-9.
17. Deeg MA. Basic approach to managing hyperglycemia for the non endocrinologist. *Am J Cardiol*. 2005;96:37E-40E.
18. Izucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. scientific review. *JAMA*. 2002;287:360-72.
19. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1963-72.
20. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2006;49:1711-21.
21. Nathan DM. Thiazolidinediones for initial treatment of type 2 diabetes? *N Engl J Med*. 2006;355:2477-80.
22. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med*. 2004;351: 1106-18.
23. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Colman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformine, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355:2427-43.
24. DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone

- on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368:1096-105.
25. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356:2457-71.
 26. Home PD, Phil D, Pocock ST, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes: an interim analysis. *N Engl J Med*. 2007;357:1-11
 27. Yki-Jarvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:758-67.
 28. Goudswaard A, Furlong Nj, Rutten G, Stolk R, Valk G. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004: CD003418.
 29. Hirsch UK. Insulin analogues. *N Engl J Med*. 2005;352:174-83.
 30. Van der Berghe G, Wounters P, Weekers F, Verwaest C, Bruy-ninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345:1359-67.
 31. Van der Bergue G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest*. 2004;114:1187-95.
 32. Unpierrez GE, Isaas SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:978-82.
 33. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg*. 1999;67:352-60.
 34. Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, Bookin S, Kanhere V, Atarr A. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann Thorac Surg*. 1997;63:356-61.
 35. Malmberg K, Norhammar A, Weidel H, Rydén L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in Conventionally Treated Patients with Diabetes Mellitus and acute myocardial infarction. Long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation*. 1999;99:2626-32.
 36. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al. Intensive metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*. 2005;26:650-61.
 37. Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED, Clark NG, Clement S, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract*. 2004;10:77-82.
 38. Inzucchi SE. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med*. 2006;355:1903-11.