

# Tratamiento de la diabetes mellitus: objetivos generales y manejo en la práctica clínica

Rafael Simó y Cristina Hernández

Sección de Endocrinología. Hospital General Vall d'Hebron. Barcelona.

La diabetes mellitus se asocia a un importante incremento de acontecimientos cardiovasculares. La estrategia terapéutica de la diabetes debe fundamentarse en el conocimiento de su fisiopatología. Así, la administración de insulina es esencial en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1, ya que en estos pacientes existe un importante déficit en la secreción de insulina. Sin embargo, el tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2 es más complejo porque existe un déficit tanto de la secreción como en la acción de la insulina. Por tanto, la selección del tratamiento dependerá del estadio de la enfermedad y las características individuales del paciente. En este artículo se exponen los objetivos generales del tratamiento y se revisa el manejo terapéutico de la diabetes mellitus tipo 2.

**Palabras clave:** *Tratamiento de la diabetes. Antidiabéticos orales. Insulina.*

## Treatment of Diabetes Mellitus: General Goals, and Clinical Practice Management

Diabetes mellitus is associated with a marked increased of cardiovascular events. The treatment strategy of diabetes has to be based on the knowledge of its pathophysiology. Thus, insulin is essential for treatment of type 1 diabetic patients because there is a defect in insulin secretion. However, treatment of type 2 diabetic patients is more complex because a defect in both insulin secretion and insulin action exists. Therefore, the treatment selection will depend on the stage of the disease and the individual characteristics of the patient. This article examines the general goals of the treatment and reviews the management of type 2 diabetes.

**Key words:** *Diabetes treatment. Oral drugs. Insulin.*

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas con mayor coste sociosanitario y se asocia a un incremento de 3-4 veces en la morbimortalidad cardiovascular. De hecho, la cardiopatía isquémica constituye la principal causa de muerte en los pacientes diabéticos<sup>1,2</sup>. En este artículo se hace especial hincapié en el manejo terapéutico de la diabetes tipo 2, que es la más prevalente y, en consecuencia, la que ocasionará, en cifras absolutas, una mayor morbimortalidad cardiovascular.

El tratamiento de la diabetes debe fundamentarse en el conocimiento de su fisiopatología. Así, en la diabe-

tes mellitus tipo 1 existe un déficit muy severo de secreción de insulina, y su único tratamiento, por el momento, es la administración de insulina o sus análogos. En cambio, la diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad mucho más compleja, donde en los estadios iniciales predomina la resistencia a la insulina, mientras que en fases más avanzadas, aunque persiste la resistencia insulínica, es más evidente el déficit de insulino-secreción. Por tanto, el enfoque terapéutico dependerá del estadio de la enfermedad y de las características del paciente.

## OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

Los objetivos generales del tratamiento de la diabetes son: evitar las descompensaciones agudas, prevenir o retrasar la aparición de las complicaciones tardías de la enfermedad, disminuir la mortalidad y mantener una buena calidad de vida. Por lo que se refiere a las complicaciones crónicas de la enfermedad, está claro que el buen control glucémico permite reducir la inciden-

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

Correspondencia: Dr. Rafael Simó.  
Sección de Endocrinología. Hospital General Vall d'Hebron.  
P.º Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.  
Correo electrónico: [rsimo@hg.vhebron.es](mailto:rsimo@hg.vhebron.es)

**TABLA 1. Objetivos terapéuticos para la prevención y el tratamiento de la enfermedad vascular en los pacientes diabéticos**

	Objetivo	Inicio o modificación del tratamiento farmacológico
<i>Perfil glucémico</i>		
Glucemia preprandial (mg/dl)*	80-120	< 80/> 140
Glucemia posprandial (mg/dl)*	80-140	> 140
Glucemia al acostarse (mg/dl)*	100-140	< 100/> 160
HbA <sub>1c</sub> (%)	< 7	> 8
<i>Perfil lipídico</i>		
cLDL (mg/dl)	≤ 100	> 100**/> 130
cHDL (mg/dl)	> 45 (V) > 55 (M)	
Triglicéridos (mg/dl)	< 200	> 200-400***
Presión arterial	< 130/85 mmHg	> 140/90 mmHg

\*Sangre capilar; \*\*si enfermedad cardiovascular (ECV) previa y también en pacientes diabéticos sin ECV previa, pero que tienen algún otro factor de riesgo (cHDL bajo, tabaquismo, hipertensión arterial, historia familiar de ECV o microalbuminuria o proteinuria); \*\*\*en función del juicio clínico. V: varones; M: mujeres. Estos objetivos son los recomendados por la Sociedad Americana de Diabetes<sup>5</sup>, y son similares a los elaborados por las Sociedades Europea y Española<sup>7</sup> de Diabetes.

cia de las complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía)<sup>3,4</sup>, mientras que el buen control de la glucemia *per se* no parece ser tan determinante para prevenir las complicaciones macrovasculares (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica)<sup>4</sup> y, en este sentido, el tratamiento de la hiperglucemia debería contemplarse como parte de un abordaje integral del conjunto de factores de riesgo que presentan estos pacientes (hipertensión arterial [HTA], dislipemia, tabaquismo). Así, un tratamiento encaminado a obtener un control glucémico óptimo pero que descuide el resto de factores de riesgo cardiovascular será muy poco racional. De hecho, seguramente será más beneficioso para el paciente diabético obtener mejoría de todos los factores de riesgo cardiovascular, aunque no se alcancen los objetivos de forma estricta en ninguno de ellos. En la tabla 1 se especifican los objetivos terapéuticos<sup>5-7</sup>. La hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) es el mejor índice de control de la diabetes, ya que informa sobre el grado de control glucémico de los últimos dos a tres meses y debería permanecer por debajo del 7%. Sin embargo, en los pacientes ancianos o con una esperanza de vida muy limitada no es necesario alcanzar este objetivo terapéutico puesto que puede comportar un elevado riesgo de hipoglucemias graves. Por lo que se refiere a los objetivos a alcanzar en el perfil lipídico y de presión arterial, hay que tener en cuenta que la cardiopatía isquémica es la principal causa de mortalidad en los pacientes diabéticos<sup>1,2</sup>, y se ha demostrado que el riesgo cardiovascular de un paciente diabético es similar al de un paciente no diabético que ya presenta cardiopatía isquémica<sup>8</sup>. Por tanto, los objetivos requeridos en la

población diabética son muy estrictos y equiparables a los que se exige en los pacientes con enfermedad coronaria establecida.

## PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO

La dieta y el ejercicio serán parte fundamental del tratamiento de la diabetes. Las recomendaciones dietéticas deberán adaptarse a cada individuo para conseguir los objetivos generales del tratamiento. En este sentido hay que considerar que la obesidad es muy frecuente en los diabéticos tipo 2 y, por tanto, uno de los principales objetivos será la reducción ponderal. El contenido calórico de la dieta deberá ajustarse en cada individuo en función de su índice de masa corporal y de la actividad física que desempeñe habitualmente. En cuanto a la proporción de nutrientes de la dieta, se recomienda que las proteínas constituyan el 10-20% del total de las calorías ingeridas, y las grasas menos del 30%, con menos del 10% de grasas saturadas. En cuanto a los hidratos de carbono, debe darse más importancia a la cantidad total ingerida que a la procedencia de los mismos, pero deberían evitarse los hidratos de carbono de absorción rápida<sup>9</sup>.

El ejercicio físico, además de constituir un pilar fundamental en el tratamiento de los pacientes diabéticos, contribuye a prevenir el desarrollo de diabetes durante la vida adulta<sup>10-14</sup>. En los pacientes con una diabetes tipo 2 el ejercicio moderado y regular (30 min/día) es muy beneficioso, puesto que disminuye la glucemia al aumentar la sensibilidad a la insulina, mejora el perfil lipídico, reduce la presión arterial, contribuye a la reducción ponderal y mejora el estado cardiovascular (disminución de la frecuencia cardíaca en reposo, aumento del volumen sistólico y disminución del trabajo cardíaco). Además, proporciona una mejor sensación de bienestar y calidad de vida. El principal inconveniente del ejercicio en los pacientes diabéticos es la hipoglucemia, que puede ocurrir varias horas después y debe condicionar el ajuste de la pauta terapéutica. Además, en los pacientes con diabetes tipo 1 con mal control metabólico, y en especial tras un ejercicio anaeróbico, puede producirse una descompensación hiperglucémica o incluso cetosis. Al margen de las alteraciones en el metabolismo de la glucosa, el ejercicio físico puede comportar otros riesgos que se detallan en la tabla 2. Por tanto, el programa de ejercicio debe planificarse de forma individual en función de la capacidad física del paciente y de los riesgos potenciales<sup>15</sup>.

La educación diabetológica que recibe el paciente por parte de personal sanitario cualificado es esencial para conseguir los objetivos terapéuticos. Así, por ejemplo, el autoanálisis de la glucemia capilar permite descubrir en qué momento del día existe peor control glucémico, o bien identificar hipoglucemias inadvertidas y, por consiguiente, es fundamental para realizar las modificaciones terapéuticas oportunas.

**TABLA 2. Riesgos que comporta el ejercicio físico en pacientes con diabetes**

---

1. Hipoglucemia, si el paciente es tratado con insulina o hipoglucemiantes orales
Inducida por el ejercicio
De inicio tardío tras el ejercicio (6-15 h después)
2. Hiperglucemia después de un ejercicio agotador
3. Hiperglucemia y cetosis en pacientes con déficit de insulina
4. Desencadenamiento o exacerbación de enfermedades cardiovasculares
Cardiopatía isquémica
Arritmia
Muerte súbita
5. Empeoramiento de las complicaciones tardías de la diabetes
Retinopatía proliferativa
Hemorragia vítrea
Desprendimiento de retina
Nefropatía
Aumento de la proteinuria
Neuropatía periférica
Lesiones de tejidos blandos y articulaciones
Neuropatía del sistema nervioso autónomo
Disminución de la respuesta cardiovascular al ejercicio
Disminución de la capacidad aerobia máxima
Deterioro de la respuesta a la deshidratación
Hipotensión postural

---

Además, el paciente que sabe modificarse la pauta de tratamiento en función de los autocontroles de glucemia capilar y ha recibido consejos para afrontar diversas situaciones, tales como una hipoglucemia o una descompensación hiperglucémico-cetósica, requerirá menos ingresos hospitalarios y presentará una mejor calidad de vida.

## TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2. PRINCIPIOS GENERALES Y ABORDAJE TERAPÉUTICO

La dieta –generalmente hipocalórica por la frecuencia de obesidad asociada– y un programa de ejercicio regular serán los pilares fundamentales del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Cuando no se logra un control metabólico aceptable, ya sea porque el paciente no se adapta al cambio de estilo de vida, o bien porque, a pesar de cumplir la dieta y realizar ejercicio de forma regular, no se alcanzan los objetivos terapéuticos, debe iniciarse el tratamiento farmacológico. En la figura 1 se representa un esquema del abordaje terapéutico de la diabetes mellitus tipo 2.

### Tratamiento farmacológico

#### *Sulfonilureas*

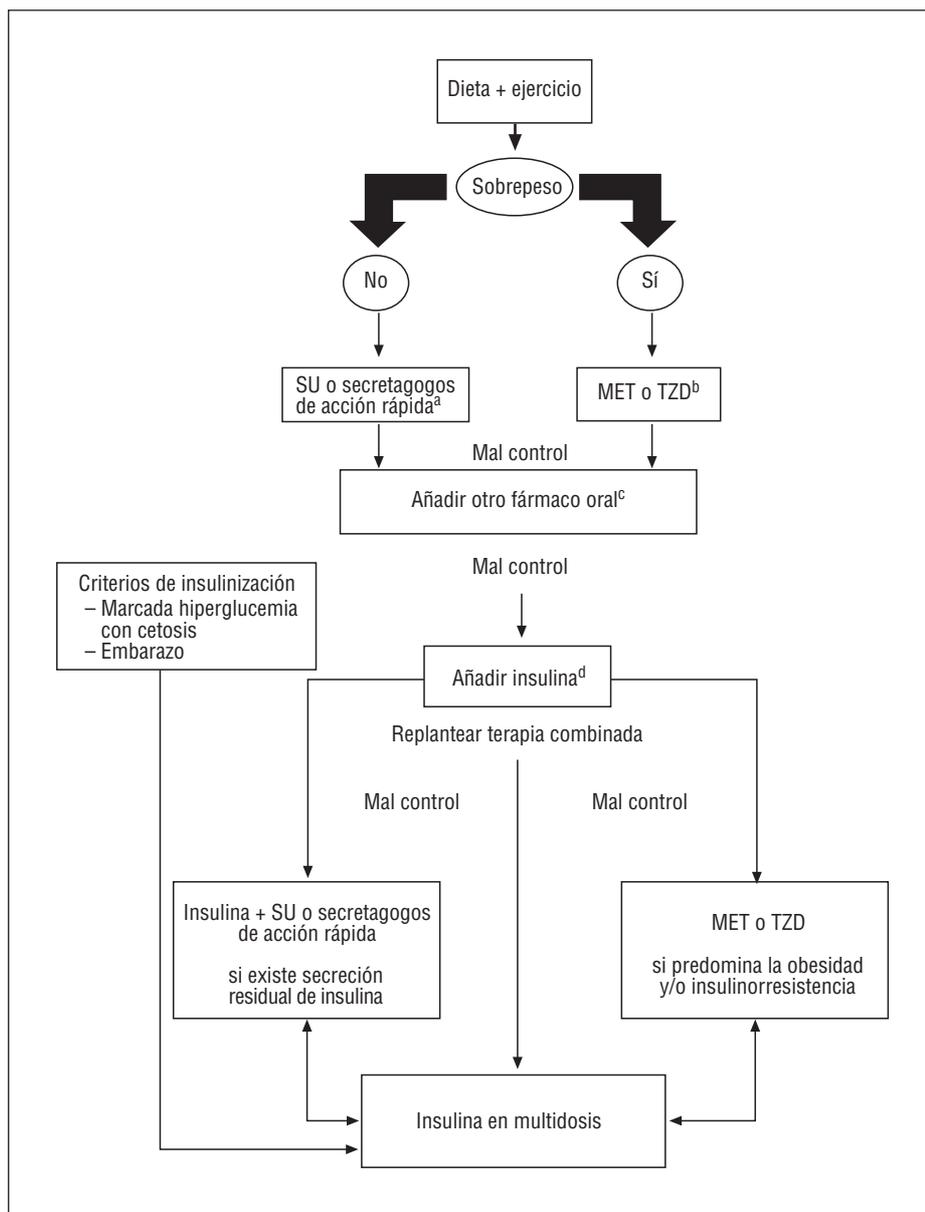
A mediados de los años cincuenta se desarrollaron las primeras sulfonilureas (SU) para uso comercial

(carbutamida y tolbutamida), y a mediados de los sesenta ya existían cuatro SU en el mercado (tolbutamida, acetohexamida, tolazamida y clorpropamida), que actualmente se conocen como SU de primera generación. A finales de los años sesenta se introdujeron las SU de segunda generación (glibenclamida, glipicida, gliquidona y gliclacida). En 1970 se publicaron los resultados del University Group Diabetes Program (UGDP)<sup>16</sup>, donde se concluía que la tolbutamida era ineficaz en el tratamiento de la diabetes y que aumentaba la mortalidad cardiovascular. Este estudio tuvo una gran repercusión no sólo en EE.UU., sino también en diversos países europeos, y como resultado se produjo una disminución considerable del empleo de las SU. Sin embargo, dado que los resultados del UGDP fueron objeto de numerosas críticas metodológicas<sup>17</sup>, y ante la evidencia de su efectividad clínica, en 1979 la Sociedad Americana de Diabetes decidió poner fin a las restricciones para el uso de las SU y desde 1984 existen en el mercado de EE.UU. Más recientemente se ha introducido una nueva SU de larga duración: el glimepiride<sup>18</sup>.

**Mecanismo de acción.** Las SU estimulan la segunda fase de secreción de insulina por parte de las células beta pancreáticas, es decir, la liberación de la insulina preformada<sup>19</sup>. Así pues, para que las SU puedan ejercer su acción es necesaria la presencia de una masa crítica de células beta con capacidad insulino-secretora. Por tanto, las SU no serán efectivas en pacientes pancreatectomizados o con diabetes mellitus tipo 1. Las SU ejercen su acción a través de unos receptores de alta afinidad situados en las células beta pancreáticas<sup>20</sup>. La unión a estos receptores inhibe la apertura de los canales de potasio ATP-sensibles y evita la salida de potasio de la célula, desencadenando la despolarización de la membrana celular. Como consecuencia se abren los canales del calcio, aumenta el contenido intracelular de calcio y su unión a la calmodulina que, en definitiva, produciría la contracción de microfilamentos y la exocitosis de los gránulos de insulina (fig. 2).

En el corazón y en todo el sistema cardiovascular también existen receptores de SU y canales de potasio ATP-sensibles que ejercen un importante papel cardioprotector contra la isquemia y su cierre por las SU podría contribuir a la isquemia<sup>21</sup>. Sin embargo, aunque este posible efecto nocivo parece evidente en estudios experimentales donde se administran SU a dosis elevadas de forma aguda<sup>22</sup>, no parece tener relevancia en la práctica clínica, tal como se ha demostrado en el estudio UKDPS<sup>4</sup>.

**Farmacología clínica.** Las SU difieren en su potencia, duración de acción, metabolismo, efectos indeseables y otras propiedades farmacológicas<sup>23</sup>. En la tabla 3 se resumen algunas de las principales características farmacológicas de las SU. Las de segunda generación son más potentes y presentan menor toxicidad que las

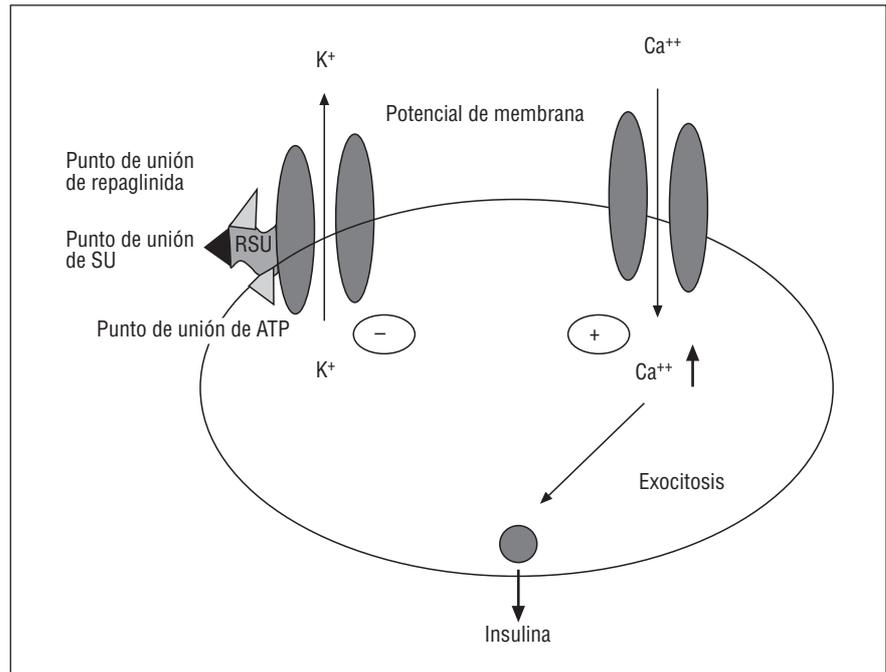


**Fig. 1.** Esquema del abordaje terapéutico propuesto para la diabetes mellitus tipo 2. <sup>a</sup>Los secretagogos de acción rápida son la repaglinida y la nateglinida; <sup>b</sup>de momento las tiazolidinadionas (TZD) aún no pueden prescribirse en monoterapia; <sup>c</sup>se realizará en función de las características del paciente. Así, por ejemplo, si predomina la hiperglucemia basal y el paciente estaba tratado con sulfonilureas (SU), puede añadirse metformina (MET); en cambio, si el paciente sigue tratamiento con MET y el mal control es a expensas de picos hiperglucémicos posprandiales, debería añadirse un secretagogo o un inhibidor de las alfa-glucosidasas; <sup>d</sup>se recomienda iniciar el tratamiento insulínico en monodosis nocturna.

de primera generación. Todas las SU se absorben rápidamente en el tracto digestivo, el pico plasmático se obtiene a las 2-4 h de su ingesta y se unen principalmente a la albúmina, desde donde pueden ser desplazadas por otros fármacos. El metabolismo es fundamentalmente hepático y sus metabolitos se eliminan por la orina y, en menor proporción, por la bilis. La gliquidona se elimina preferentemente por vía biliar, lo que permite utilizarla en caso de insuficiencia renal moderada (creatinina < 2 mg/dl).

*Efectos indeseables.* Las SU son generalmente fármacos bien tolerados. La hipoglucemia es el efecto adverso más frecuente y guarda relación directa con la potencia y duración de la acción del fármaco administrado<sup>24</sup>. Así, es más frecuente con la clorpropamida o glibenclamida que con la tolbuta-

mida. La hipoglucemia por SU es menos frecuente que con la insulina, pero a menudo es más prolongada y puede requerir tratamiento con infusión de glucosa intravenosa durante varios días. Son factores de riesgo para la hipoglucemia por SU la insuficiencia renal y hepática, la disminución de la ingesta y el uso de fármacos que potencian su acción<sup>24</sup> (p. ej., aspirina, inhibidores de la MAO, pirazolonas, fibratos). Todos estos factores se combinan en muchas ocasiones en los diabéticos de edad avanzada y, además, en estos pacientes los síntomas típicos de la hipoglucemia pueden estar ausentes y manifestarse sólo con sintomatología psiquiátrica o neurológica. Los otros efectos indeseables son muy poco frecuentes (< 5%), generalmente bien tolerados y reversibles<sup>25</sup> (tabla 4).



**Fig. 2.** Representación esquemática del mecanismo de acción de las sulfonilureas (SU). El receptor de las SU regula la apertura y cierre de los canales de K<sup>+</sup> y contiene unos puntos de unión específicos para ATP, SU y repaglinida.

**Indicaciones, selección del fármaco y contraindicaciones**

Las SU se consideran fármacos de primera elección para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 cuando no existe sobrepeso asociado, siempre que no se alcancen los objetivos terapéuticos mediante un programa individualizado de dieta y ejercicio. Las SU de segunda generación son las más utilizadas y no existe ninguna que supere claramente a las demás, por lo que quizás es más importante emplear el preparado con el

que el médico esté más familiarizado. La tolbutamida y el glimepiride se han recomendado en los ancianos por el menor riesgo de hipoglucemias graves. Se aconseja empezar el tratamiento con pequeñas dosis para evitar la hipoglucemia (generalmente medio comprimido) y aumentar a intervalos semanales hasta que se haya obtenido un buen control metabólico o se haya alcanzado la dosis máxima recomendada. Cuando se obtiene una respuesta adecuada debería revisarse la posibilidad de reducir las dosis y, en caso de precisar dosis bajas, es probable que se consiga también un

**TABLA 3. Características farmacológicas más importantes de las principales sulfonilureas**

Sulfonilurea	Vida media	Duración de la acción	Eliminación renal	Dosis diaria
Tolbutamida Rastinon®	6-12 h	6-12 h	100%	500-3.000 mg
Clorpropramida* Diabinese®	> 24 h	24-60 h	80%	125-500 mg
Glibenclamida Daonil® Euglucon-5® Norglicem-5®	3-5 h	16-24 h	50%	2,5-15 mg
Glicacida Diamicron®	6-12 h	12-24 h	70%	40-240 mg
Glipicida Diabinese® Minodiab®	1-5 h	12-24 h	70%	2,5-15 mg
Gliquidona Glurenor®	12-24 h	12-24 h	5%	15-90 mg
Glimepirida Amaryl® Roname®	10 h	16-24 h	50%	1-8 mg

\*No aconsejada por el riesgo elevado de efectos secundarios.

**TABLA 4. Principales efectos secundarios de las sulfonilureas**


---

Hipoglucemia
Alteraciones gastrointestinales: náuseas vómitos, sensación de plenitud gástrica, diarrea, alteración de las pruebas de función hepática y colestasis
Reacciones dermatológicas: erupción cutánea, prurito, eritema nodoso, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, fotosensibilidad
Alteraciones hematológicas*: anemia hemolítica, agranulocitosis, trombocitopenia, aplasia de la médula ósea
Efecto disulfiram- <i>like</i> **
Hiponatremia**

---

\*Ocurren de forma ocasional y, cuando se presentan, lo hacen dentro de las 6 primeras semanas del inicio del tratamiento; \*\*sólo con la clorpropamida. La hiponatremia puede ser grave y ocurre por aumento de la sensibilidad del túbulo renal a la hormona antidiurética (ADH). Estos efectos secundarios hacen que actualmente sea poco recomendable el uso de la clorpropamida.

buen control sólo con dieta. Si no se obtiene un buen control glucémico con la dosis máxima de la SU utilizada, puede intentarse un tratamiento combinado con metformina, o bien pasar a tratamiento insulínico.

Las SU están contraindicadas en pacientes alérgicos a las sulfonamidas y, por supuesto, en los diabéticos tipo 1 y en la diabetes pancreatopriva (p. ej., tras pancreatitis o pancreatectomía), ya que sólo son eficaces cuando existe cierta capacidad de secreción de insulina. Tampoco deben prescribirse durante el embarazo y la lactancia debido a su capacidad de atravesar la barrera placentaria y de secretarse por la leche materna. No es recomendable su uso en situaciones que supongan un estrés importante ya que, en estos casos, las SU no serán capaces de cubrir las necesidades de insulina requeridas. Así, en situaciones tales como el infarto agudo de miocardio (IAM), traumatismos graves o procesos infecciosos de cierta importancia, es preferible pasar a tratamiento insulínico y valorar el paso de nuevo a tratamiento con SU una vez superado el período de estrés. Tampoco deben utilizarse en el caso de una intervención quirúrgica mayor, pues, además de constituir una situación de estrés, existe la necesidad del ayuno y, por tanto, deberá pasarse a tratamiento insulínico y perfusión intravenosa de glucosa.

La presencia de hepatopatía es una contraindicación relativa. La mayoría de las SU son metabolizadas por el hígado en compuestos con escasa o nula actividad. Por tanto, cuando existe un deterioro de la función hepática, disminuye la inactivación de las SU, se prolonga su vida media y aumenta la acción hipoglucemiante. La hipoalbuminemia será un factor agravante ya que existirá mayor cantidad libre de SU. Si además el paciente consume alcohol, el riesgo de hipoglucemia será muy importante.

La insuficiencia renal resulta en una disminución de la eliminación de las SU y sus metabolitos, prolonga su acción y aumenta el riesgo de hipoglucemias. Por

consiguiente, no se recomienda su uso en los pacientes con esta enfermedad. Tal como se ha mencionado antes, la gliquidona, de preponderante eliminación biliar, podría ser una alternativa en caso de insuficiencia renal moderada siempre que se cumplan de forma estricta los objetivos terapéuticos; en caso contrario, debería pasarse de inmediato a tratamiento insulínico<sup>24-26</sup>.

#### *Otros fármacos secretagogos: repaglinida y nateglinida*

La repaglinida y la nateglinida son nuevos secretagogos que se caracterizan por tener una acción selectiva sobre la primera fase de la insulinosécración. Desde el punto de vista clínico, esto representa una acción más corta pero más intensa que la de las SU, lo que se traduce en una menor elevación de la glucosa posprandial y en una menor acción hipoglucemiante tardía; es decir, se evita el estímulo de la célula beta durante los períodos de ayuno<sup>27,28</sup>. Esto es especialmente importante para evitar las hipoglucemias nocturnas. Estos secretagogos de acción rápida, al igual que las SU, estarán indicados en la diabetes mellitus tipo 2 cuando no se cumplan los objetivos terapéuticos tras la dieta y ejercicio.

*Repaglinida.* La repaglinida (Novonorm®) es un derivado del ácido carbamoilmetilbenzoico (familia de las meglitinidas) cuyo mecanismo de acción es muy parecido al de las SU, pero difiere en el punto específico de unión al receptor de las SU<sup>29</sup> (fig. 2). Su acción liberadora de insulina comienza dentro de los primeros 30 min de su administración y su efecto desaparece en aproximadamente 4 h. Por tanto, debe tomarse unos 15-30 min antes de la ingesta y es fundamental coordinar su administración con el horario de las comidas. Este ajuste reduce la probabilidad de hipoglucemia cuando las comidas no se ingieren o se retrasan, un hecho que contrasta con el tratamiento convencional con SU<sup>30</sup>. La dosis es de 0,5-4 mg antes de cada comida y puede ajustarse según el tipo de ingesta efectuada. En general, es un fármaco bien tolerado y su eficacia clínica en monoterapia es similar al de las SU, y también se ha demostrado muy eficaz en combinación con la metformina<sup>31,32</sup>. Se metaboliza por el hígado y el 90% se excreta por la bilis en forma de metabolitos inactivos. No se ha descrito toxicidad hepática, pero puede elevar las transaminasas de forma transitoria. Por tanto, la dosis debería reducirse en los pacientes con enfermedad hepática clínicamente significativa. No está contraindicada en caso de insuficiencia renal leve o moderada, pero en caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 20-40 ml/min) se recomienda reducir la posología<sup>29,33</sup>.

*Nateglinida.* La nateglinida (Starlix®) es un derivado de la D-fenilalanina que produce una estimulación directa de la célula beta. Su acción se fundamenta en que, aunque en la primera fase de la insulinosécración

se pierde la respuesta a la glucosa, se mantiene la respuesta a ciertos aminoácidos como la fenilalanina. Posee una farmacocinética muy similar a la repaglinida, pero con un inicio de acción y desaparición aún más rápidos, lo que hace que el pico de secreción de insulina sea más temprano e intenso, pero desaparece antes. Por consiguiente, el tiempo de espera preprandial es menor, al igual que las posibles crisis hipoglucémicas tardías<sup>28</sup>. Aunque la experiencia es limitada, se ha demostrado que es eficaz a dosis entre 60-180 mg, antes de cada comida, y se obtiene una mejor eficacia dosis-respuesta con 120 mg<sup>34,35</sup>.

### Biguanidas

Los antecedentes históricos de las biguanidas se remontan a la Edad Media, cuando la leguminosa *Galega officinalis*, cuyo principio activo era la galegina o guanidina, se empleó para el tratamiento de la diabetes mellitus<sup>36</sup>. Sin embargo, no fue hasta 1918 cuando se redescubrió su utilidad como tratamiento hipoglucemiante<sup>37</sup>. Se identificaron tres derivados de la guanidina: monoguanidinas (galegina), diguanidinas (sintalina) y biguanidas, formadas por la unión de dos moléculas de guanidina y la eliminación de un radical amino. La sintalina se introdujo en Alemania en 1926 pero tuvo que abandonarse por sus efectos tóxicos. Entre 1957 y 1960 se introdujeron en el mercado las biguanidas (fenformina, buformina y metformina) y alcanzaron una gran popularidad<sup>38</sup>. Sin embargo, en 1976 estos fármacos fueron retirados en EE.UU. y en algunos países europeos (Alemania, países escandinavos) por su asociación a la acidosis láctica<sup>39-41</sup>. No obstante, tan sólo se habían comunicado casos de acidosis láctica con el uso de la fenformina y, por tanto, en la mayoría de los países europeos y en Canadá continuaron prescribiéndose de forma regular la metformina y la buformina. Cabe mencionar que la incidencia de acidosis láctica con el uso de metformina es de tres casos por 100.000 habitantes/año, cifra similar a la tasa de fallecimientos por hipoglucemia atribuidos a la glibenclamida<sup>42-44</sup>. Dada su eficacia y seguridad, la metformina (Dianben<sup>®</sup>) es actualmente la única biguanida recomendable para el uso terapéutico. Desde 1995 la metformina está de nuevo disponible en el mercado de EE.UU. y, de hecho, en la actualidad es uno de los fármacos más empleados en el tratamiento de la diabetes tipo 2<sup>42,45</sup>.

**Mecanismo de acción.** Las biguanidas, a diferencia de las SU, no estimulan la secreción de insulina por las células beta pancreáticas. Por tanto, de forma estricta no pueden considerarse agentes hipoglucemiantes ya que sólo disminuyen la glucemia en los pacientes diabéticos. Su principal mecanismo de acción reside en reducir la producción hepática de glucosa al disminuir tanto la gluconeogénesis como la glucogénesis<sup>42,46,47</sup>. También aumentan la captación de gluco-

sa por parte del músculo esquelético. Así, se ha demostrado que la metformina favorece la acción de la insulina en el tejido muscular a múltiples niveles: aumenta el número de receptores y la afinidad de la insulina por su receptor, facilita el transporte de glucosa a través de un aumento de la expresión o actividad del GLUT-4 y estimula el metabolismo no oxidativo de la glucosa, lo que se traduce en un aumento de los depósitos de glucógeno. Está claro que la metformina mejora la sensibilidad a la insulina y es un fármaco de primera elección cuando la resistencia a la insulina es el mecanismo predominante en la etiopatogenia de la diabetes.

Además de reducir los niveles de glucemia, las biguanidas ejercen otros efectos que resultan especialmente beneficiosos para los pacientes diabéticos. Así, se ha demostrado que reducen las concentraciones de triglicéridos en un 20-25% y el cLDL en un 5-10%; mientras que los niveles de cHDL no varían o se elevan discretamente<sup>42,46,48</sup>. Otros efectos comunicados son la mejoría de diversas variables hemorreológicas (disminución de la agregabilidad plaquetaria, aumento de la deformidad eritrocitaria, descenso de la viscosidad sanguínea) y un aumento la actividad fibrinolítica<sup>42</sup>. Por último, se ha demostrado que el tratamiento con metformina se acompaña de pérdida de peso, especialmente si se compara con los pacientes tratados con SU o insulina<sup>49</sup>.

**Farmacología clínica.** Las biguanidas se absorben rápidamente en el intestino delgado y sólo la fenformina se une a las proteínas plasmáticas y sufre, en parte, metabolización hepática. La buformina y la metformina no se unen a las proteínas plasmáticas y se eliminan por vía renal sin sufrir ninguna modificación. El pico plasmático de la metformina se produce a las 2-3 h de la ingesta, su vida media plasmática oscila entre 2 y 6 h y a las 12 h se habrá eliminado por orina el 90%. Puede administrarse dos o tres veces al día<sup>23,42</sup>.

**Efectos indeseables y contraindicaciones.** El efecto adverso más frecuente de las biguanidas son las alteraciones gastrointestinales, que ocurren hasta en un 30% de los casos. Estos efectos incluyen anorexia, náuseas, vómitos, malestar abdominal y sabor metálico, pero sin duda el más frecuente es la diarrea<sup>23,48,50</sup>. Los síntomas generalmente se manifiestan al iniciar el tratamiento y son transitorios. Se ha comunicado un trastorno en la absorción de la vitamina B<sub>12</sub> en los pacientes tratados durante períodos prolongados; no obstante, su repercusión clínica es escasa<sup>48</sup>. La acidosis láctica es el efecto adverso más temido de las biguanidas ya que es letal en el 30-50% de los casos<sup>38,42</sup>. Sin embargo, con el uso de la metformina este efecto es muy raro, y para que se produzca es necesario que exista una sobredosificación del fármaco y/o la coexistencia de una disminución en su eliminación, o bien situaciones que supongan un aumento en la producción de ácido láctico. Así, es mejor no recomendar metformina en caso de insuficiencia re-

nal (creatinina > 1,4 mg/dl), hepatopatía avanzada, insuficiencia respiratoria y/o cardíaca graves, alcoholismo y situaciones que supongan un estrés importante (IAM, traumatismos graves o procesos infecciosos de cierta importancia). También se considera prudente retirar su administración de forma transitoria en caso de inyección de un contraste radiológico por el riesgo de insuficiencia renal aguda. Aunque no existen estudios que demuestren capacidad teratogena ni que atravesase la placenta, no se recomienda su uso durante el embarazo ni en la lactancia. La edad no es un factor limitante siempre que se constate un aclaramiento de creatinina > 70 ml/min<sup>42,48</sup>.

*Selección del fármaco e indicaciones.* Tal como se ha mencionado, la única biguanida recomendable para uso clínico es la metformina. Es el fármaco de primera elección en los diabéticos tipo 2 con sobrepeso, ya que en estos casos generalmente predomina la insulinoresistencia sobre el déficit de insulosecreción<sup>6,51,52</sup>. Evidentemente, sólo se indicará si no se consiguen los objetivos terapéuticos tras efectuar dieta y un programa de ejercicio adecuados. Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas (500-850 mg) en una toma, coincidiendo con las comidas, e incrementarla de forma gradual a intervalos de 2 semanas hasta conseguir los objetivos o alcanzar una dosis máxima de 2.550 mg/día (3 comprimidos/día). De esta forma se minimizan los efectos secundarios, en especial la diarrea y otros problemas digestivos, que son la principal causa de abandonos del tratamiento. Aun así, un 5% de los pacientes no la toleran<sup>48,50</sup>.

La eficacia terapéutica de la metformina está fuera de toda duda y es comparable a la de las SU<sup>42,53</sup>. La metformina ofrece una serie de ventajas respecto a las SU como son la ausencia de hipoglucemias, la mejoría del perfil lipídico, la reducción de los niveles de insulínemia y, además, no se asocia a ganancia de peso. En el estudio UKDPS, la metformina fue la única medicación que se asoció a una reducción en la mortalidad en los pacientes diabéticos y que, además de disminuir las complicaciones microangiopáticas, también fue capaz de reducir significativamente el riesgo de IAM y de accidente cerebrovascular<sup>54</sup>. Si tras alcanzar la dosis máxima no se consiguen los objetivos terapéuticos, puede asociarse a SU o a secretagogos de acción rápida (repaglinida o nateglinida). Aunque esta asociación ha demostrado ser muy eficaz<sup>42,53,55,56</sup>, debido al carácter progresivo de la diabetes, con el paso del tiempo irá empeorando la capacidad de secreción de la célula beta y muchos pacientes requerirán insulina. En estos casos, y siempre que exista cierta capacidad de secreción de insulina, es preferible mantener la terapia combinada con fármacos orales y añadir insulina en una dosis nocturna administrada antes de dormir (*bed-time*). Otra opción sería suspender el tratamiento con secretagogos y seguir el tratamiento con metformina e insulina<sup>57</sup>.

## Tiazolidinadionas

Se trata de un grupo de fármacos de reciente aparición que fundamentan su acción en aumentar la sensibilidad a la insulina. En 1982 se descubrió el primer fármaco de este grupo, la ciglitazona, pero no se introdujo en el mercado por sus elevada toxicidad. A partir de mediados de los años noventa se desarrollaron derivados con un mejor perfil de seguridad: la troglitazona, la pioglitazona y la rosiglitazona<sup>58</sup>. Sin embargo, la troglitazona se ha retirado por su hepatotoxicidad<sup>59</sup>, y en nuestro país la pioglitazona (Actos<sup>®</sup>) aún no está disponible en el mercado, aunque su comercialización es inminente. Por tanto, la rosiglitazona (Avandia<sup>®</sup>) es la única tiazolidinadiona (TZD) que podemos prescribir en la actualidad y, de momento, su uso sólo está autorizado en terapia combinada.

*Mecanismo de acción, indicaciones y eficacia clínica.* El mecanismo de acción se fundamenta en su unión a unos receptores nucleares específicos denominados PPAR- $\gamma$  (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*), cuyo estímulo regula la transcripción de genes específicos que conducirán a un aumento del número y la afinidad de los receptores insulínicos y especialmente de los transportadores de glucosa GLUT-4. De este modo se incrementa la captación periférica de glucosa mediada por la insulina tanto en el músculo como en el tejido adiposo. La estimulación de los PPAR- $\gamma$  también produce una transformación de preadipocitos en adipocitos con menor capacidad de respuesta a la acción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). De ello se deriva una menor lipólisis y una disminución de los ácidos grasos libres circulantes, con la consiguiente mejoría a la resistencia insulínica<sup>60-63</sup>.

Al actuar como agentes sensibilizadores a la insulina o, lo que es lo mismo, como reductores de la resistencia insulínica<sup>64-66</sup>, su efectividad clínica está en clara relación con la presencia de una reserva insulínica conservada. No reducen los niveles de glucosa en los sujetos sanos o en los diabéticos con clara insulinoopenia, a menos que se administren en asociación con insulina<sup>67</sup>. Por tanto, al igual que la metformina, su indicación fundamental será en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en los que predomina la resistencia insulínica.

La dosis recomendada de pioglitazona es 30 mg/día, mientras que la de rosiglitazona es sólo de 4-8 mg/día, ya que presenta mayor afinidad por los receptores PPAR- $\gamma$ <sup>63</sup>. Como hemos mencionado, de momento la rosiglitazona es la única TZD que puede prescribirse en nuestro país. Su máxima concentración se alcanza a la hora de su ingesta, la vida media plasmática es de 3,7 h y se metaboliza en el hígado<sup>63</sup>. Sin embargo, hay que tener en cuenta que, dado que su mecanismo de acción es a través de la activación de la transcripción génica, sus efectos metabólicos no se alcanzan en su

plenitud hasta transcurridas 3-6 semanas después de iniciar el tratamiento<sup>58</sup>. Su farmacocinética prácticamente no se altera con la insuficiencia renal<sup>68</sup> ni con la edad<sup>69</sup>. Puede administrarse en una o dos tomas diarias sin tener importancia si se administra antes o después de las comidas<sup>70</sup>.

Su acción hipoglucemiante es dependiente de la dosis y, en teoría, pueden utilizarse en monoterapia o combinados con secretagogos, metformina o insulina. Sin embargo, la Comisión Europea de Evaluación de Medicamentos, de momento, sólo ha aprobado su utilización clínica en combinación con metformina en pacientes obesos; o bien con SU en caso de que la metformina esté contraindicada o no se haya tolerado<sup>71</sup>. De hecho, la eficacia de las TZD es superior cuando se usan en combinación con SU o metformina que cuando se emplean en monoterapia. Recordemos que las TZD, la metformina y las SU actúan a través de mecanismos diferentes. Así, las TZD estimulan la captación de glucosa por los tejidos insulinosensibles, mientras que el principal mecanismo de acción de la metformina radica en la inhibición de la producción hepática de glucosa, y el de las SU se fundamenta en el aumento de los niveles de insulina endógena. Por tanto, es lógico que tanto la combinación de TZD con metformina como con SU se haya demostrado muy eficaz<sup>47,72-74</sup>. También se ha empleado en asociación con insulino terapia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que requerían altas dosis de insulina, consiguiendo mejorar el control metabólico y reducir de forma apreciable las necesidades de insulina<sup>75</sup>.

Además de reducir de forma significativa la glucemia basal, la glucemia posprandial, la insulinemia y la HbA<sub>1c</sub>, modifican el perfil lipídico. Así, reducen el valor medio de los ácidos grasos libres y los triglicéridos en un 15-20% y producen un ligero ascenso (5-15%) tanto del cLDL como del cHDL<sup>58</sup>. También se sabe que las TZD pueden ejercer acciones potencialmente beneficiosas sobre el desarrollo o progresión de la arteriosclerosis que están siendo motivo de estudio<sup>76,77</sup>.

*Efectos secundarios y contraindicaciones.* El efecto tóxico más grave de las TZD ha sido la hepatotoxicidad. Así, con la troglitazona se observó aumento de las transaminasas en alrededor del 2% de los pacientes, y en casos esporádicos se ha documentado la existencia de lesión hepatocelular grave que determinó el fallecimiento de los pacientes, por lo que fue retirada del mercado<sup>59,78</sup>. No se ha descrito hepatotoxicidad grave con la pioglitazona y la rosiglitazona, aunque sí se han comunicado algunos casos aislados de lesión hepática no fatales<sup>79,80</sup>. Por tanto, de momento parece prudente no indicarlas en pacientes con enfermedad hepática establecida y, cuando se decide su administración en los pacientes sin hepatopatía, sería recomendable efectuar una estrecha monitorización de las enzimas hepáticas. También se han descrito ligeros descensos en los niveles de hemoglobina y de hematocrito que no parecen

obedecer a alteraciones en la eritropoyesis y que podrían atribuirse a un aumento del volumen plasmático<sup>63</sup>. En este sentido, se ha demostrado que la troglitazona produce retención hídrica, que se traduce en hemodilución y edema debido a un efecto vasodilatador, y además también se han comunicado alteraciones en la estructura y función cardíaca; sin embargo, estos efectos no se han observado con la rosiglitazona<sup>81,82</sup>. En cualquier caso, hasta que se tenga más experiencia con el uso de las TZD parece mejor evitar su administración ante un paciente con anemia y/o cardiopatía establecida. De momento, los estudios efectuados en humanos no han incluido a mujeres gestantes o en período de lactancia, ni a pacientes menores de 18 años; por tanto, aún no pueden utilizarse en estos casos. En cambio, ya que su metabolismo es hepático, pueden indicarse en caso de insuficiencia renal leve o moderada. La hipoglucemia es muy poco frecuente y con la rosiglitazona en monoterapia se ha comunicado en menos del 1% de los casos<sup>83</sup>. Por último, debido a la mejoría en la utilización de la glucosa en el tejido adiposo, son fármacos lipogénicos y, en consecuencia, el aumento de peso es otro efecto indeseable que debe considerarse.

### *Inhibidores de las alfa-glucosidasas*

Los inhibidores de las alfa-glucosidasas (acarbose –Glucobay®, Glumida®– y miglitol –Diastabol®, Plumarol®) inhiben de forma competitiva y reversible las alfa-glucosidasas intestinales retrasando y, en parte, impidiendo la absorción de los hidratos de carbono. En consecuencia, su acción principal consiste en disminuir la hiperglucemia posprandial. Su efectividad a la hora de reducir la HbA<sub>1c</sub> es menor que la que se consigue con los anteriores fármacos comentados, y estarían especialmente indicados en aquellos pacientes con glucemias basales aceptables pero con hiperglucemia posprandial<sup>57</sup>. Para minimizar los efectos secundarios se recomienda iniciar el tratamiento con 25-50 mg (medio o un comprimido), que se ingerirán sin masticar antes de las comidas. La dosis puede aumentarse semanalmente hasta alcanzar los 300 mg/día, que es la dosis habitual, y su efecto máximo se observa a los 3 meses<sup>84</sup>. Sus efectos secundarios más importantes y que ocasionan mayor número de abandonos son la flatulencia (30%) y la diarrea. Están contraindicadas en las enfermedades intestinales crónicas, el embarazo, la lactancia, la cirrosis hepática y la insuficiencia renal.

### *Tratamiento combinado con fármacos orales*

Hasta en un 30% de los casos se produce una respuesta insuficiente a cualquiera de los fármacos anteriormente mencionados antes de los 3 meses de haber iniciado el tratamiento; se conoce como fallo primario<sup>7,57</sup>. Es más frecuente en los diabéticos con impor-

tante hiperglucemia basal y sus principales causas son la falta de cumplimiento dietético y/o la escasa reserva insulínica motivada por una alteración severa de la capacidad insulinosecretora de las células beta pancreáticas. En otras ocasiones los pacientes dejan de responder después de llevar por lo menos 6 meses de buen control metabólico; es el llamado fallo terapéutico secundario. Así, cada año dejan de responder favorablemente entre un 5 y un 10%. Esto refleja el deterioro progresivo de la capacidad de secreción de insulina por la célula beta y forma parte de la evolución natural de la diabetes mellitus tipo 2. Es importante distinguir entre fallo secundario verdadero y una pérdida transitoria de efectividad de los fármacos orales por una enfermedad intercurrente ya que, en este caso, puede volver a obtenerse un buen control con terapia oral tras un tratamiento temporal con insulina.

Ante el fracaso primario o secundario existe la opción de la terapia combinada, ya sea con otros fármacos orales o con insulina, cuyo fundamento es aprovechar el efecto sinérgico o complementario que presentan en sus mecanismos de acción. Además de mejorar el control glucémico, el tratamiento combinado permite reducir las dosis de los fármacos empleados en monoterapia, lo que puede minimizar los efectos secundarios. La elección del segundo fármaco oral debe realizarse tras analizar las principales causas que condicionan el mal control metabólico y siempre considerando las características individuales del paciente. En las tablas 5 y 6 se resumen las bases fisiopatológicas que justifican la terapia combinada y la eficacia clínica obtenida en los estudios más representativos<sup>6,7,31,53,55,57,72-74,85-97</sup>.

## TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1

La administración de insulina constituye el tratamiento fundamental de la diabetes mellitus tipo 1. Aunque hace más de 75 años que se dispone de insulina, en las últimas dos décadas se han realizado cambios importantes debido al uso generalizado de los reflectómetros para monitorizar la glucemia capilar por los propios pacientes. El autocontrol de la glucemia, que incluye la automodificación de las dosis de insulina en función de unos algoritmos elaborados por el endocrinólogo, permite una mayor flexibilidad en los hábitos de los pacientes y, sin duda, mejora su calidad de vida. Tal como se ha mencionado, el objetivo de este artículo se centra en el manejo terapéutico del paciente con diabetes mellitus tipo 2, por lo que no profundizaremos en aspectos específicos del tratamiento del diabético tipo 1. Así pues, lo que exponemos a continuación sobre el tratamiento insulínico es aplicable tanto a los pacientes con diabetes tipo 1 como tipo 2.

### Tipos de insulina y vías de administración

En la actualidad, en nuestro país las únicas insulinas que se utilizan son las insulinas humanas biosintéticas, que se obtienen mediante técnicas de recombinación genética a partir de cultivos de bacterias (*Escherichia coli*) o levaduras. La insulina se administra por vía subcutánea mediante jeringuillas, «plumas» con cartuchos recargables, «plumas» desechables o bombas de infusión. Sin embargo, en situación de descompensación metabólica grave, se administrará por vía intramuscular o intravenosa. Según el perfil de su acción,

TABLA 5. Bases fisiopatológicas y efectividad de los tratamientos combinados con fármacos orales

	Sulfonilureas + metformina*	Repaglinida + metformina
Principio fisiopatológico	Sulfonilureas: estímulo a la secreción de insulina MET: ↓ producción hepática de glucosa	Repaglinida: estímulo secreción de insulina MET: ↓ producción hepática de glucosa
Descenso adicional de la HbA <sub>1c</sub>	1,5-2,5 Independientemente del fármaco de partida	1,4%* En pacientes tratados previamente con MET
	Sulfonilureas + inhibidores de las alfa-glucosidasas	Metformina + inhibidores de las alfa-glucosidasas
Principio fisiopatológico	Sulfonilureas: estimulan la secreción de insulina Inhibidores de las alfa-glucosidasas: reducen la hiperglucemia posprandial	MET: ↓ producción hepática de glucosa Inhibidores de las alfa-glucosidasas: reducen la hiperglucemia posprandial
Descenso adicional de la HbA <sub>1c</sub>	1,5-2% cuando se añade la sulfonilurea 0,5-1% cuando se añade un I-α-glucosidasa	1,5-2% cuando se añade la MET 0,5-1% cuando se añade un I-α-glucosidasa
	Sulfonilureas + TZD	Metformina + TZD
Principio fisiopatológico	Sulfonilureas: estimulan la secreción de insulina TZD: ↑ sensibilidad a la insulina	MET: ↓ producción hepática de glucosa TZD: ↑ sensibilidad a la insulina
Descenso adicional de la HbA <sub>1c</sub>	0,5-1% cuando se añade rosiglitazona a dosis bajas 0,7-1,7 cuando se añade troglitazona (600 mg)	1% cuando se añade rosiglitazona

\*Es la asociación con la que se ha adquirido más experiencia y, por el momento, la más efectiva. TZD: tiazolidinonas. I-α-glucosidasa: inhibidores de las alfa-glucosidasas.

TABLA 6. Bases fisiopatológicas y efectividad de los tratamientos combinados de insulina con fármacos orales

	Sulfonilureas + Insulina*	Metformina + Insulina*
Principio fisiopatológico	– Sulfonilureas: estimulan la secreción de insulina – Insulina nocturna: ↓ la glucemia basal al inhibir la producción hepática de glucosa	– MET: ↓ producción hepática de glucosa y aumentan la sensibilidad a la insulina – Insulina nocturna: ↓ la producción hepática de glucosa
Descenso adicional de la HbA <sub>1c</sub>	0,7-1,1% cuando la insulina se añade al tratamiento con SU	1,1-2,5%

	I-α-glucosidasas** + Insulina	TZD + Insulina*
Principio fisiopatológico	Mejoría del control metabólico y disminución de los requerimientos insulínicos al mejorar la glucemia posprandial	Mejoría del control metabólico y disminución de los requerimientos insulínicos al mejorar la sensibilidad a la insulina
Descenso adicional de la HbA <sub>1c</sub>	0,69% cuando los I-α-glucosidasas se añaden al tratamiento insulínico	0,8-1,4% cuando las TZD se añaden al tratamiento insulínico

\*La forma más efectiva y recomendable de iniciar el tratamiento insulínico en los pacientes ya tratados con SU o MET es mediante una dosis de insulina nocturna.

\*\*Inhibidores de las alfa-glucosidasas.

los diversos tipos de insulina pueden clasificarse en tres grandes grupos que se especifican en la tabla 7.

En los últimos años han empezado a utilizarse los análogos insulínicos de acción rápida (insulina lispro), que se obtienen al cambiar un aminoácido en la secuencia de la insulina<sup>98</sup>. Estos análogos tienen idéntica potencia hipoglucémica que la insulina regular, pero al absorberse de forma más rápida presentan un pico insulínico más precoz (1 h), más elevado y de menor duración (4 h) que el observado con la insulina regular, por lo que pueden administrarse inmediatamente antes de la ingesta. Debido a su corta duración producen menos hipoglucemias tardías pero, por el mismo motivo, en muchas ocasiones será necesario añadir una dosis adicional de insulina de acción intermedia. También existen en el mercado insulinas premezcladas

con porcentajes fijos de insulina de acción rápida e intermedia, que son especialmente útiles y cómodas para los pacientes diabéticos tipo 2 pero, en general, no se adaptan a las necesidades cambiantes de insulina de los pacientes con diabetes tipo 1. Además de las insulinas que actualmente ya están disponibles, en un futuro próximo está prevista la comercialización de nuevos análogos por vía subcutánea, tanto de acción rápida (aspart, Novorapid®, glulisina) como de acción lenta (glargina, Lantus®), así como de insulina de acción rápida inhalada.

### Pautas de insulinoterapia

Desde un punto de vista global, la insulinoterapia puede dividirse en convencional e intensiva. La insuli-

TABLA 7. Clases de insulina humana comercializadas según su espectro de acción. Además, existen en el mercado preparaciones premezcladas con porcentajes fijos de insulina regular/insulina NPH (10/90, 20/80, 30/70, 40/60, 50/50) y de insulina lispro/NPL (25/75, 50/50)

	Inicio de acción	Pico	Duración
<b>Insulina de acción rápida</b>			
Insulina regular Actrapid® Humulina Regular®	30-60 min	2-4 h	6-8 h
Análogos insulina rápida Humalog®	15-30 min	30-90 min	3-6 h
<b>Insulina de acción intermedia</b>			
NPH	2-4 h	6-10 h	14-18 h
NPL*	2-4 h	6-10 h	14-18 h
Humulina Lenta®	2-4 h	6-8 h	22 h
Monotard®	2-3 h	7-15 h	24 h
<b>Insulina de acción prolongada**</b>			
Ultratard®	3-6 h	8-24 h	28 h
Humulina Ultralenta®	3-6 h	8-16 h	36 h

\*Análogo obtenido de la unión de insulina lispro a protamina; \*\*sólo existen preparaciones para administrar con jeringuilla.

**TABLA 8. Pautas de dosis múltiples de insulina**

Desayuno	Comida	Cena
Rápida	Rápida	Rápida + Intermedia*
Rápida + Intermedia	Rápida	Rápida + Intermedia*
Rápida + Intermedia	Rápida + Intermedia	Rápida + Intermedia*
Rápida	Rápida	Rápida + Prolongada
Rápida + Prolongada	Rápida	Rápida

\*La insulina de acción intermedia puede administrarse antes de la cena o al acostarse (*bed-time*).

**TABLA 9. Protocolo de tratamiento del paciente diabético que requiere cirugía mayor**

1. Preparar una solución de insulina con 0,5 U/ml de insulina de acción rápida (250 U de insulina regular en 500 ml de suero fisiológico) y administrarla en bomba de perfusión.
2. Perfundir suero glucosado (SG) al 5% mediante bomba. \*En pacientes con riesgo de sobrecarga de volumen se perfundirá SG al 50% en un catéter venoso central.
3. Determinar las concentraciones de glucosa en sangre capilar a intervalos de 1 h.
4. Ajustar cada perfusión utilizando las determinaciones de la glucemia realizadas cada hora, según el esquema siguiente:

Glucemia (mg/dl)	Perfusión insulina ml/h	Perfusión SG 5% ml/h	Perfusión SG 50%* ml/h
< 70	1	150	25
71-100	2	125	22
101-150	3	100	20
151-200	4	100	17
201-250	6	100	12
251-300	8	75	10
> 300	12	50	0

noterapia convencional comprende el uso de una o dos inyecciones de insulina (en ocasiones más), autoanálisis glucémico esporádico y escasa modificación de la pauta de insulina por el paciente en función de la glucemia, o de variaciones en la dieta o en la actividad física.

La insulino terapia intensiva comprende un régimen dietético y ejercicio físico programado e individualizado, múltiples dosis de insulina (3-4 inyecciones/día), autocontrol glucémico frecuente (4-7 autoanálisis/día) y, especialmente, la modificación de las dosis de insulina en relación con cambios glucémicos, dietéticos y en la actividad física. Este tratamiento intensivo requiere una elevada motivación por parte del paciente, un buen nivel de educación diabetológica y la posibilidad de contacto frecuente con el equipo asistencial. Este tipo de tratamiento estaría indicado especialmente en los pacientes con diabetes tipo 1 sin complicaciones muy avanzadas de la diabetes y durante la gestación. Algunos ejemplos de pautas de multiinyección de insulina se esquematizan en la tabla 8. El

estricto control glucémico se asocia a una mayor frecuencia de hipoglucemias pero, a pesar de ello, y al mayor esfuerzo dedicado para el control metabólico, la calidad de vida parece ser igual o incluso superior en los pacientes con tratamiento intensivo que en los sujetos sometidos a tratamiento convencional.

La dosis media de insulina a emplear es muy variable (0,2-1 U/kg/día) ya que dependerá tanto de la secreción endógena de insulina (prácticamente nula en pacientes con diabetes tipo 1 y variable en pacientes tipo 2) como de la presencia de insulinoresistencia. Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas (0,3-0,5 U/kg/día) en una o dos inyecciones/día de insulina de acción intermedia e ir aumentando la dosis total y/o modificar el tipo de insulina utilizada en función del perfil glucémico obtenido. En los pacientes diabéticos tipo 1 se recomienda emplear desde el inicio una pauta de 3-4 inyecciones/día combinando insulina de acción rápida e intermedia. En los pacientes ingresados que no se conocían diabéticos o en los diabéticos conocidos pero con un control glucémico muy deficiente, muchas veces motivado por circunstancias que aumentan sus requerimientos insulínicos (p. ej., IAM, cirugía, infecciones, corticoterapia, estrés emocional, etc.), una buena aproximación terapéutica es la administración de insulina regular por vía subcutánea en función de los valores de glucemia cada 6 h, junto a una comida que contenga 50 g de hidratos de carbono. En función de la cantidad de insulina requerida cada 6 h podrán estimarse las unidades/día que precisa el paciente y, según la dosis total, podrá administrarse en monodosis, o bien dividirla en varias inyecciones de insulina (intermedia o asociada a rápida).

## TRATAMIENTO EN SITUACIONES ESPECIALES

### Tratamiento en el infarto agudo de miocardio o en la angina inestable

Como consecuencia de la respuesta metabólica al estrés, con aumento de las hormonas contrarreguladoras (p. ej., cortisol, catecolaminas) que se produce inmediatamente después de un IAM, es frecuente que ocurra una descompensación hiperglucémica en pacientes diabéticos conocidos, o incluso que se establezca por primera vez el diagnóstico de diabetes. La hiperglucemia de estrés que acompaña al IAM se asocia a un incremento de la mortalidad intrahospitalaria tanto en sujetos diabéticos como en no diabéticos<sup>99</sup>. La actitud terapéutica debe encaminarse a conseguir unos valores de glucemia de 100-150 mg/dl (5,5-8,3 mmol/l), y debe evitarse la hipoglucemia ya que los riesgos cardiovasculares de la misma en el período inmediatamente posterior al IAM son considerables. Las descargas de catecolaminas provocadas

**TABLA 10. Control de la diabetes el día de una intervención quirúrgica menor o procedimiento diagnóstico invasivo**

Intervención que requiere ayuno		Intervención que no requiere ayuno
1. No administrar la dosis matinal de insulina o fármaco oral 2. Determinar la glucemia capilar cada 4-6 h 3. Administrar insulina de acción rápida por vía subcutánea cada 4-6 h según la siguiente pauta:		1. Administrar la dosis matinal normal de insulina fármaco oral 2. Determinar la glucemia y administrar 4-8 U de insulina de acción rápida por vía subcutánea si la glucemia > 250 mg/dl 3. Administrar la siguiente dosis (comida o cena) de insulina o fármaco oral según la pauta y horario habituales
Glucemia (mg/dl)	Insulina (U)*	
< 150	0	
151-200	2	
201-250	3	
251-300	5	
> 300	6	
4. Administrar la dosis habitual de insulina o de fármaco oral cuando se reestablezca la ingesta al mediodía		

\*La dosis de insulina dependerá de la cantidad de insulina que requiera el paciente habitualmente. Por ejemplo, un paciente tipo 2 que requiera < 50 U de insulina al día o fármacos orales podrá controlarse con estas dosis, mientras que un paciente diabético tipo 1 o tipo 2 que necesite más de 50 U/día de insulina precisará dosis más altas.

por la hipoglucemia insulínica tienen un potencial arritmógeno que puede resultar fatal durante la fase de aumento de irritabilidad miocárdica que acompaña al infarto.

En un estudio prospectivo (DIGAMI Study Group) se ha demostrado que el control enérgico de la glucemia mediante perfusión de glucosa, insulina y CIK (GIK) en el período inmediatamente posterior al IAM proporciona una mejora significativa de la supervivencia a largo plazo<sup>100,101</sup>. No obstante, se han comunicado resultados similares en pacientes no diabéticos<sup>102</sup>, por lo que este efecto beneficioso de la perfusión de GIK no puede atribuirse a la mejora del control glucémico. Los mecanismos fisiopatológicos por los que la infusión de GIK mejora la supervivencia tras un IAM no se conocen con exactitud. Sin embargo, cabe destacar que los ácidos grasos libres, que son el sustrato de elección para el miocardio sano, son tóxicos para el miocardio isquémico, ya que pueden lesionar la membrana de las células cardíacas, producir sobrecarga de calcio y arritmias<sup>103</sup>. Además, en estudios de experimentación animal se ha demostrado que los ácidos grasos libres aumentan la demanda de oxígeno del miocardio isquémico y reducen la contractilidad miocárdica<sup>104</sup>. La administración de insulina reduciría los niveles de ácidos grasos libres circulantes y facilitaría la captación miocárdica de glucosa. Además, disminuiría la degradación proteica del miocardio y la coagulabilidad al reducir la producción de tromboxano A2 y la actividad PAI-I<sup>105,106</sup>. Evidentemente, todo ello sería beneficioso para el miocardio y podría justificar la mejor evolución de los pacientes que reciben tratamiento con infusión intravenosa de GIK, pero faltan estudios que confirmen los mecanismos implicados en este efecto cardioprotector.

### Tratamiento durante la cirugía

La pauta de tratamiento a aplicar durante el período perioperatorio dependerá del tipo de diabetes, grado de control glucémico previo, tratamiento que recibe el paciente y tipo de cirugía<sup>107</sup>. Los pacientes con tratamiento insulínico previo deberán recibir siempre glucosa e insulina de acción rápida. Sin embargo, en los no tratados con insulina no suele ser necesario el tratamiento con ésta para la cirugía menor o procesos diagnósticos no invasivos, aunque sí puede requerirse en la cirugía mayor. En la cirugía mayor, cuando se precisa tratamiento insulínico, la pauta más recomendable es la administración de insulina intravenosa continua, que permite un ajuste más preciso y rápido de la glucemia. Sin embargo, esta pauta requiere la determinación de glucemia capilar horaria para ir regulando la velocidad de perfusión de glucosa e insulina. Otra alternativa, que podría estar indicada en los pacientes con un control metabólico aceptable antes de la cirugía, y especialmente cuando no se puede garantizar una monitorización estricta, es la administración subcutánea de insulina cada 4-6 h en combinación con la infusión de suero glucosado. En cualquier caso, hay que tener en cuenta que no debe perseguirse la normoglucemia, y unas glucemias entre 125 y 200 mg/dl serían las recomendadas en el perioperatorio. En las tablas 9 y 10 se presentan ejemplos de protocolo de actuación en cirugía mayor y menor.

Recientemente se ha demostrado que la terapia intensiva con insulina (perfusión de GIK para mantener glucemias entre 80-110 mg/dl) reduce significativamente la morbimortalidad de pacientes quirúrgicos críticos<sup>108</sup>. Sin embargo, los mecanismos implicados en este efecto beneficioso del tratamiento con GIK, que es independiente de la existencia de historia previa de diabetes, están aún por dilucidar.

## BIBLIOGRAFÍA

- Nathan DM, Meigs J, Singer DE. The epidemiology of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: how sweet it is... or is it? *Lancet* 1997;350(Suppl 1):4-9.
- Laakso M, Lehto S. Epidemiology of risk factors for cardiovascular disease in diabetes and impaired glucose tolerance. *Atherosclerosis* 1998;137(Suppl):65-73.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes and development and progression of long term complications. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
- United Kingdom Prospective Study 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;352:837-53.
- American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus (Position statement). *Diabetes Care* 2000;23(Suppl 1):32-42.
- European Diabetes Policy Group 1998-1999. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1999;16:716-30.
- Goday Arnó A, Franch Nadal J, Mata Cases M. Criterios y pautas de terapia combinada en la diabetes tipo II. Documento de consenso. *Av Diabetol* 2001;17:17-40.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
- American Diabetes Association. Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 2000;23(Suppl 1):43-6.
- Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-44.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
- Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001;345:790-7.
- Manson JE, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Krolewski AS, et al. Physical activity and incidence of NIDDM in women. *Lancet* 1991;338:774-8.
- Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenberger RS. Physical activity and reduced occurrence of NIDDM. *N Engl J Med* 1991;324:147-52.
- Zinman B, Ruderman N, Campaigne BN, Devlin JT, Schneider SH. Diabetes mellitus and exercise (technical review). *Diabetes Care* 2000;23(Suppl 1):50-4.
- University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes mellitus: II. Mortality results. *Diabetes* 1970;19(Suppl 2):785-830.
- Seltzer H. A summary of criticisms of the findings and conclusions of the University Group Diabetes Program (UGDP). *Diabetes* 1972;21:976-9.
- Draeger KE, Wernicke-Panten K, Lomp H-J, Schüler E, Robkamp R. Long term treatment of type 2 diabetic patients with the new oral antidiabetic agent glimepiride (Amaryl): a double-blind comparison with glibenclamide. *Horm Metab Res* 1996;28:419-25.
- Malaisse WJ, Lebrun P. Mechanisms of sulfonylurea-induced insulin release. *Diabetes Care* 1990;13(Suppl 3):9-17.
- Aguilar-Bryan L, Nichols CG, Wechles SW, Clement JL IV, Boyd AE III, González G, et al. Cloning of the B cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion. *Science* 1995;268:423-6.
- Lebowitz G, Cerasi E. Sulphonylurea treatment of NIDDM patients with cardiovascular disease: a mixed blessing? *Diabetologia* 1996;39:503-14.
- Bijlstra PJ, Russel FGM, Thien T, Lutterman JA, Smits P. Effects of tolbutamide on vascular ATP-sensitive potassium channels in humans. *Horm Metab Res* 1996;28:512-5.
- Beck-Nielsen H. Treatment of NIDDM patients with peroral antidiabetic drugs-sulphonylureas, biguanides and new pharmacological approaches. En: Mogensen CE, Standl E, editors. *Pharmacology of diabetes: present and practice and future perspectives*. Berlin, New York: De Gruyter, 1991;p. 75-92.
- Lebovitz HE, Melander A. Sulfonylureas: basic aspects and clinical uses. En: Alberti KGMM, De Fronzo RA, Keen H, Zimmet P, editors. *International textbook of diabetes mellitus*. New York: J. Wiley, 1992; p. 745-72.
- Groop LC. Drug treatment of non-insulin dependent diabetes mellitus. En: Pickup J, Williams G, editors. *Textbook of diabetes*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1998;38: p. 1-18.
- Marks V, Teale JD. Drug-induced hypoglycemia. *Endocr Met Clin N Am* 1999;28:555-77.
- Malaisse WJ. Stimulation of insulin release by non-sulphonylurea hypoglycaemic agents: the meglitinide family. *Horm Metab Res* 1995;27:263-6.
- Walter YH, Brookman L, Ma P, Gerich JE, McLeod JF. Reduced risk of delayed hypoglycemia with nateglinide and repaglinide in healthy subjects. *Diabetes* 1999;48(Suppl 1):128.
- Lebovitz H. Insulin secretagogues: old and new. *Diabetes Reviews* 1999;7:139-53.
- Damsbo P, Marbury TC, Clauson P, Windfeld K. A double-blind randomized comparison of meal-related glycemic control by repaglinide and glyburide in well-controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:789-94.
- 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;22:119-24.
- Massi-Benedetti M, Damsbo P. Pharmacology and clinical experience with repaglinide. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9:885-98.
- Schumacher S, Abasi I, Weise D, Hatorp V, Sattler K, Sieber J, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of repaglinide in patients with type 2 diabetes and renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:147-52.
- Keilson L, Mather S, Walter YH, Subramanian S, McLeod J. Synergistic effects of nateglinide and meal administration on insulin secretion in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1081-6.
- Hanefeld M, Bouter KP, Dickinson S, Guitard C. Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycaemia. *Diabetes Care* 2000;23:202-6.
- Bailey CJ, Day C. Traditional plants medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care* 1989;12:553-64.
- Watanabe K. Studies in the metabolic changes induced by administration of guanidine bases. Influence of injected guanidine hydrochloride upon sugar content. *J Biol Chem* 1918;33:253-65.
- Schafer G. Biguanides. A review of history, pharmacodynamics and therapy. *Diabetes Metab* 1983;9:148-63.
- Fulop M, Hoberban H. Phenformin-associated lactic acidosis. *Diabetes* 1976;25:292-6.
- Misbin R. Phenformin-associated lactic acidosis: pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med* 1977;87:591-5.
- Luft D, Schulling R, Eggstein M. Lactic acidosis in biguanide-treated diabetics: a review of 330 cases. *Diabetologia* 1978;14: 75-87.
- Cusi K, De Fronzo RA. Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabetes Rev* 1998;6:89-131.
- Misbin R, Green L, Stadel B, Gueriguian J, Gubi A, Flemming G. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med* 1998;338:265-6.
- Campbell IW. Metformin and glibenclamide: comparative risks. *BMJ* 1984;289:289.

45. Campbell I, Howlett H. Worldwide experience of metformin as an effective glucose-lowering agent: a meta-analysis. *Diabetes Metab Rev* 1995;11:S57-S62.
46. Cusi K, Consoli A, De Fronzo R. Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in NIDDM. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4059-67.
47. Inzucchi S, Maggs D, Spollet G, Page S, Rife F, Walton V, et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1998;338:867-72.
48. De Fronzo R, Goodman AM. The multicenter Metformin Study Group: efficacy of metformin in NIDDM patients poorly controlled on diet alone or diet plus sulfonylurea. *N Engl J Med* 1995;333:541-9.
49. Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Meta-analysis. *Diabetes Care* 1999;22:33-7.
50. Garber A, Duncan T, Goodman A, Mills D, Rohlf J. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med* 1997;102:491-7.
51. Clark CM Jr. Conclusion. American Diabetes Association: Therapeutic Approaches to type 2 Diabetes. Proceedings from a Conference. *Diabetes Care* 1999;22(Suppl 3):79.
52. Scheen AJ, Lefèbvre PJ. Oral antidiabetic agents: a guide to selection. *Drugs* 1998;55:225-36.
53. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: UKPDS 28: a randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21:87-92.
54. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;363:854-65.
55. Avilés-Santa OL, Sinding J, Raskin P. Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes mellitus. A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;131:182-8.
56. 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;23:1660-5.
57. De Fronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999;131:281-303.
58. Lebovitz HE. Thiazolidinediones. En: Lebovitz HE, editor. *Therapy for diabetes mellitus and related disorders*. 3<sup>rd</sup> ed. Alexandria: American Diabetes Association. Clinical Education Series, 1998; p. 181-5.
59. Plosker GL, Faulds D. Troglitazone. A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 1999;57:408-38.
60. Vamecq J, Latruffe N. Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors. *Lancet* 1999;354:141-8.
61. Spiegelman BM. PPAR gamma: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes* 1998;47:507-14.
62. Souza SC, Yamamoto MT, Franciosa MD, Lien P, Greenberg AS. BRL 49653 blocks the lipolytic actions of tumor necrosis factor-alpha: a potential new insulin-sensitizing mechanism for thiazolidinediones. *Diabetes* 1998;47:691-5.
63. Balfour JB, Plosker GL. Rosiglitazone. *Drugs* 1999;57:921-32.
64. Maggs D, Buchanan TA, Burant C, Cline G, Gumbiner B, Hsueh WA, et al. Metabolic effects of troglitazone monotherapy in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1998;128: 176-85.
65. Yu J, Krusynska YT, Mulford MI, Olefsky JM. A comparison of troglitazone and metformin on insulin requirements in euglycemic intensively insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes* 1999;48:2411-21.
66. Patel J, Miller E, Parwardhan R. Rosiglitazone improves glycaemic control when used as a monotherapy in type 2 diabetic patients [resumen]. *Diabetic Med* 1998;15(Suppl 2):37-8.
67. Saltiel AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes* 1996;45: 1661-9.
68. Chapelsky MC, Thompson K, Miller A. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of rosiglitazone (RSG). *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:185.
69. DiCicco R, Freed M, Allen A. A study of the effect of age on the pharmacokinetics of BRL 49653 C in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1995;35:926.
70. Freed MI, Allen A, Jorkasky DK, DiCicco RA. Systemic exposure to rosiglitazone is unaltered by food. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:53-6.
71. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for Proprietary Medicinal Products European Publish Assessment Report. CPMP 2000; p. 1043.
72. 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;283:1695-702.
73. Iwamoto Y, Kosaka K, Kuyuzo T, Akanuma, Y, Shigeta Y, Kaneko T. Effect of combination therapy of troglitazone and sulphonylureas in patients with type 2 diabetes who were poorly controlled by sulphonylurea therapy alone. *Diabetic Med* 1996; 13:365-70.
74. Wolffenbuttel BHR, Gomis R, Squatrito S, Jones NP, Patwardhan RN. Addition of low-dose rosiglitazone to sulphonylurea therapy improves glycaemic in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2000;17:40-7.
75. Schwartz J, Raskin PH, Fonseca J, Graveline MJ. Effect of troglitazone in insulin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1998;38:861-6.
76. Pineda Torra I, Gervois P, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha in metabolic disease, inflammation, atherosclerosis and aging. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:151-9.
77. Hsueh W, Jackson S, Law R. Control of vascular cell proliferation and migration by PPAR- $\gamma$ . *Diabetes Care* 2001;24: 392-7.
78. Vella A, De Groen PC, Dinneen SF. Fatal hepatotoxicity associated with troglitazone. *Ann Intern Med* 1998;129:1080.
79. Forman LM, Simmons DA, Diamond RH. Hepatic failure in a patient taking rosiglitazone. *Ann Intern Med* 2000;132:118-21.
80. Al-Salman J, Arjomand H, Kemp DG, Mittal M. Hepatocellular injury in a patient receiving rosiglitazone. *Ann Intern Med* 2000;132:118-20.
81. St John Sutton M, Dole JF, Rappaport EB. Rosiglitazone does not adversely affect cardiac structure or function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48(Suppl 1):102.
82. Walker AB, Naderali EK, Chattington PD. Differential vasoactive effects of the insulin sensitizers rosiglitazone (BRL 49653) and troglitazone on human small arteries *in vitro*. *Diabetes* 1998;47:810-4.
83. Beebe KL, Patel J. Rosiglitazone is effective and well tolerated in patients > 65 years with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48(Suppl 1):111.
84. Scheen AJ. Clinical efficacy of acarbose in diabetes mellitus: a critical review of controlled trials. *Diabetes Metab* 1998;24:311-20.
85. Hermann LS, Schersten B, Bitzen PO, Kjellström T, Lindgärde F, Melander A. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. *Diabetes Care* 1994;17:1100-9.
86. Horton ES, Whitehouse F, Ghazzi MN, Vennable TC, Whitcomb RW. The Troglitazone Study Group. Troglitazone in combination with sulfonylurea restores glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1462-9.
87. Peters AL, Davidson MB. Insulin plus sulfonylurea agent for treating type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 1991;115:45-53.
88. Johnson JL, Wolf SL, Kabadi UM. Efficacy of insulin and sulphonylurea combination therapy in type 2 diabetes. A meta-analysis of the randomized placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 1996;156:259-64.
89. Yki-Jarvinen H, Kauppila M, Kjänsuu E, Lathi J, Marjanen T, Niskanen L, et al. Comparison of insulin regimens in patients

- with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992;327:1426-33.
90. Riddle MC, Schneider J. Beginning insulin treatment of obese patients with evening 70/30 insulin plus glymepride versus insulin alone. Glymepride Combination Group. *Diabetes Care* 1998;21:1052-7.
  91. Giugliano D, Quatraro A, Consoli G, Minel A, Ceriello A, De Rosa N, et al. Metformin for obese, insulin-treated diabetic patients: improvement in glycaemic control and reduction of metabolic risk factors. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;44:107-12.
  92. Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, Tolukas T, Vanamo R, Heikkila M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:389-96.
  93. Makimattila S, Nikkila K, Yki-Jarvinen H. Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:406-12.
  94. Relimpio F, Pumar A, Losada F, Mangas MA, Acosta D, Astorga R. Adding metformin versus insulin dose increase in insulin-treated but poorly controlled type 2 diabetes mellitus. An open-label randomized trial. *Diabetic Med* 1998;15:997-1002.
  95. Rosenstock J, Brown A, Fischer J, Jain A, Littlejohn T, Nadeau D, et al. Efficacy and safety of acarbose in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:2050-5.
  96. Chiasson JL, Naditch L. The synergistic effect of miglitol plus metformin combination therapy in the treatment of type 2. *Diabetes Care* 2001;24:989-94.
  97. Yki-Jarvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:758-67.
  98. Holleman F, Hoekstra JBL. Insulin lispro. *N Engl J Med* 1997;337:176-83.
  99. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;355:773-8.
  100. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A, et al. A randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction: effects on one year mortality. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57-65.
  101. Malmberg K for the DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 1997;314:1512-5.
  102. Díaz R, Paolasso E, Piegas LS, Tajer CD, Moreno MG, Corvalán R, et al. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA Glucose-Insulin-Potassium Pilot Trial. *Circulation* 1998;98:2227-34.
  103. Oliver MF, Opie LH. Effects of glucose and fatty acids in myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet* 1994;343:155-8.
  104. Mjos OD. Effect of free fatty acids on myocardial function and oxygen consumption in intact dogs. *J Clin Invest* 1971;50:1386-9.
  105. Davi G, Catalano I, Averna M, Notarbartolo A, Strano A, Ciabattini G, et al. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990;322:1769-74.
  106. Jain SK, Nagi DK, Slavin BM, Lumb PJ, Yudkin JS. Insulin therapy in type 2 diabetic patients suppress plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity and proinsulin-like molecules independently of glycaemic control. *Diabet Med* 1993;10:27-32.
  107. Avilés-Santa L, Raskin P. Cirugía y anestesia. En: Lebovitz H, editor. *Tratamiento de la diabetes mellitus y sus complicaciones*. American Diabetes Association 1998; p. 179-86.
  108. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.