

## ESCENARIO 1

Hombre, de 52 años. No antecedentes personales de interés. No antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz ni de diabetes. Conductor de autobus. Estudios primarios completos. Está casado, tiene dos hijos y viven todos en la misma casa.

Acude a consulta porque en el examen de salud de la empresa le han sacado "azúcar".

Aporta análisis con los siguientes resultados: Glucemia basal 174 mg/dl, Colesterol total: 234 mg/dl y triglicéridos: 182 mg/dl.

En la exploración presenta los siguientes datos: IMC 29 y presión arterial: 134/76 mmHg.

Pedimos nuevo análisis para confirmar los resultados. Glucemia: 176 mg/dl. A1c: 7,8%. cLDL: 124 mg/dl. Función renal normal.

¿Qué actitud terapéutica adoptaría ante este paciente?:

1. Prescribir modificación de estilos de vida (dieta y ejercicio)
2. Prescribir metformina.
3. Prescribir sulfonilurea.
4. Prescribir iDPP4.

Respuestas razonadas.

1. Prescribir modificación de estilos de vida (dieta y ejercicio).

La modificación de estilos de vida se contempla en todas las Guías como el primer escalón en el tratamiento de la diabetes y debe acompañar al paciente durante toda la evolución de la enfermedad.

Existe controversia en si es conveniente iniciar el tratamiento solamente con MEV o bien añadir metformina desde el momento del diagnóstico. Mantener la modificación de estilos de vida como primer escalón, podría reforzar en el paciente la importancia de la dieta y el ejercicio en el tratamiento. Pero la realidad nos lleva a ser escéptico sobre los resultados de estas intervenciones y podría utilizarse metformina desde el principio.

La presencia de obesidad, el consumo de tabaco y alcohol y la falta de ejercicio físico son factores que empeoran el pronóstico de la DM2 y promueven la aparición de complicaciones micro y macrovasculares. Por lo tanto, uno de los pilares en el tratamiento del paciente con DM2 es evitar estos factores de riesgo o al menos, disminuir lo máximo su presencia.

Respecto a la obesidad, está demostrado que programas estructurados intensivos de cambios de estilo de vida, en los cuales exista educación de pacientes, consejos individualizados, reducción de energía y grasa, ejercicio físico regular, y contacto continuo con el paciente, producen pérdidas mantenidas a largo plazo del 5-7% del peso inicial. En estos programas de intervención se recomienda una restricción calórica diaria de 500-1000 kcal, lo cual permite una pérdida semanal aproximada de 0.5-1 kg .

De forma simultánea a la dieta es fundamental un programa de ejercicio físico mantenido en el tiempo. Se recomienda que los adultos con diabetes realicen al menos 150 minutos semanales de actividad aeróbica de una intensidad moderada (50-70% de la frecuencia cardíaca máxima), realizada durante al menos 3 días/semana sin pasar más de dos días consecutivos sin ejercicio. En ausencia de contraindicaciones, los adultos con DM2 deberían ser motivados para realizar entrenamiento de resistencia al menos dos veces por semana. El ejercicio es un elemento esencial para controlar adecuadamente la diabetes, ya que realizado de forma regular ha demostrado que mejora el control glucémico, reduce los factores de riesgo cardiovascular, contribuye a la pérdida de peso, y mejora el bienestar .

Como ya es largamente sabido, fumar no es en absoluto recomendable, lo cual se aplica también a personas diabéticas. Existe un importante cuerpo de evidencia basado en múltiples de estudios epidemiológicos, caso-control y de cohortes que demuestra que existe un nexo causal entre el consumo de tabaco y producción de importantes riesgos para la salud. Aunque la mayoría de los trabajos relacionados con el consumo de tabaco y su impacto en la salud no diferencian entre sujetos diabéticos o no diabéticos, los riesgos en población diabética son al menos equivalentes a los encontrados en población general. De hecho, ciertos estudios demuestran que los diabéticos que fuman tienen un riesgo mayor de ECV, muerte prematura y mayor número de complicaciones microvasculares. La evaluación del consumo tabáquico y la realización de consejo para deshabituación es fundamental para motivar su cesación .

Respecto al alcohol, no se recomienda su ingesta en el paciente diabético, pero en el caso de que se produzca la misma, la máxima dosis admisible en la mujer sería de una copa diaria y de dos copas diarias en el caso del hombre. Es importante realizar consejo médico sobre los perjuicios del exceso de alcohol y las complicaciones que puede acarrear.

Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, Daly A, Wylie-Rosett J, Kulkarni K, Clark NG. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes Care* 2004; 27:2067-2073.

Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. Exercise and type 2 diabetes. The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care* 2010; 33:2692-2696

Ranney L, Melvin C, Lux L, McClain E, Lohr KN. Systematic review: smoking cessation intervention strategies for adults and adults in special populations. *Ann Intern Med* 2006; 145:845-856

Pietraszek A, Gregersen S, Hermansen K. Alcohol and type 2 diabetes. A review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20(5):366-75.

## 2. Prescribir metformina.

Está indicada para el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes con diabetes tipo 2, tanto obesos como no obesos. En la actualidad, se considera el fármaco de elección para el tratamiento oral de estos pacientes.

En los estudios americanos para el registro del fármaco la monoterapia con metformina en pacientes obesos con diabetes tipo 2 con una HbA<sub>1c</sub> media de 8,3% y una glucemia media en ayunas de 240 mgr/dl presento al cabo de 29 semanas un descenso de HbA<sub>1c</sub> de un 1,8% y de la glucemia en ayuna de 58 mgr/dl, consiguiéndose el mayor descenso de ambos parámetros en aquellos pacientes que presentaban valores más altos de HbA<sub>1c</sub> y glucemia en ayunas y mínimo en los pacientes que presentaban cifras más bajas.

En el estudio UKPDS pacientes obesos con diabetes tipo 2 recién diagnosticada fueron aleatorizados con metformina y seguidos durante algo más de 10 años, presentando una diferencia entre el grupo de metformina y el convencional de 0,6% de HbA<sub>1c</sub>. El grupo tratado con metformina se asoció a una ausencia de aumento de peso, una disminución de la concentración en ayunas de insulina y una presencia no significativa de hipoglucemias. Uno de los resultados más importantes de los pacientes diabéticos tipo 2 con sobrepeso tratados con metformina fue la reducción del riesgo de infarto de miocardio en un 39% y el de muertes relacionadas con la diabetes en un 42%.

En el año 2006 tanto la ADA como la EASD (European Association for the Study of Diabetes) establecen que, en ausencia de contraindicaciones, el tratamiento con metformina debe iniciarse en el momento del diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 unido a los cambios en el estilo de vida.

Todas las guías publicadas desde este año 2006 establecen la metformina como el fármaco de elección de primera línea. Puede utilizarse sola, o combinada con una o dos moléculas (doble y triple terapia) con insulina, inhibidores de las glucosidasas, glitazonas, inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 (IDPP-4), análogos de GLP-1 o insulina. La totalidad de guías establecen el beneficio de la asociación de metformina

con todos los demás antidiabéticos debido a su mecanismo de acción celular diferente a estos y que produce un efecto de adicción en el descenso y control de la glucemia.

Su principal efecto es la reducción hepática de glucosa mediante la inhibición de la neoglucogénesis y por tanto de la producción de glucosa. También estimula la entrada de glucosa en el hígado, así como la glucólisis. Induce la supresión de acetilcoenzima carboxilasa con una disminución de lípidos en los hepatocitos con lo que se previene la esteatosis hepática y se reducen los niveles de triglicéridos. Además mejora la resistencia a la insulina a nivel de musculo esquelético y en el tejido adiposo.

La metformina no estimula la secreción de insulina y no produce hipoglucemias, a diferencia de los fármacos secretagogos y de la insulina. Los efectos sobre el metabolismo lipídico, puede reducir los niveles de colesterol LDL en personas con niveles elevados,; los niveles de colesterol HDL aumenta levemente en algunos pacientes.

La dosis de inicio es de 500 o 850 mgr , en dos o tres dosis diarias dependiendo de los niveles de glucosa y que se administrara durante o después de las comidas. Debemos realizar un incremento lento de la dosis, ya que evitamos los efectos secundarios y mejora la tolerancia gastrointestinal. La dosis máxima es de 3 g al día, dividido en tres tomas, si bien la curva dosis respuesta presenta una pendiente descendente a partir de 2 gr con incremento de los efectos secundarios.

American Diabetes Association. Diabetes Care. 2012;35:S11-63

UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998; 317:703-713.

Metformina. Ficha Técnica. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios.

NICE clinical guideline 66. May 2008. Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes.

Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, for the ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin or glyburide monotherapy. N Engl J Med. 2006; 355:2427-43.

### 3. Prescribir sulfonilurea

Las sulfonilureas tienen un efecto hipoglucemiante por estímulo de la secreción de insulina a nivel de la célula beta pancreática.

Podemos esperar una reducción en la glucemia basal de 50-60 mg/dl, y en 1,5-2 % en la HbA1c, similar a metformina y algo superior a glitazonas o inhibidores DPP-IV. Varios factores pueden predecir la respuesta a las sulfonilureas, tales como la edad, peso, duración de la diabetes, tratamiento previo con insulina y glucemia basal. Los pacientes que probablemente van a responder mejor, tienen un diagnóstico reciente, edad superior a 40 años, peso 110-160 % del peso ideal, glucemia basal < 200 mg/dl y nunca han requerido insulina.

Tanto en el estudio UKPDS como en el ADVANCE, las sulfonilureas han demostrado disminuir las complicaciones microvasculares.

Considerar a las sulfonilureas como primera opción en monoterapia cuando:

- La metformina está contraindicada o no es tolerada
- En diabéticos sin sobrepeso u obesidad
- Se necesita una respuesta más rápida por hiperglucemia sintomática (en este caso la insulinización temporal sería una mejor opción)

Glibenclamida es la sulfonilurea más potente del grupo pero tiene un mayor riesgo de hipoglucemias. Actualmente por razones de seguridad, eficacia y coste, se recomienda utilizar como sulfonilureas de elección gliclazida, glimepirida o glipizida.

Gliclazida y glimepirida podrían ser útiles en ancianos o cuando existe insuficiencia renal leve-moderada, por el menor riesgo de hipoglucemias graves; además, las sulfonilureas de toma única diaria (gliclazida y glimepirida) pueden ser útiles cuando se sospeche un problema de incumplimiento terapéutico

Las personas en tratamiento con sulfonilureas pueden presentar un aumento de peso.

Las sulfonilureas están contraindicadas en la diabetes mellitus tipo 1, el coma y precoma diabético, el embarazo, las alergias a sulfamidas y la insuficiencia renal o hepática grave.

Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de MSC. Agencia Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco, 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA N° 2006/08.

Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2. Documento de consenso. SED. Av Diabetol. 2010;26:331-8  
ADA. Standards of medical care in diabetes-2012. Diabetes Care. 2012; 35 Supl 1:11-63.

NICE. Clinical guideline management of type 2 diabetes. Management of blood glucose. Londres: National Institute for Clinical Excellence; 2009.

Canadian Diabetes Association. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. J Diabetes. 2008;32 Supl 1.

#### 4. Prescribir iDPP4.

Los iDPP4 están indicados como tratamiento de inicio de la diabetes en los casos en los que exista intolerancia a la metformina o ésta esté contraindicada.

En estos casos pueden utilizarse como monoterapia.

American Diabetes Association. Diabetes Care. 2013;36:S11-63