

Guía del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

Sociedad Argentina de Diabetes A.C.

Coordinadores: Gustavo Frechtel, León Litwak

Secretarios: María Cristina Faingold, Víctor Commendatore

Revisor: José Costa Gil.

Expertos de la Sociedad Argentina de Diabetes: Jorge Alvariñas, Pablo Arias, Julio Bragagnolo, Guillermo Burlando, Ana Lía Cagide, Lina Capurro, Víctor Commendatore, Guillermo Dieuzeide, Luis De Loredó, Rubén de Marco, María Cristina Faingold, Gustavo Frechtel, Norma Ferrari, Graciela Fuente, Juan Gagliardino, Alicia García Albarracín, Claudio González, Luis Grosembacher, Silvia Lapertosa, Astrid Libman, León Litwak, María Amelia Linari, Pedro Lobo, Manuel Martí, Carla Musso, Félix M. Puchulu, Martín Rodríguez, Silvia Saavedra, Martha de Sereday, Isaac Sinay, Pedro Tesone, Mercedes Traversa, Gloria Viñes, Jorge Waitman.

Introducción

Con frecuencia, la Diabetes Mellitus de tipo 2 (DM2) se diagnostica en forma tardía y entre el 30 y el 50% de las personas desconocen que la padecen, una proporción que aumenta marcadamente en zonas rurales.¹ En pacientes con diagnóstico reciente de DM2, la prevalencia de retinopatía oscila entre 16 y 21%, la de nefropatía entre 12 y 23% y la de neuropatía entre 25 y 40%. La DM2 ocupa uno de los primeros 10 lugares como causa de consulta y de mortalidad en la población adulta.²

América Latina incluye 21 países con casi 500 millones de habitantes entre quienes existen alrededor de 15 millones de personas con DM. Las proyecciones indican que en los próximos 10 años, la incidencia de DM aumentará alrededor del 14% y se llegará a 20 millones de personas con diabetes, una cifra mayor de lo que se espera por el simple incremento poblacional.³ Este comportamiento epidémico probablemente se debe a varios factores entre los cuales se destacan la etnia, el cambio en los hábitos de vida, la obesidad, el envejecimiento de la población y el aumento de la expectativa de vida.

La prevalencia de DM en zonas urbanas oscila entre 7 y 8%, mientras en las zonas rurales es apenas del 1 al 2%. Según la Encuesta Nacional sobre Factores de Riesgo (ENFR 2005) la prevalencia general asciende al 8,5%, en menores de 30 años es inferior al 5% y después de los 60 años de edad es del 22%.⁴⁻⁷

En la Tabla 1 se presentan cifras de prevalencia de la DM2 en localidades latinoamericanas, derivadas principalmente de estudios hechos por miembros del Grupo Latinoamericano de Epidemiología de la Diabetes (GLED) y publicadas en la revista de la ALAD o presentadas durante congresos de la ALAD y de la IDF.⁸

Los estudios sobre costos demostraron que el mayor gasto de atención en las personas con diabetes se debe a las hospitalizaciones y que esa erogación aumenta en función del desarrollo y la progresión de las complicaciones, especialmente las macrovasculares y alcanza valores máximos cuando además, se agregan microvasculopatías.^{9,10}

País	Rango de edad (años)	% Prevalencia cruda (IC 95%)	% Prevalencia ajustada por edad para 30 – 64 años (IC 95%)	
			Hombres	Mujeres
Argentina (Córdoba) ¹	30 - 70	8.2 (2.7 – 6.6)		
Bolivia (S. Cruz) ¹	> 30	10.7 (8.4 – 13)		
Bolivia (La Paz) ¹	> 30	5.7 (3.9 – 7.6)		
Bolivia (El Alto) ⁵	30	2.7 (1.4 – 4)		
Brasil (Sao Paulo) ¹	30 – 69	7.3 (6.1 – 8.4)	7 (5.2 – 8.9)	8.9 (7.1 – 10.7)
Chile (Mapuches) ⁴	≥ 20	4.1 (2.2 – 6.9)		
Chile (Aymaras) ⁴	≥ 20	1.5 (0.3 – 4.5)		
Colombia (Bogotá) ¹	≥ 30	7.5 (5.1 – 9.8)	7.3 (3.7 – 10.9)	8.7 (5.2 – 12.3)
Colombia (Choachí) ²	≥ 30	1.4 (0 – 2.8)		
México (C. de M.) ¹	35 - 64	12.7 (10.1 – 15.3)		
México (SL Potosí) ¹	≥ 15	10.1 (8.3 – 11.8)		
Paraguay (Asunción) ¹	20 – 74	8.9 (7.5 – 10.3)		
Perú (Lima) ¹	≥ 18	7.6 (3.5 – 11.7)		
Perú (Tarapoto) ²	≥ 18	(4.4 (0.2 – 8.6)		
Perú (Huaraz) ⁵	≥ 18	1.3 (0 – 3.8)		

1) Urbana – 2) Suburbana – 3) Rural – 4) Indígena – 5) > 3000 m sobre el nivel del mar

Tabla 1. Prevalencia de diabetes tipo 2 en estudios con base poblacional de Latinoamérica, bajo los criterios diagnósticos de la OMS de 1985.

Las personas con DM2 constituyen un grupo heterogéneo, por lo que tanto se deben individualizar las estrategias terapéuticas para lograr los objetivos del tratamiento. Por otra parte, la obtención de glucemias cercanas a valores normales puede constituir la meta en aquellas personas en las que el logro de esos niveles no conlleve ningún riesgo.

La DM2 es un complejo trastorno metabólico cuya etiopatogenia resulta de la coexistencia de defectos multiorgánicos que incluyen insulinoresistencia en el músculo y tejido adiposo, un progresivo deterioro de la función y la masa de células β pancreáticas, el aumento de la producción hepática de glucosa, la secreción inadecuada de glucagón, la posible disminución de la producción de incretinas y otras alteraciones hormonales.

La insulinoresistencia influida por factores genéticos y ambientales como la obesidad y el sedentarismo, ocurre inicialmente en el músculo esquelético. En la medida que la insulinoresistencia se incrementa en el transcurso de la enfermedad, el páncreas debe compensar con el aumento de la secreción de insulina. Con el progreso de la enfermedad, la capacidad secretoria pancreática disminuye y se evidencia el deterioro de la homeostasis de la glucosa.

El número de fármacos y estrategias para el tratamiento de la DM2 se encuentra en franca expansión, lo que obliga al equipo de salud que considere diversos factores para la toma de decisión y la elección terapéutica: intensidad de la hiperglucemia, antigüedad presunta de la enfermedad, presencia de comorbilidades y de complicaciones crónicas, riesgo de hipoglucemia, efectos colaterales, costos y posibilidad de adhesión y preferencias del paciente.

Se debe enfatizar que los cambios en el estilo de vida: alimentación adecuada y actividad física, se instituyen antes del inicio de la farmacoterapia y nunca los medicamentos deben sustituir a las medidas no farmacológicas. En casos de reciente diagnóstico y con un compromiso metabólico moderado, cuando los cambios en el estilo de vida fracasan para lograr los objetivos de control glucémico, se necesita el tratamiento con agentes farmacológicos.

Por otro lado, en situaciones de hiperglucemia sostenida o de compromiso clínico por la diabetes se impone el agregado de fármacos en un tiempo mínimo. En la medida que la severidad de la circunstancia lo merezca, se considerará incluso la inclusión de insulina, en administración de base combinada o no con agentes orales o en insulino terapia intensificada.

Cualquiera sea la estrategia seleccionada, se tendrá que alcanzar el objetivo de glucemia medido por hemoglobina glicosilada, dentro de un periodo de 3 a 6 meses.

Dada la diversidad y complejidad del tratamiento de la DM2, torna esencial el diseño de guías basadas en las evidencias clínicas para que tanto los especializados, como los médicos clínicos, generales, internistas y de familia traten en forma eficaz y segura a las personas con DM2.

El objetivo de estas recomendaciones es proveer al equipo de salud de una herramienta útil y clara para el manejo terapéutico de las personas con diabetes.

Para la confección de las mismas se convocó a un Grupo de Expertos integrado por médicos nutricionistas, endocrinólogos y clínicos especializados en Diabetes, todos miembros titulares de la Sociedad Argentina de Diabetes.

Los integrantes de este Grupo, analizaron la literatura disponible en distintas fuentes y la clasificaron de acuerdo a su nivel de evidencia.

Nivel de evidencia	Tipos de estudio
A	<ul style="list-style-type: none"> • ECC correctamente aleatorizado con un control explícito del error alfa y un poder suficiente • Metanálisis de buena calidad
B	<ul style="list-style-type: none"> • ECC correctamente aleatorizado pero sin un control explícito del error alfa y/o que no alcanzan un poder suficiente para probar en forma inequívoca la efectividad de una intervención • Análisis de subgrupos y post hoc de ECC, que no alcanzan un poder suficiente para probar en forma inequívoca la efectividad de una intervención • Revisión sistemática • Informe del comité de expertos con metodología explícita
C	<ul style="list-style-type: none"> • ECC sin una correcta aleatorización • Estudios de cohorte
D	<ul style="list-style-type: none"> • Series de antes y después • Estudio de cohorte histórica • Estudio de caso – control
Otros (E)	<ul style="list-style-type: none"> • Serie de casos, revisiones de casos, opinión de expertos, etc.
ECC: Experimento clínico controlado	

Tablas 2. Nivel de evidencia que se utiliza en el Documento Guía.

Se revisó la bibliografía y *las conclusiones se evaluaron de acuerdo a su nivel de evidencia*, que se describen en la tabla 2. En el informe se colocan en negrita a final del párrafo.

Posteriormente un comité de redacción desarrolló el documento final.

Cambios en el estilo de vida

Plan de Alimentación

La terapia nutricional es una parte fundamental del tratamiento integral y del auto cuidado de la DM.

Los objetivos de la terapia nutricional del paciente diabético, son:

- 1) Mantener o mejorar la calidad de vida y la salud metabólica y nutricional
- 2) Prevenir y tratar las complicaciones agudas y crónicas de la enfermedad, y
- 3) Tratar las comorbilidades y trastornos asociados.

La terapia nutricional puede reducir la Hemoglobina Glicosilada (HbA_{1c}) en un 1.0 a 2.0%, en una proporción que es igual o mayor que algunos fármacos antidiabéticos, efecto que se acentúa cuando se usa con otras estrategias en el cuidado de la diabetes.

Se estima que el 80% de la población con DM2 tiene sobrepeso u obesidad. El riesgo de muerte por todas causas, cardiovasculares y algunas formas de cáncer aumentan con el excesivo contenido de grasa corporal, predominantemente abdominal.

La pérdida de peso aumenta la sensibilidad a la insulina, mejora la captación periférica de glucosa y disminuye su producción hepática, con lo que desciende la glucemia en ayunas y prandial. Por ello la pérdida de peso es un objetivo terapéutico importante para individuos diabéticos con sobrepeso u obesidad. ^{11,12}

Un problema adicional para el cumplimiento del plan de alimentación es el grado de *adhesión del paciente a la prescripción*. En ese sentido el trabajo del equipo de salud (médico, nutricionista-dietista o licenciado en Nutrición, educador en diabetes) suele jugar un papel destacado en la educación, el entrenamiento, la motivación y el reforzamiento para el cumplimiento y sostén en el tiempo de las indicaciones. La educación nutricional es igualmente

efectiva en forma grupal o individual. **(B)**¹³ Se ha demostrado la eficacia de estas medidas para lograr cambios alimentarios duraderos. **(A)**¹⁴

Las personas con diabetes deben seguir un plan de alimentación individualizado para ajustarse a la edad, necesidades biológicas, a patologías concomitantes, cultura, estilo de vida, posibilidades económicas, actividad habitual y preferencias personales.¹⁵

Esto incluye consumo de variedad de alimentos de los 5 grupos principales (vegetales y frutas, cereales, leche y derivados, carnes, aceites y azúcares), asegurando un adecuado ingreso de carbohidratos, proteínas, ácidos grasos esenciales, vitaminas, minerales y de fibra dietaria.¹⁶

Se denomina **fibra** a compuestos de origen vegetal constituidos por macromoléculas no digeribles debido a que las enzimas del intestino no pueden hidrolizar. Se clasifica según el grado de solubilidad en:

- a) **Fibra insoluble:** forma con el agua mezclas de baja viscosidad. Dentro de estas se encuentran la celulosa, la mayoría de las hemicelulosas y la lignina (los cereales son especialmente ricos en fibras insolubles, salvado de trigo).
- b) **Fibra soluble:** forma mezclas de consistencia viscosa cuyo grado depende de la fuente de vegetal o fruta utilizado. Dentro de estas se encuentran la pectina en las frutas y vegetales, especialmente naranjas, manzanas y zanahoria. También se encuentran en las hojuelas del salvado de avena, la cebada y las legumbres.

La fibra soluble mejora el control de la glucosa en sangre, más que las insolubles. Los posibles factores implicados son: retraso del vaciamiento gástrico y atrapamiento de los carbohidratos que reducirían su absorción y por lo tanto disminuye el nivel de glucemia.

Fórmula sintética

1. **Valor Calórico Total (VCT):** el necesario para lograr en correcto estado nutricional.
2. **Hidratos de Carbono:** 50-55%, en lo posible aquellos con bajos índice glucémico y carga glucémica en alimentos ricos en fibras solubles e insolubles. (Ver Anexos Incluya Hidratos de Carbono recomendados).
3. **Proteínas:** 1 gr. /kg de peso teórico/día ó 10-15% del VCT.
4. **Grasas:** 30 a 35% del VCT (como en la población general), distribuida en:
 - a) Menos de 7% de grasas saturadas

b) Menos de 10% de grasas poliinsaturadas. Se intentará lograr una relación entre omega 3 y omega 6 de 4 ó 5:1 con el incremento de consumo de pescados de agua fría). El uso de aceites de pescado en las comidas de las personas con DM2 (3 - 18 g/día) disminuye el nivel de triglicéridos e incrementa el c-HDL.

c) Completar con grasas monoinsaturadas

d) Disminuir a menos del 1% los ácidos grasos trans (margarina, frituras, galletas dulces y saladas hechas con aceite vegetal).^{17 - 20}

5. **Fibra:** Mas de 5 g/día. Tener en cuenta aporte calórico 10 a 13 g cada 1000 cal, 25 g/ 2000 calorías.

Los alimentos deberían tener un índice gramo:caloría elevado para aumentar la saciedad, desalentar el sobreconsumo y lograr un peso saludable. Se prefiere alcanzar dicha cifra con el plan alimentario pues se produce un mejor efecto metabólico. Si no se logra se pueden utilizar suplementos de fibra.^{21,22}

Edulcorantes

FDA ha aprobado Acesulfame potasio, aspartame, sacarina, neotame y sucralosa. Health Canada, la EMEA y el ANMAT, además a los ciclamatos. Todos han mostrado seguridad cuando se usan en personas con diabetes.

Por otro lado, no se demostrado la seguridad de los edulcorantes durante el embarazo. Sin embargo, se acepta el consumo de acesulfame potasio, aspartame y sucralosa dentro de límites considerados de ingesta diaria, en cambio, se sugiere no utilizar sacarina ni ciclamatos durante el embarazo y la lactancia.

Vitaminas y minerales

En una alimentación completa y balanceada son suficientes. No existen evidencias que la administración de suplementos con vitaminas y minerales a los pacientes diabéticos, produzcan efectos favorables. Tampoco ha mostrado beneficios el agregado de antioxidantes como Vitaminas E, C y beta-carotenos. **(A)**^{23,24}

Alcohol

Se tiene que desalentar su consumo o limitarlo a 5-10% del VCT, sin que exceda los 30 g/día (2 ingestas diarias). Ejemplo de 1 ingesta: 200 mL de cerveza, 75-100 mL de vino ó 25 mL de alcoholes destilados; equivalen a 10-15 g/día de alcohol.

Adaptación a comorbilidades

Hipertensión arterial

Se debe restringir la ingesta de sodio a menos de 2.4 g diarios (6 g de cloruro de sodio) y asegurar el aporte de potasio, magnesio y calcio con vegetales y frutas.

Insuficiencia Renal Crónica ^{25 - 27}

1. Carbohidratos (% de calorías)	50 - 60
2. Proteínas	0.8 g/kg teórico/día
3. Grasas Total (% de calorías)	< 30
4. Grasas Saturadas (% de calorías)	<10
5. Colesterol (mg/día)	<200
6. Sodio (g./ día)	< 2.3
7. Fósforo (g./ día)	
a) Estadio 1-2	1.7
b) Estadio 3-4	0.8-1.0
8. Potasio (g./d)	
a) Estadio 1-2	> 4
b) Estadio 3-4	2.4

Obesidad

Para la pérdida de peso, tanto las dietas restringidas en carbohidratos o en grasas pueden ser efectivas en el largo plazo. **(A)** ²⁸

En este caso se sugiere tener en cuenta que:

1. La cantidad mínima de carbohidratos digeribles es de 130 g/día. Esta cantidad provee una adecuada cantidad de glucosa como fuente de energía para el SNC sin necesidad de síntesis de glucosa a partir de las proteínas o grasas ingeridas (gluconeogénesis).
2. Si la dieta hipocalórica es restringida en carbohidratos y se compensa el VCT con grasas y proteínas se tiene que vigilar el perfil de lípidos y la función renal (mas aún en pacientes con nefropatía). Asimismo hay que ajustar la terapéutica farmacológica según la necesidad de cada paciente. **(E)**
3. Si la dieta hipocalórica es restringida en grasas y se compensa el VCT con carbohidratos, se debe considerar el eventual efecto desfavorable de un índice glucémico elevado y un probable incremento en los triglicéridos. **(E)**

Recomendaciones sobre el plan de alimentación en la diabetes tipo 2

1. Indicar una dieta suficiente, armónica, completa, balanceada y adaptada a las necesidades individuales, culturales y económicas del paciente, teniendo en cuenta su motivación y su impacto sobre la calidad de vida.
2. Recomendar hidratos de carbono con bajo índice glucémico, escasa carga glucémica y que se acompañen de alto contenido de fibras tanto solubles como insolubles, como frutas, vegetales, granos enteros y legumbres, con el objetivo de mejorar el control glucémico y lipídico en adultos con DM2. **(B)** ^{29,30}
3. Distribuir los alimentos con carbohidratos a lo largo de todo el día y evitar la inclusión de una cantidad excesiva de carbohidratos en cualquiera de las comidas. **(A)**
4. Proponer un descenso de peso racional del 5-10% del inicial en los primeros 6 meses, con el que se demostró una reducción de la morbilidad si se mantiene a los 5 años, según la OMS. Una baja aunque sea menor al 5% puede ser beneficiosa. Un descenso superior al 10% tendrá un impacto metabólico más eficaz en el largo plazo. **(A)**
5. Evitar o reducir el riesgo de hipoglucemia en pacientes tratados con secretagogos o insulina, con los ajustes necesarios entre el plan alimentario y los fármacos.
6. Incentivar la *adhesión al cuidado alimentario* a través de intervenciones que combinan *la educación nutricional* con el propósito de producir cambios en el comportamiento que motiven y ayuden a las personas a adquirir habilidades y el apoyo necesario para mantener los patrones diarios de alimentación y preparación de alimentos. **(B)**
7. Reforzar los conceptos sobre el cuidado alimentario y la pérdida de peso en cada consulta. Los cambios de hábitos no se logran por sólo enunciarlos y requieren de apoyo y fortalecimiento permanentes. **(E)**
8. No aconsejar el empleo de alimentos comercializados con la denominación “para personas con diabetes”. En caso que el paciente desee utilizar alguno de ellos, leer la “información nutricional” junto a él, para su orientación. **(E)**

Prescripción, elaboración y provisión del plan de alimentación

1. El médico de cualquier nivel de atención, debe prescribir el plan alimentario adecuado, individualizado y adaptado al momento biológico **(E, ADA)** particularmente en pacientes de reciente diagnóstico, sin complicaciones o con comorbilidades leves o ausentes.

2. Un profesional con experiencia o competencia en Nutrición establecerá el plan de alimentación en casos complejos (comorbilidades severas: obesidad, hipertensión, dislipidemia, etc.), presencia de complicaciones (insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, etc.), situaciones especiales (embarazo, etc.) o ante toda circunstancia que el clínico considere (derivación oportuna) y siempre que sea posible.
3. Un Nutricionista Dietista o Licenciado en Nutrición entrenado en el manejo del paciente diabético tomará a cargo la *realización nutricional* (**B, American Diabetes Association o ADA y Canadian Diabetes Association o CDA**) y colaborará en la educación y el asesoramiento nutricional.
4. Toda persona con diabetes que no logre los objetivos nutricionales y cambios en el comportamiento debe ser referida a un nivel de atención adonde se le pueda brindar asesoramiento especializado.³¹

Actividad física y/o ejercicio

Diversos estudios epidemiológicos, indican que las personas que mantienen una forma de vida activa, tiene menos probabilidades de desarrollar alteraciones en la tolerancia a la glucosa y DM2. Más aún, se halló que el efecto protector del ejercicio fue mayor para aquellos individuos que llevaban en sí, más susceptibilidad y riesgo de desarrollar la DM.³²

Se demostró que la realización de *ejercicios regulares* incluso en personas adultas mayores, tienen una reducción de la resistencia a la insulina y la DM2. Suelen revelar una mejor tolerancia a la glucosa y una respuesta de insulina más baja que los sujetos sedentarios de la misma edad. Asimismo, el mantenimiento de actividad física regular, es el mejor predictor del mantenimiento de la pérdida de peso.^{33 - 35}

El ejercicio integrado a planes de cambios en el estilo de vida, ha sido eficaz para evitar o retardar el inicio de diabetes en personas con tolerancia a la glucosa alterada.^{36 - 39}

Las evidencias demuestran un descenso de A_{1c} de 0.6% a 0.66% (análisis sistemático de Boule y colaboradores⁴⁰, de Thomas y colaboradores⁴¹, aunque para Kelley no fue significativo.^{43,43} Existen además, cambios favorables en el perfil lipídico por el ejercicio en la DM2, con descenso de triglicéridos y ascenso del c-HDL y la disminución significativa del c-LDL ¡Error! Marcador no definido.. A diferencia de lo que sucede en la población general, entre los diabéticos no se han encontrado resultados consistentes por el ejercicio sobre la presión arterial.⁴⁴

En la indicación del ejercicio tienen importancia el *tipo, el tiempo de realización, la intensidad y la gradualidad* con la que esta se adecua a cada individuo y luego se va acrecentando en la medida que la condición del diabético lo permite.

Los particulares cuidados en una persona con diabetes

Los diabéticos tipo 2, a menudo tienen dificultades para hacer ejercicios (obesidad, artropatías, etc) y presentan mayores riesgos de lesiones o la posibilidad de exacerbar enfermedades subyacentes o complicaciones de la diabetes. Es prudente efectuar una evaluación previa a la realización de ejercicios físicos.

Se realizará:

1) ECG de reposo, a todos: (D)

1. Los mayores de 40 años.
2. Los pacientes con más de 15 años de diabetes.
3. Los que practiquen deportes de competición.
4. Quienes presenten hipertensión arterial, proteinuria, reducción de pulsos o soplos vasculares, en forma independiente a la edad.

2) ECG de esfuerzo (Prueba ergométrica graduada)

1. Antes de iniciar una actividad física con una intensidad mayor que una rápida caminata, el paciente con diabetes sin manifestaciones de afectación cardiovascular y ECG en reposo normal debe ser estratificado en su riesgo cardiovascular a 10 años. Si el mismo es > 10%, debe realizarse ergometría. **(E, ADA)**
2. En el paciente con diabetes asintomático con ECG anormal inespecífico **(D, CDA)**
3. Paciente con diabetes con síntomas típicos o atípicos (disnea, molestias tóraco-abdominales)

Recomendaciones

Prescripción de ejercicio

1. El médico de cualquier nivel de atención es quien debe indicar *por escrito*, el plan de actividad física

2. Debe incluir 150 minutos semanales de ejercicios de intensidad moderada a intensa en forma gradual y progresiva, de tipo aeróbica (50 al 70% de la frecuencia cardiaca máxima). **(A, ADA)**
3. En ausencia de contraindicaciones (por ejemplo: Hipertensión arterial, retinopatía proliferativa activa, etc.) se pueden indicar ejercicios de resistencia en grupos musculares mayores (brazos, hombros, piernas). **(A, ADA)**
4. Se incorporará al profesor de educación física en lo posible, con un desempeño similar al del licenciado en Nutrición en la realización del plan alimentario.

Ejercicios en presencia de complicaciones de la diabetes y según su medicación

1. *Retinopatía*: los ejercicios vigorosos aeróbicos y los de resistencia están contraindicados en presencia retinopatía proliferativa y no proliferativa severa.
2. *Neuropatía periférica*: los ejercicios de impacto no deben realizarse en pacientes con marcada hipoestesia y en el pie de Charcot. En estos casos se sugiere natación, bicicleta, ejercicios de miembros superiores, etc.
3. *Neuropatía autonómica cardíaca*: se manifiesta por hipotensión postural, taquicardia persistente sin adaptación al esfuerzo y se asocia a alto riesgo de eventos cardiovasculares. Estos pacientes deben ser profundamente evaluados previo a iniciar actividad física leve a moderada.
4. *Albuminuria y nefropatía*: la actividad física puede aumentar transitoriamente la proteinuria pero no hay evidencia de que acelere la progresión, por lo que no existen restricciones.
5. *Insulina o drogas insulino-secretagogos*. Los pacientes medicados con insulina, sulfonilureas y meglitinidas podrían desarrollar hipoglucemias durante y luego del ejercicio. Ante una glucemia menor a 100 mg/dl previo al ejercicio el paciente debe ingerir 20 g de hidratos de carbono simples.

Adherencia

No obstante las evidencias de los beneficios del ejercicio en personas con DM2, el médico no suele prescribirlo con la frecuencia necesaria y tiene pobre adherencia por parte del paciente.

Ejemplo para prescribir actividad física

Para mejorar el control de su glucemia, o bien para bajar/mantener el peso corporal y/o reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares, se recomienda un plan de al menos 150 minutos semanales (3 a 5 sesiones semanales) de *actividad aeróbica* al 50 a 70% de su frecuencia cardiaca máxima (que se deberá explicar como medir), junto con *ejercicios de resistencia* que incluyan grandes grupos musculares de miembros inferiores, superiores y tronco (en 3 series de 6-10 repeticiones) con cargas leves a moderadas.

Tratamiento farmacológico de la obesidad y cirugía bariátrica en diabetes tipo 2.

En la obesidad se puede indicar farmacoterapia en personas:

1. Con Índice de Masa Corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² sin comorbilidades o factores de riesgo.
2. Con IMC ≥ 27 kg/m² con comorbilidades o factores de riesgo.

Se puede iniciar el tratamiento cuando fracasa la terapia nutricional y / o la actividad física y no se consigue una pérdida del 5 al 10 % del peso inicial, o bien una vez que se alcanza el objetivo, pero no se pueda mantener el peso corporal.

Drogas Anti-obesidad

Sibutramina y *Orlistat* son las drogas eficaces en obesos con DM2, ya que mejoran el control glucémico y metabólico y producen cambios favorables en los niveles de lípidos.

La Sibutramina tiene la propiedad de aumentar en forma sostenida la saciedad, por tanto es útil en los pacientes con hábitos alimentarios irregulares, como aquellos que ingieren repetidos “snacks” (picoteadores).

La Sibutramina se debe evitar en pacientes (contraindicada) con: hipertensión arterial no controlada, isquemia coronaria, insuficiencia cardiaca u otra patología cardiaca. En cambio, no se tiene que indicar Orlistat ante procesos inflamatorios u otras patologías crónicas intestinales.

No hay evidencias sobre beneficios de la asociación de Sibutramina con Orlistat.⁴⁵

Cirugía bariátrica

En la DM2, se deberá considerar la cirugía bariátrica en personas con IMC > 35 kg/m², siempre que no haya respondido al tratamiento mediante cambios en el estilo de vida **(B)**. Aún no hay suficientes evidencias para hacer una recomendación general **(E)**. Estas personas deben tener monitoreo médico estricto.

La Banda Gástrica y el By Pass Gástrico son eficaces en la DM2.

Mediante un estudio de meta-análisis de cirugía bariátrica se concluyó que el 78% de personas con DM2 tuvieron una completa resolución de su diabetes y este porcentaje se mantuvo durante 2 años de seguimiento. Los logros fueron mayores con cirugías de by pass intestinal que con restricción de la capacidad gástrica. Adicionalmente existen evidencias que mediante la cirugía de by pass intestinal, hay una reducción de la glucemia independiente y aditivo, a sus efectos sobre el peso corporal.

La cirugía bariátrica es costosa y tiene riesgos. A largo plazo se puede presentar deficiencia de vitaminas y minerales, osteoporosis y raramente hipoglucemia. ⁴⁶

Drogas que se utilizan para el tratamiento de la Diabetes tipo 2

Generalidades

Al prescribir alguna/s de las drogas que se describirán a continuación, se deberá considerar:

- 1) Las características fisiopatológicas y clínicas de cada paciente en particular y el estadio evolutivo de su enfermedad **(A)**.
- 2) Que cuando se necesite combinar dos o más drogas para obtener las metas de control metabólico, se deben asociar preferentemente drogas con mecanismos de acción farmacológica complementarios **(A)**.
- 3) El efecto reductor sobre la glucemia (expresado por los niveles de HbA_{1c}). Independientemente del mecanismo de acción de cada droga, *la eficacia del fármaco aumenta en función del valor inicial de la HbA_{1c}: cuanto más alto sea el nivel de HbA_{1c} al comenzar (“en la base”), mayor será el efecto reductor que se observe* **(A)**.
- 4) Que el tiempo necesario para determinar la eficacia de cada droga varía según su clase y forma farmacéutica **(A)**.
- 5) Que las metas terapéuticas, generalmente, se logran con dosis submáximas de la mayoría de las drogas **(B)**

- 6) Que salvo algunas sulfonilureas (SU) y la metformina, las drogas utilizadas para el tratamiento de la DM2 tienen un costo elevado y pueden no tener cobertura total por parte de las entidades de financiamiento de la salud. Ante la falta de evidencia de la relación costo-efectividad de algunas de las drogas analizadas, en el momento de la prescripción uno de los criterios a considerar será la accesibilidad al medicamento **(E)**.

Drogas que reducen la insulinoresistencia (insulino-sensibilizadoras)

Metformina

Modo de acción. Efecto sobre mecanismos patogénicos

La metformina es un potente agente insulinosensibilizador que actúa primariamente por disminución en la producción hepática de glucosa y adicionalmente mejora la sensibilidad periférica a la insulina.

Disminuye un 35-40% la gluconeogénesis hepática y también la glucogenolisis. Este efecto se traduce sobre todo en la reducción de la concentración de la glucosa plasmática de ayunas. A nivel molecular la metformina activa la AMPKinasas, enzima presente en el hepatocito, la célula muscular esquelética, el adipocito, la célula β pancreática y el cardiomiocito.⁴⁷

Mejora además la utilización periférica de glucosa en un 18-22% en base a tres mecanismos, en los que aumenta:

1. La captación periférica de glucosa a nivel del tejido muscular esquelético en aproximadamente un 15%, como consecuencia de la traslocación del GLUT 4 desde el citosol a la membrana plasmática, aunque también mejora la fosforilación del complejo IRS del receptor de insulina.
2. El metabolismo no oxidativo de la glucosa (síntesis de glucógeno)
3. El metabolismo oxidativo de la glucosa (glucólisis)
4. Complementariamente la expresión del gen de GLP-1.

Eficacia

Reduce la A_{1c} entre un 1.5 % y un 2 % (aunque depende del valor inicial de la HbA_{1c}).

Disminuye los niveles circulantes de insulina.

Por su mecanismo de acción no genera hipoglucemia, ni aumento de peso. Reduce los niveles circulantes de ácidos grasos libres y de triglicéridos.

Efectos sobre la masa y función de las células β

La metformina disminuye la lipo y glucotoxicidad sobre el islote pancreático y mejora secundariamente, la función de las células β pancreáticas.

Dosis

Se recomienda comenzar con una dosis baja (500/850 mg) 1 ó 2 veces por día con las comidas principales (almuerzo y/o cena).

Después de 5–7 días, si no hay síntomas gastrointestinales, se aumenta a 850 ó 1000 mg después del desayuno y la cena.

Si aparecen efectos gastrointestinales, se regresa a la dosis anterior y se aumenta nuevamente luego de unos días o se cambia a la forma XR (de liberación prolongada) que se ofrece en concentraciones de 500, 750 y 1000 mg.

La dosis máxima efectiva es de 2000 mg. Existe solo un aumento ligero de la eficacia con una dosis de 2500 mg diarios.⁴⁸

Seguridad y efectos adversos

Los efectos adversos gastrointestinales son los más frecuentes. Consisten en náuseas, diarrea, anorexia, molestia abdominal y sabor metálico. Ocurren en el 10 % de los casos. En una cuarta parte de ellos, obliga a suspender el tratamiento. *Los efectos gastrointestinales no son dosis-dependientes por encima de 1000 mg/día.*⁴⁸

Su uso está contraindicado en las siguientes circunstancias:^{48 - 51}

1. Compromiso renal: creatinina plasmática >1.5 mg/dl en hombres o >1.4 mg/dl en mujeres.
2. Toda situación que lleve rápidamente a la hipoxia tisular, como la Insuficiencia cardíaca, la Insuficiencia respiratoria y la sepsis
3. Insuficiencia hepática, incluyendo la hepatopatía alcohólica. Si bien la metformina no tiene metabolización hepática, puede aumentar la concentración plasmática de ácido láctico.
4. El abuso de alcohol, porque puede provocar toxicidad hepática aguda

Cabe consignar que la acidosis láctica es una complicación extremadamente rara (menos de 1 caso por cada 100.000 pacientes tratados) pero potencialmente fatal.

Contraindicaciones transitorias:

1. Administración intravenosa de agentes de contraste radiográficos.
2. Cirugía programada de mediana/alta complejidad.

Factores de riesgo cardiovascular (cambios significativos a largo plazo)

La mayoría de los efectos sobre el aparato cardiovascular, se deben a propiedades intrínsecas de la metformina: no dependen de la dosis y en gran parte no son secundarios a su efecto antihiper glucemiante.

Se reconoce:

1. La mejoría
 - a) Del perfil lipídico con descenso de la concentración de triglicéridos, de ácidos grasos libres, de c-LDL, c-VLDL, Colesterol total y elevación del c-HDL.
 - b) De la fibrinólisis y la disminución de la hipercoagulabilidad por descenso del PAI-1 (Activador tisular de plasminógeno) y de la agregación y adhesión plaquetaria.
 - c) De la función diastólica
 - d) De la función endotelial
 - e) De marcadores de inflamación
2. La Disminución (modesta) de la presión arterial

La metformina reduce los eventos macrovasculares en pacientes con DM2. En el UKPDS bajó un 36% la mortalidad y un 39% el infarto de miocardio en personas con DM2 y sobrepeso. ^{52 - 55}

Recomendaciones

1. Se debería iniciar con Metformina en conjunto a cambios de estilo de vida particularmente en casos en que se comprueba una prolongada evolución o un compromiso moderado del estado metabólico y/o clínico. **(A)**

2. Se podría comenzar luego que no se logren las metas de control de glucemia, con el plan de alimentación, el ejercicio y la pérdida de peso, particularmente en casos de leve compromiso clínico y/o metabólico.
 3. Se utilizará como monodroga o en combinación con sulfonilureas, incretinas (análogos y agonistas de GLP1), incretinas inhibidoras de DPP-4, meglitinidas, tiazolidinedionas, inhibidores de alfa glucosidasa, insulina y análogos de insulina.
- (B).**

Tiazolidindionas (TZD o glitazonas)

Modo de acción. Efecto sobre mecanismos patogénicos

Las TZD disponibles en Argentina son dos: pioglitazona y rosiglitazona.

Ejercen su acción como agonistas de los receptores nucleares PPAR gamma que regulan la transcripción génica.

Los receptores PPAR γ se encuentran predominantemente en adipocitos, por lo que estos fármacos regulan la adipogénesis y secundariamente el metabolismo de lípidos y de glucosa generando una disminución en la concentración de ácidos grasos libres y glucosa circulantes. Por su modo de acción, mejoran la sensibilidad periférica a la insulina y en menor escala, reducen la producción hepática de glucosa.

Existen también receptores PPAR gamma en el endotelio vascular, macrófagos, células espumosas (donde ejercen actividad antiinflamatoria), en células β pancreáticas, mama, colon y próstata.

Eficacia

Cuando se emplean en monoterapia las TZDs producen una reducción promedio de la HbA_{1c} en un 0.5 – 1.5 %. ⁵⁶

Reducen los niveles circulantes de insulina, de ácidos grasos libres, de marcadores, de inflamación vascular (como la PCR y la interleukina 6) y aumentan los niveles circulantes de adiponectina. ⁵⁷

Un estudio aleatorizado controlado demostró que la rosiglitazona, administrada a diabéticos de reciente diagnóstico, mantuvo el control glucémico por un tiempo mayor (57 meses) que las sulfonilureas (33 meses) y la metformina (45 meses) (ADOPT). ⁵⁸

Efectos sobre la masa de las células β

Algunos datos provenientes de experiencias en animales sugieren una protección potencial del islote cuando se las compara con los secretagogos del grupo de las sulfonilureas. No se ha demostrado este efecto en seres humanos.

Dosis

1. Pioglitazona: 15, 30, o 45 mg, 1 vez/día Dosis máxima: 45 mg/día.
 - a) No requiere ajuste en caso de insuficiencia renal o en ancianos.
2. Rosiglitazona: Dosis inicial 4 mg 1 vez al día; incrementar al cabo de 12 semanas.
 - a) Dosis máxima 8 mg.

Seguridad y tolerabilidad

Tanto la pioglitazona como la rosiglitazona aumentan el riesgo de insuficiencia cardíaca (riesgo relativo aproximado de 2).

Respecto a otros eventos cardiovasculares, la evidencia es más controvertida.

Los estudios realizados con pioglitazona en prevención primaria y secundaria (Ensayo PROACTIVE), encontraron una disminución del riesgo del índice combinado de muerte, accidente cerebrovascular (ACV) e infarto de miocardio (IM).⁵⁹

A través de un metanálisis de 42 estudios randomizados controlados se halló que rosiglitazona se asoció con un aumento significativo en el riesgo de IM.⁶⁰ En el estudio RECORD se evaluó análisis de *no inferioridad* de rosiglitazona y se demostró que en pacientes tratados con rosiglitazona + metformina o sulfonilureas la eficacia no fue inferior a la de la rama metformina + sulfonilureas respecto a internación o muertes por evento cardiovasculares. Si bien los datos sobre IM no fueron concluyentes y persistió la mayor incidencia de insuficiencia cardíaca, se estimó que rosiglitazona no aumentó el riesgo de morbi mortalidad cardiovascular total, cuando se comparó con agentes hipoglucemiantes estándar.⁶¹

Se reconocen otros efectos adversos:

1. Aumento de peso (aunque se produce por diferenciación de adipocitos y expansión de la masa adipocitaria).
2. Edema leve o moderado.
3. Anemia.

4. Incremento del riesgo de fracturas sobre todo en las extremidades y con mayor frecuencia en el género femenino (el exceso de fracturas de 0,8 casos/año por cada 100 mujeres en tratamiento con Pioglitazona, es similar al que se observó con rosiglitazona en los estudios ADOPT y RECORD).

5. Edema de mácula y cataratas.

Pioglitazona y Rosiglitazona están contraindicadas en:

1. Insuficiencia cardíaca grados III y IV

2. Enfermedad hepática activa (transaminasas séricas > 2.5 veces el límite superior normal).

3. Edema severo.

4. En mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y/o antecedentes de fracturas.

5. Embarazo y lactancia.

6. En población pediátrica.

Dadas las controversias antes citadas se incluye la posición del ANMAT para rosiglitazona (Res. No. 706/93) elaborada en agosto 2007 (con base en los datos de los estudios ADOPT, DREAM y el análisis preliminar del RECORD), que mantiene su indicación para pacientes con DM2 y advierte sobre su uso en pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular.^{63 - 65} A su vez la SAD transcribe en su página web www.sad.org.ar las disposiciones de la EMA y la FDA. En el primer caso y en virtud de la nueva información científica disponible a nivel internacional sobre los efectos adversos a largo plazo de la droga, esta agencia sostiene que los beneficios asociados al uso de la rosiglitazona no son mayores que los riesgos, recomendando la suspensión gradual de la autorización de la comercialización de rosiglitazona en Europa; además recomendó que los pacientes no interrumpan su terapéutica pero que discutan con su médico tratamientos alternativos adecuados y que los profesionales no receten medicamentos que contengan rosiglitazona. Por su parte la **FDA** recomendó que el uso de rosiglitazona sea solo cuando no se pueda utilizar otro agente oral para la diabetes. Con respecto a la ANMAT, esta adoptó las siguientes medidas: 1. reformulación de determinados ítems contenidos en el texto del prospecto, que implican limitaciones en su utilización. 2. Modificación de su condición de venta, que en adelante se dé por receta archivada. 3. Instrumentación de un plan de farmacovigilancia o plan de minimización de riesgos. 4. Por otra parte, ha decidido no dar curso a ensayos clínicos que involucren a la droga en cuestión.

No se requiere de ajuste en las dosis de TZD, en caso de insuficiencia renal o en ancianos.

Factores de riesgo cardiovascular (cambios significativos a largo plazo)

La pioglitazona tiene un efecto beneficioso sobre el perfil lipídico (aumento de c-HDL y descenso de TG). Estos efectos se producen a través de la activación del receptor hepático PPAR alfa.

Las TZDs disminuyen el estado inflamatorio vascular y reducen levemente la presión arterial sistólica (2 a 3 mmHg).

Ambas drogas tendrían efectos favorables en pacientes con esteatosis hepática.

Recomendaciones

Las TZDs se indican

1. Cuando las metas de tratamiento no se alcanzan con cambios de estilo de vida solos o asociados a metformina. **(A)**
2. En monoterapia en casos de intolerancia a metformina. **(A)**

Fármacos que estimulan la secreción de insulina (insulino secretagogos)

Sulfonilureas

Modo de acción. Efecto sobre mecanismos patogénicos

Las sulfonilureas (SUs) disponibles en nuestro medio son: glibenclamida, gliclazida, glimepirida, glipizida y clorpropamida. Todas ellas aumentan la secreción de insulina por un mecanismo, por el que se unen a receptores específicos en la célula beta denominados SUR, pero que *no* utiliza la metabolización de la glucosa (cierre de los canales de K_{ATP} → apertura de los canales de Ca voltaje-dependientes → aumento del calcio citosólico → secreción de insulina). No modifican la sensibilidad de los tejidos a la insulina en seres humanos, ni en animales pancreatectomizados. Para cada SU se deberá considerar su vida media y modalidad de administración.

Eficacia

Como se mencionó, el descenso de la Hemoglobina glicosilada inducido por diferentes drogas está condicionado por su nivel inicial, en consecuencia el correspondiente a las SUs tiene un amplio rango (0.9 a 2.5%) con una media de 1.5 %.^{65,66}

Empleadas en monoterapia, la disminución de la glucemia es relativamente rápido en comparación con otros fármacos y, como acontece con otras drogas, su eficacia tiende a reducirse con el tiempo de tratamiento.^{67,68}

Efectos sobre la masa y función de las células β

No hay evidencia de que las SU aceleren el deterioro progresivo de la masa y función de las células β .⁶⁴ En algunos ensayos clínicos se ha observado que algunas SU incrementan el cociente proinsulina /insulina, que es un marcador de exigencia funcional (“estrés”) de las células β .⁶⁹

Dosis recomendadas

1. Clorpropamida hasta 500 mg.,
2. Glibenclamida hasta 15 mg.,
3. Gliclazida (formulación habitual) dosis máxima 320 mg y en la de liberación modificada, hasta 120 mg (4 comprimidos de 30 mg).
4. Glimepirida tiene como dosis máxima 8 mg
5. Glipizida puede indicarse hasta 15 mg/día.

Las únicas que se administran en una sola toma diaria son la Clorpropamida y la Gliclazida de liberación modificada. Las demás se deben ingerir antes de las comidas principales.

Seguridad y efectos adversos

Las SU estimulan la secreción de insulina independientemente de los valores de glucemia, por lo que su administración aumenta el riesgo de hipoglucemias⁷⁰

La vida media de las SU no es uniforme y la frecuencia de hipoglucemias es mayor con las de vida media prolongada por lo que se debe evitar el empleo de estas últimas en personas de edad avanzada o con fallo renal o hepática. La vida media de la clorpropamida es la de mayor duración entre las SUs disponibles, se elimina por vía renal y presenta la mayor frecuencia de hipoglucemias por lo que hay que evitar su uso en ancianos y personas con descenso del clearance de creatinina. En este grupo de pacientes (al igual que personas que viven solas o que conducen medios de

transporte público), la aparición de hipoglucemia es menor con glipizida que tiene una vida media más corta (1-5hs).⁷¹

Otra consecuencia del uso de la SUs, es el aumento de peso (promedio de 2 kg).⁶⁵

Factores de riesgo cardiovascular (cambios significativos a largo plazo)

No existe evidencia de efecto sobre el **perfil lipídico o presión arterial**.

A través de ensayos clínicos prospectivos multicéntricos aleatorizados no se confirmó el resultado de un estudio observacional retrospectivo que describió el aumento del riesgo cardiovascular por el uso de sulfonilureas.⁷²

Etapas evolutivas de la enfermedad en la que están indicados

Se indican cuando las metas de tratamiento no se alcanzan empleando cambios de estilo de vida como monoterapia o asociados a metformina. Esto puede ocurrir temprana o tardíamente en la evolución de la enfermedad **(A)**

Secretores de insulina no sulfonilureicos: Meglitinidas

Modo de acción. Efecto sobre mecanismos patogénicos

Las meglitinidas (o análogos de la meglitinida) son la *repaglinida* y *nateglinida*, aumentan la secreción de insulina por un mecanismo similar al de las SU, por lo cual, no tendría fundamento farmacológico su asociación con SU.

Su vida media es más corta que la de las SU y se deben administrar a intervalos menores y próximas a las comidas principales.⁷³ Si se omite una comida, se debe evitar la toma de la meglitinida. No afectan la insulinoresistencia.

Eficacia

Las meglitinidas disminuyen los valores de HbA_{1c} en un 0.5-1,5 %. ¡Error! Marcador no definido. En monoterapia, la nateglinida es menos eficaz para descender la HbA_{1c}.⁷⁰

Efectos sobre la masa y función de las células β

No hay evidencia de que modifiquen el deterioro progresivo de la masa y función de las células β .

Dosis recomendadas

Las dosis aceptadas para repaglinida son entre 0.5 y 4 mg antes de cada una de las comidas principales (12 mg/día) y para la nateglinida: hasta 120 mg antes de cada comida (360 mg/día).

Seguridad y efectos adversos

Su efecto hipoglucemiante es más breve que el de las SUs. El aumento de peso es similar al inducido por las SUs, aunque la frecuencia de hipoglucemia es menor que con estas últimas.⁷⁴ En pacientes con fallo renal es preferible utilizar repaglinida.

Factores de riesgo cardiovascular (cambios significativos a largo plazo)

No existe evidencia que las meglitinidas modifiquen el *perfil lipídico* o la *presión arterial*.

Etapas evolutivas de la enfermedad en la que están indicados

Las meglitinidas se indican cuando las metas de tratamiento no se alcanzan empleando cambios de estilo de vida, como único tratamiento o en asociación a metformina o Tiazolidinedionas **(A)**

Por su rápido inicio y su vida media corta, se adecua para su uso principalmente de la glucemia prandial **(A)**

Esto puede ocurrir temprana o tardíamente en la evolución de la enfermedad. **(A)**

Agonistas y/o Análogos del Receptor de Glucagon Like Peptide 1 (GLP-1)

Modo de acción. Efecto sobre mecanismos patogénicos

En el momento que se edita este documento, la única droga de este grupo disponible es el agonista de GLP-1 exenatida y se contará en un futuro próximo con Liraglutida.

Exenatida, se administra por vía subcutánea.⁷⁵ Estimula los receptores de GLP -1 y aumenta los niveles circulantes del mismo y/o restablece la acción reducida del GLP-1 que se describe en pacientes con DM2.

Estimula la secreción de insulina, con un efecto dependiente de la concentración de glucosa en sangre, por lo que el riesgo de hipoglucemia es bajo (acción normoglucemiante "glucosa dependiente").

Se han descrito los siguientes efectos adicionales: disminución de la secreción de glucagón, retardo del vaciamiento gástrico e inhibición del apetito a nivel central. Todo esto favorece el control metabólico y el descenso de peso.

Liraglutida es un análogo del GLP-1, cuyo mecanismo de acción es similar y se dispondrá en inyectable, una vez por día.

Eficacia

Al igual que otras drogas su efecto sobre la HbA_{1c} depende de su valor inicial y se estima que disminuye entre 0,5% y 1%. Algo similar ocurre con el descenso de peso. En promedio se considera una disminución de 5 Kg en un año.⁷⁵

Efectos sobre la masa y función de las células β

En un estudio no controlado con placebo y en administración conjunta con metformina se mantuvo el control eficaz de la HbA_{1c} (indicador de mantenimiento de función de las células β) durante 3 años.

En modelos animales o cultivos de islotes humanos (*in vitro*) disminuyen la tasa de apoptosis y consecuentemente la supervivencia de las células β. Este no se ha reproducido en humanos.^{76,77}

Dosis recomendadas

Exenatida se inicia con 2 inyecciones diarias de 5 mcg, 60 minutos antes de las comidas principales. Luego de 1 mes, se puede incrementar en base a la respuesta clínica (eficacia y tolerabilidad) a 10 mcg, 2 veces por día.

Seguridad y efectos adversos

La Exenatida promueve el desarrollo de anticuerpos, aunque se desconoce su trascendencia clínica. Se han descrito casos de pancreatitis aguda. Sin embargo, el riesgo de pancreatitis sería similar al registrado con glibenclamida, metformina e inhibidores de la DPP4.⁷⁸

Por su mecanismo de acción, tiene bajo riesgo de hipoglucemia. No se ha establecido la seguridad de esta droga en el largo plazo (más de 3 años). Al inicio del tratamiento, hasta en el 40% de casos puede provocar náuseas, vómitos y diarrea, que en general ceden al continuar el tratamiento.

Factores de riesgo cardiovascular (cambios significativos a largo plazo)

Perfil lipídico. Se han descrito efectos favorables sobre los niveles circulantes de colesterol total, c-HDL, c-LDL y triglicéridos.

Presión arterial. Varios estudios sugieren que son capaces de disminuir la presión arterial sistólica y diastólica.

Etapas evolutivas de la enfermedad en la que están indicados

Se indican cuando las metas de tratamiento no se alcanzan después de haber empleado cambios de estilo de vida asociados a metformina, TZD y/o Sulfonilureas/glinidas). Esto puede ocurrir temprana o tardíamente en la evolución de la enfermedad **(B)**

Inhibidores de la Enzima Dipeptidil.Peptidasa-4, DPP4

En la actualidad se dispone en la Argentina de tres drogas: sitagliptina, saxagliptina y vildagliptina. Existen otros fármacos en ensayo clínico o fase de registro.

Modo de acción. Efecto sobre mecanismos patogénicos

Incrementan la secreción de insulina en forma dependiente de glucosa e inhiben la secreción inadecuada de glucagón. Estos efectos se producen por aumento de los niveles circulantes de GLP-1 y del Glucose dependent insulinotropic peptide (GIP), ya que frenan su degradación pues bloquean a la enzima dipeptidilpeptidasa 4 (DPP 4). Restablecen así, los niveles y/o acción reducida de GLP-1 y/o GIP descripta en personas con DM2.

Eficacia

En promedio, disminuyen los valores de HbA_{1c} en un 0.5 a 0.8%. Tienen efecto neutro sobre el peso corporal. Su eficacia metabólica y seguridad, se han estudiado hasta 2 años.⁷⁹

Efectos sobre la masa y función de las células β

Estudios en cultivos celulares y modelos animales muestran un aumento de la supervivencia de las células beta, pero esto no se ha comprobado en seres humanos.

Dosis recomendadas

- 1) Sitagliptina: 100 mg una vez al día.
- 2) Vildagliptina: 50 mg, 2 veces al día.
- 3) Saxagliptina; 5 mg una vez al día

Seguridad y efectos adversos

Su efecto reductor de la glucemia depende de la concentración de glucosa en sangre por lo que el riesgo de hipoglucemia es bajo (acción "glucosa dependiente").

Su administración se acompaña de incremento del riesgo de infecciones del tracto respiratorio superior (riesgo relativo de 1.7)⁸⁰ y de infecciones urinarias (riesgo relativo 1.5).
¡Error! Marcador no definido. La sitagliptina puede utilizarse en pacientes con deterioro de la función renal (Clearance de Creatinina < 50 ml/min), pero se tiene que reducir a la mitad la dosis habitual. No hay datos referidos a vildagliptina.

Se debe solicitar hepatograma cada 3 meses cuando se usa vildagliptina por su metabolización hepática. No se ha establecido la seguridad de estas drogas en el largo plazo (más de 3 años).

Factores de riesgo cardiovascular (cambios significativos a largo plazo)

Parecen modificar modestamente el perfil lipídico, con reducción de triglicéridos posprandiales. Reducen de manera leve la presión arterial. Tienen efecto neutro sobre el peso corporal.

Etapas evolutivas de la enfermedad en la que están indicados

Se indican cuando las metas de tratamiento no se alcanzan al utilizar cambios de estilo de vida solos o asociados a metformina, TZD y/o Sulfonilureas/Meglitinidas). Esto puede ocurrir temprana o tardíamente en la evolución de la enfermedad.

Drogas que disminuyen la absorción de la glucosa: Inhibidores de Alfa Glucosidasa

El único fármaco de este tipo que se dispone en nuestro medio, es la Acarbosa.

Modo de acción. Efecto sobre mecanismos patogénicos

Su efecto sobre la glucemia se debe a que disminuyen la absorción de glucosa porque inhiben la enzima alfa glucosidasa intestinal. En consecuencia se retarda la digestión de los polisacáridos por lo que afecta especialmente la glucemia durante el período prandial.

No existe evidencia de que actúen directamente sobre la secreción de insulina o la insulinoresistencia.

Tipo de fármaco	Hemoglobina Glicosilada	Acción farmacológica	Efectos adversos	Hipoglucemia
Inhibidores de DPP-4	↓	Mejoran la glucemia prandial de manera dependiente de glucosa Neutral en peso	Se requiere de tiempo (semanas) para obtener el efecto máximo	Poco frecuente
Agonistas del receptor de GLP-1	↓ o ↓↓	Mejora de la glucemia prandial de manera dependiente de glucosa. Descenso de peso	Náuseas, vómitos, diarrea	Poco frecuente
Sulfonilureas	↓↓ o ↓↓↓	Hipoglucemiante independiente de glucosa	Aumento del peso corporal	Si Gliclazida y gimepirida generan menos hipoglucemias que glibenclamida
Meglitinidas	↓ o ↓↓	Hipoglucemiante independiente de glucosa. Mejora de la glucemia prandial	Requiere de varias tomas en el día. Aumento del peso corporal.	Si
Inhibidores de alfa - glucosidasa	↓	Mejora de la glucemia prandial No modifican el peso	Manifestaciones gastrointestinales Disminuyen la absorción de Vitamina B12	Poco frecuente

Tabla 1 Principales características de los fármacos que estimulan la secreción de insulina o de los que retardan la absorción de los glúcidos.

*Fármacos nuevos (se esperan datos de seguridad a largo plazo)

↓ - descenso de HbA1c < 1.0%*

↓↓- descenso de HbA1c 1.0 a 2.0%

Eficacia

Disminuyen los valores de HbA_{1c} en un 0.5-0,8%.^{81,82}

Efectos sobre la masa y función de las células β

No existe evidencia de que modifiquen el deterioro progresivo de la masa y función de las células β.

Dosis recomendada

50 a 100 mg hasta 3 veces por día, antes de las comidas.

Seguridad y efectos adversos

Su administración se acompaña de intolerancia gástrica, meteorismo y diarrea.⁸³

Se recomienda iniciar la terapia con 50 mg. antes de las comidas principales y aumentar progresivamente según necesidad y tolerancia, hasta alcanzar la dosis máxima que es de 100 mg., 3 veces por día.

Factores de riesgo cardiovascular (cambios significativos a largo plazo)

No modifica el *perfil lipídico*, la *presión arterial* y/o el *peso corporal*.

Etapas evolutivas de la enfermedad en la que están indicados

Se indican cuando las metas de tratamiento no se alcanzan empleando cambios de estilo de vida solos o asociados a metformina. Esto puede ocurrir temprana o tardíamente en la evolución de la enfermedad. **(A)**

Insulinoterapia en la diabetes tipo 2

Insulinas Humanas y Análogos de Insulina

Etapas evolutivas de la enfermedad en la que están indicados

En la DM2, la insulinoterapia se indica en las siguientes situaciones clínicas:

1. Como tratamiento inicial en pacientes de reciente diagnóstico que presentan signos y síntomas de descompensación metabólica moderada a severa (adelgazamiento, cetosis, enfermedades intercurrentes) y glucemias superiores a 240 mg/dl en ayunas y/o HbA_{1c} mayor a 9%.
2. En pacientes con tratamiento adecuado (ejercicio, dieta y agentes orales).⁸⁴ **(D)**.

La insulino terapia transitoria está indicada en las siguientes situaciones clínicas:

1. En pacientes con hiperglucemia sintomática aun con niveles glucémicos y de HbA_{1c} menores a los mencionados.
2. Personas con DM2 que presenten descompensación glucémica severa por una situación médica o una enfermedad intercurrente. La evolución del estado clínico o la afección intercurrente determinará la transitoriedad del tratamiento, como: embarazo **(A)**, cirugías **(D)**, infecciones graves **(D)**, fármacos hiperglucemiantes **(D)**, traumatismo graves **(D)**, quemaduras **(D)**, pacientes críticos en cuidados intensivos **(A)**, desnutrición, alimentación por vías de excepción, infarto de miocardio **(B)**, ACV **(B)** y estado en el que persisten signos de catabolismo,

En las siguientes condiciones clínicas la insulino terapia está indicada en forma definitiva:

1. Mal control metabólico sostenido a pesar del tratamiento instituido (no se logran los objetivos de glucemia ni de HbA_{1c}).
2. Insuficiencia renal crónica.
3. Presencia de comorbilidades que limiten el uso de los agentes orales (insuficiencia hepática e insuficiencia cardíaca clases funcionales grados III y IV de la American Heart Association).
4. Toxicidad, alergia o contraindicaciones de fármacos insulino secretagogos e insulino sensibilizadoras.
5. Diabetes del adulto de lento comienzo.

Consideraciones adicionales para el uso de insulina

Alimentación

Se debe adecuar la ingesta de hidratos de carbono y la farmacocinética de las insulinas para evitar hipo o hiperglucemias. Se debe recomendar el valor calórico correspondiente para atenuar el aumento de peso que puede resultar del uso de insulina.

Actividad física

La insulino terapia no contraindica el ejercicio. Se debe tener precaución con el sitio de inyección, el tipo y la dosis de insulina en relación a las características del ejercicio y su horario de realización.

Monitoreo de la glucemia capilar

El automonitoreo glucémico es la única forma efectiva de ajustar la dosis de insulina. Toda persona con DM2 que inicia insulina debe tener acceso al automonitoreo glucémico y a la cantidad suficiente de tiras reactivas para lograr los objetivos terapéuticos. **(D)**

La manera más eficaz y segura para controlar y titular las dosis de insulina en pacientes bajo tratamiento combinado de insulina basal nocturna (NPH o análogos de acción prolongada) con agentes orales, es a través del monitoreo de la glucemia capilar

Si no se alcanzan la meta de $HbA_{1c} \leq 7\%$ se agregarán monitoreos pre y/o postprandiales para determinar el momento e intensidad del escape glucémico y según los resultados se adecuarán el tipo de insulina, la dosis y su horario de aplicación.

Aspectos educativos

Reforzar conceptos y entrenar sobre

1. La técnica de aplicación de insulina y de automonitoreo glucémico.
2. Lograr autonomía y eficiencia en la toma de decisiones.
3. Prevención, reconocimiento y manejo de episodios de hipoglucemia.

Situaciones especiales

Existen situaciones sociales y patologías que requieren atención especial. Entre las primeras se deben considerar a los pacientes institucionalizados (cárceles, hogares de menores), conductores de vehículos, trabajadores con horarios rotativos, etc. Entre las segundas se deben considerar la amaurosis, la insuficiencia renal, los trastornos de conciencia, las alteraciones de la conducta alimentaria, etc.

En la DM2 se puede utilizar todas las insulinas y análogos. Tanto las insulinas humanas como los diferentes análogos tienen la misma eficacia en el grado de control glucémico, aunque una fortaleza de los análogos radica en la posibilidad de llegar a iguales objetivos metabólicos (glucémicos) con menos hipoglucemias.

Estrategias para la insulinización

Para la *insulinización basal* es recomendable iniciar con insulina NPH, salvo que existan condiciones o situaciones que determinen la indicación de análogos de acción prolongada.

Los pacientes que presentan hipoglucemias frecuentes con la utilización correcta de insulinas humanas, se benefician con el uso de análogos de acción prolongada, ya que la evidencia demuestra menor frecuencia y severidad de hipoglucemias, principalmente nocturnas.

En relación al peso existen estudios que muestran menor aumento de peso con la insulina Detemir en comparación con insulina NPH o Glargina.^{85,86} Sin embargo, en este aspecto no serían concluyentes las comparaciones entre Determir y Glargina.

No existe un grupo de pacientes específico en los que esté contraindicado el uso de análogos. La contraindicación puede ser individual ante situaciones puntuales tales como reacciones alérgicas.

No se dispone de evidencias de diferencias de eficacia entre insulina NPH y análogos lentos, ya que los estudios que se han realizado, solo se pudieron efectuar con *objetivos de registro de equivalencia o ensayos de no inferioridad*. Estos estudios demuestran una eficacia similar pero menor frecuencia de hipoglucemias nocturnas. Los costos de adquisición son mayores, pero las evidencias relacionadas con costo-efectividad del uso de análogos no son concluyentes, por lo que se estima conveniente precisar las situaciones en las que se utilicen.

Esquema de titulación sugerido de insulinoterapia basal y/o basal-bolo cuando no se alcancen los objetivos terapéuticos de control glucémico.

Cuando se inicia un tratamiento con insulina basal, se recomienda mantener la terapia con agentes orales. **(A)** Sin embargo, se debe evaluar la necesidad de permanecer con los fármacos secretagogos y en casos que se tenga que continuar, se sugiere disminuir su dosis y ajustar el monitoreo glucémico por el riesgo de hipoglucemias.

El comienzo de la insulinoterapia en pacientes con DM2 se puede realizar con una inyección de insulina NPH antes de dormir (con el recaudo que el horario elegido sea siempre el mismo). En ciertos pacientes también se puede iniciar con un análogo de acción prolongada, en el mismo horario. Se debe medir la glucemia en ayunas todos los días para ajustar la dosis de insulina ("titulación").^{87,88}

La dosis inicial propuesta es de 0.2 U/kg de peso actual o directamente de 10 unidades **(A)**. El régimen de insulina se realizará acorde a las características individuales de cada paciente, considerando hábitos de vida (alimentarios, laborales, situaciones sociales específicas, etc.). El objetivo de glucemia matinal será de 80 – 130 mg/dL.

Se debe mantener el monitoreo glucémico matinal diario. Si luego de tres controles sucesivos se registra una glucemia >130 mg/dl en alguno de ellos, se aumentará en 2 U la dosis de insulina basal. Si se registran glucemias superiores a 180 mg/dl el aumento de la dosis

puede llegar a 4 U (según la magnitud de la hiperglucemia). En caso de uso de Análogo Determir se sugiere la modificación de 3 UI por vez.⁸⁹

En caso de producirse hipoglucemias o glucemias de ayuno inferiores a 80 mg/dl se disminuye la insulina hasta 4 unidades, o un 10% de la dosis si la cantidad de insulina basal fuera superior a 60 U. Si las glucemias se mantienen entre 80 y 130 mg/dl se sugiere no modificar la dosis de insulina.

Si luego de 3 meses la HbA_{1c} es menor de 7%, se continúa con el tratamiento instaurado. Si no se logra el objetivo glucémico con una sola dosis basal de insulina, la elección del tipo y la estrategia para la aplicación de insulina dependerá del momento del día en el que, de acuerdo al monitoreo de la glucemia, se registre el mayor descontrol metabólico.

Por ejemplo, si se registran glucemias postprandiales elevadas (dos horas), se recomienda el uso de insulina regular o análogos de acción rápida, pudiéndose comenzar con 4 U y ajustar la dosis de a 1 - 2 U cada tres días, acorde al resultado del automonitoreo glucémico.

Si se detectan hiperglucemias previas a las comidas principales sin glucemias posprandiales altas, se podrá considerar una segunda dosis de insulina basal en caso que use NPH o detemir u otra estrategia de ajuste de la insulina basal.⁹⁰

Las *insulinas y análogos premezclados*, se pueden utilizar en la DM2 cuando:

1. Se necesite o se lleve un tratamiento ordenado, con poca variación en el modo de vida y escasa flexibilidad.
2. El paciente tiene dificultades para preparar mezclas de insulinas en la jeringa,
3. Se requiere de precisión y comodidad en la combinación de insulinas intermedia y de acción rápida.

La clase de premezcla que se elija para cada paciente puede provocar dificultades para titular las dosis, ya que el ajuste de un tipo de insulina implica el cambio simultáneo de la otra.

No se recomienda la asociación de insulina con tiazolidindionas porque se acentúa el riesgo de edemas y esto es de particular cuidado en diabéticos con insuficiencia cardíaca **(A)**.⁹¹

Algoritmo de tratamiento

Tiempos recomendados para generar ajustes en el tratamiento

Las guías de tratamiento de la DM2 elaboradas por distintas instituciones, muestran discrepancias acerca de cuándo y como iniciar o ajustar la terapéutica medicamentosa.^{92,93} Otro punto de discusión es el tiempo que se debería esperar para asociar otros fármacos (intensificar el tratamiento), cuando no se logran los objetivos de control. Este período deberá ser mínimo, tomando en consideración el estado clínico del paciente y las características de los diferentes agentes.

El *tiempo para ajustar y/o agregar más medicación* estará dentro de los 3 a 6 meses para lograr las metas de HbA_{1c}.

El consenso de la ADA y EASD (European Association for Study of Diabetes), ha establecido un algoritmo para el manejo de la glucemia en pacientes con DM2, que tiene en cuenta las características de las intervenciones individuales, sus sinergias y sus costos.⁶⁶

El *objetivo del tratamiento* sería lograr y mantener la glucemia en niveles lo más cerca posible del rango de tolerancia normal a la glucosa, además de modificar las intervenciones tan rápidamente como la titulación de los medicamentos lo permitan **(E)**.

La acción máxima de la metformina se observa a los 2 meses de su prescripción, por lo que su titulación debe hacerse cada 2 meses. Si en ese lapso, no se logra el efecto propuesto, no se debe esperar más tiempo para combinar con otro fármaco o avanzar en el algoritmo. Por consiguiente se tiene que ajustar el tratamiento del paciente en 1 ó 2 meses, según la tolerancia, hasta alcanzar una dosis efectiva **(A)**.

Se tiene que considerar una incorporación más rápida o temprana de otros agentes (incluyendo a la insulina), en pacientes en quienes persisten hiperglucemias sintomáticas.

Las guías de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD)⁸⁴, recomiendan iniciar el tratamiento con fármacos, en toda persona con DM2 que no haya logrado alcanzar las metas de control glucémico después de un período de 3 a 6 meses con cambios terapéuticos en el estilo de vida (CTEV). Si no se observa una reducción gradual de las glucemias que permita predecir que la persona va a alcanzar el objetivo en ese plazo, se puede adelantar el inicio del tratamiento farmacológico con metformina u otra droga, en caso de intolerancia a la misma.

Se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico desde el momento del diagnóstico cuando el grado de descontrol de la DM2, permite anticipar que los CTEV no alcanzarán para reducir gradualmente las glucemias y alcanzar las metas de tratamiento en el periodo de 3 a 6 meses. Es el caso de la persona con glucemias en ayunas superior a 240 mg/dl o HbA_{1c} mayor a 8.5%, sin sintomatología clínica como consecuencia de la hiperglucemia, ni pérdida de peso (por el contrario, si pierde peso, se puede incluso plantear la insulino terapia). La dosis del fármaco debe incrementarse gradualmente para alcanzar las metas del tratamiento acordadas con el paciente.

El *ajuste de la dosis* de los fármacos para la diabetes debe hacerse en forma temprana si no se alcanza la meta de control metabólico acordada (glucemias en ayunas de 70 a 130 mg/dl, posprandiales menores a 160 mg/dL, HbA_{1c} 6,5 - 7%).

El plazo máximo para obtener el efecto adecuado de la dosis escogida del fármaco no debe superar los dos meses, excepto para tiazolidinedionas, en cuyo caso el lapso se puede extender hasta cuatro meses. El cambio de monoterapia a terapia combinada debe hacerse en forma oportuna, cuando no se alcanza la meta de control metabólico establecida con la dosis media de un solo fármaco en un plazo de 3 meses. La combinación, en general es más eficaz y tiene menores riesgos de efectos secundarios, que el tratamiento con dosis máximas del medicamento inicial, sobre todo si son fármacos con acciones complementarias (terapéutica con base fisiopatológica).

Se debe considerar el tratamiento farmacológico combinado *desde el principio* si las condiciones clínicas de un paciente permiten *anticipar* que la monoterapia no logrará las metas de buen control glucémico en 3 a 6 meses ya que la combinación de fármacos obtendrá mayor eficacia o que la administración de menores dosis de cada uno mejorará la tolerabilidad o aumentará la seguridad.

Según las Guías de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2 de Madrid, 2008 (4), con respecto al tratamiento inicial, si tras un periodo de al menos tres a seis meses con tratamiento no farmacológico no se consigue un adecuado control glucémico (HbA_{1c} < 7%) se debe plantear el inicio del tratamiento farmacológico. Los tratamientos hipoglucemiantes deberían prescribirse en monoterapia con un periodo de prueba, y supervisar su respuesta utilizando como medida la HbA_{1c} **(D)**. La metformina es el fármaco de elección en personas con **(A)** sobrepeso u obesidad o en diabéticos con normopeso, pero con descontrol metabólico **(B)**.

Debido al progresivo deterioro en el control de la diabetes, la mayoría de los pacientes necesita terapias combinadas de fármacos para mantener los objetivos glucémicos en el largo plazo (a los 9 años, el 75% requiere de tratamiento combinado para lograr una HbA_{1c} < 7%). Las terapias de combinación, tienen un efecto aditivo y reducen la HbA_{1c} más que la monoterapia. Asimismo, se necesita cuando la monoterapia no es suficiente para alcanzar los objetivos terapéuticos⁹⁵⁻⁹⁶⁻⁹⁷⁻⁹⁸

Para ajustar el tratamiento con medicación combinada, la Sociedad Argentina de Diabetes recomienda que se considere las siguientes pautas de tiempo:

1. *De 3 meses*, hasta alcanzar niveles de HbA_{1c} ≤ 7%, y luego, al menos cada 6 meses,
2. *En cualquier momento*: cuando no se logran los objetivos glucémicos o ante la presencia de efectos colaterales (hipoglucemias frecuentes y/o severas)

La Sociedad Argentina de Diabetes recomienda como tratamiento inicial:

A la metformina como el fármaco de elección (primera línea) para el tratamiento de personas con DM2 tanto con sobrepeso u obesidad^{14,48} como en aquellas con peso normal pero con control glucémico inadecuado.^{14,48,53,65,66}

A otro fármaco alternativo a la metformina en casos de falta de tolerabilidad o de contraindicación formal de la droga, en especial bajo las siguientes circunstancias:

1. Intolerancia gastrointestinal.
2. Situaciones que impliquen aumento del riesgo de acidosis láctica-
3. Creatinina sérica > 1.4 mg/dL en las mujeres y 1.5 mg/dL en los hombres.
4. Insuficiencia hepática
5. Acidosis metabólica
6. Condiciones clínicas asociadas con hipoxemia (insuficiencia cardiaca congestiva, EPOC, etc)
7. Deshidratación
8. Alcoholismo
9. Adelgazamiento (IMC < 20)

Combinación de metformina con otros fármacos

Numerosos estudios controlados aleatorizados, metanálisis, revisiones y consensos de diversas organizaciones avalan la eficacia de la combinación de metformina con sulfonilureas, acarbose, tiazolidíndionas, meglitinidas, inhibidores de la DPP-4, análogos GLP1 e insulina.^{31,47-55} La elección del fármaco a asociar se realizará de acuerdo a sus propiedades (sobre todo seguridad y eficacia), la complementariedad funcional con la droga, las características del paciente que lo va a recibir y otros factores tales como costo y facilidad para la dosificación.

Las precauciones y contraindicaciones para la asociación fármacos con metformina son las mismas que para cada uno de ellos por separado (por ejemplo, el agregado de sulfonilureas y de meglitinidas a pacientes que reciben metformina puede favorecer las hipoglucemias, el de acarbose puede potenciar los efectos adversos gastrointestinales y/o reducir aún más la absorción de la vitamina B₁₂, el agregado de tiazolidíndionas puede inducir incremento de peso y retención hídrica).

La Sociedad Argentina de Diabetes recomienda:

No excluir primariamente ningún fármaco para su posible asociación con metformina.

La elección de una droga para combinar con metformina se realizará de acuerdo a las características del paciente. Por ejemplo, se deberá evitar la combinación con glitazonas en mujeres posmenopáusicas o personas con insuficiencia cardíaca o riesgo manifiesto para su desarrollo. Se procederá con prudencia al combinarla con sulfonilureas en pacientes con alto riesgo de hipoglucemia o cuando implique potencial morbilidad ulterior (ancianos, personas que manejan maquinaria o que viven solas, etc).

La Sociedad Argentina de Diabetes destaca que:

- 1. Debido al deterioro progresivo del control de la diabetes, la mayoría de los pacientes necesita terapias combinadas (2 a 3 fármacos) cuando no se alcanzan los objetivos glucémicos.*
- 2. Se utilizará cualquier fármaco para la diabetes de acuerdo a las características de cada paciente, los mecanismos de acción y las fortalezas y desventajas de las diferentes drogas.*
- 3. Se considerarán la seguridad, la tolerabilidad, la eficacia (efecto sobre la HbA_{1c} y la glucemia) y relación costo efectividad para el tratamiento de la DM2.*

Se podrá utilizar combinación de 3 fármacos bajo las siguientes situaciones

La HbA_{1c} supera los valores razonables de control de la glucemia (HbA_{1c} > 8.0%), en pacientes que específicamente presenten problemas para la insulinización.

Se ha comprobado que la triple terapia oral de sulfonilurea, metformina y una tiazolidindiona, produce mayor descenso de la HbA_{1c} que la doble terapia oral con una sulfonilurea y metformina o que con metformina y una TZD, si bien se observa mayor frecuencia de hipoglucemias, de aumento de peso y de edemas. Asimismo, logra un control glucémico medido como descenso de HbA_{1c}, que es similar al obtenido al asociar insulina con metformina, o con una sulfonilurea, aunque la administración conjunta de insulina y otros agentes para la diabetes producen mayores episodios de hipoglucemia respecto a la triple terapia oral.

La Sociedad Argentina de Diabetes recomienda:

Evitar la combinación de fármacos con similares mecanismos de acción, en la que no representan un significativo aumento de la eficacia y/o existe un riesgoso incremento de sus efectos secundarios, como por ejemplo:

Sulfonilureas con meglitinidas o inhibidores de DPP4 con agonistas de GLP 1.

Continuación del tratamiento: Agregado de un tercer agente o intensificación del tratamiento con insulina

1. **En pacientes sin insulina:** Adicionar un tercer fármaco con diferente mecanismo de acción. Si en 3 meses no se alcanzan las metas de HbA_{1c} <7%, glucemia en ayunas <130 mg/dL o glucemia posprandial (2 horas) <160 mg/dL, se inicia la insulinoterapia.
2. **En pacientes con insulina:** Se intensifica la insulinización hasta alcanzar las metas de HbA_{1c} <7.0%, glucemia en ayunas <130mg/dL o glucemia posprandial (2 horas) <160 mg/dL.

* Si bien las sulfonilureas aumentan la adiposidad central, se pueden usar en diabéticos tipo 2 obesos si se tiene en cuenta su menor costo.

** Promedio ADA 180 mg/dL y EASD e IDF 140 mg/dL.

En todas las etapas, se deben reafirmar la importancia de los cambios en el estilo de vida, y del automonitoreo de la glucemia.

Se recomienda que en la DM2 se llegue al objetivo de control glucémico de HbA_{1c} <7%. En pacientes añosos se considera HbA_{1c} <7.5%, en niños y adolescentes de 7-8 %.

ALGORITMO PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2

- AÑO 2010 -

ETAPA 1: El tratamiento en el momento del diagnóstico dependerá de la presentación clínica y del grado de descontrol glucémico

Manifestaciones leves	Manifestaciones moderadas	Manifestaciones Severas
↓	↓	↓
<ul style="list-style-type: none"> • Glucemia <180 mg/dl • y/o HbA_{1c} < 8% <li align="center">+ • Ausencia de síntomas <li align="center">+ • Ausencia de situaciones agudas concomitantes 	<ul style="list-style-type: none"> • Glucemia 180 a 240 mg/dL y/o HbA_{1c} 8.1 a 9% <li align="center">+ • Ausencia de síntomas <li align="center">○ • Síntomas leves a moderados (poliuria, polidipsia leves sin pérdida de peso) <li align="center">+ • Ausencia de situaciones agudas concomitantes 	<ul style="list-style-type: none"> • Glucemia >240 mg/dL y/o HbA_{1c} > 9% <li align="center">○ • Pérdida significativa de peso <li align="center">○ • Síntomas severos (poliuria, polidipsia, pérdida de peso) <li align="center">○ • Presencia de cetonuria • Con presencia o no de situaciones agudas concomitantes
↓	↓	↓
<p>Cambios en el estilo de vida</p> <p>Si no se logra HbA_{1c} < 7% en 3 meses</p> <p align="center">↓</p> <p>Metformina (500 mg/día, aumentando hasta 2.000 mg/día) + Cambios en el estilo de vida.</p> <p>Si no se logra HbA_{1c} <7% en 3 meses</p> <p align="center">↓</p> <p><i>Criterios de inclusión para segundo fármaco (VER ETAPA 2)</i></p> <p><u>Nota:</u> En caso de intolerancia</p>	<p>Cambios en el estilo de vida + Metformina (500 mg/día, aumentando hasta 2.000 mg/día)</p> <p align="center">○</p> <p>Comenzar con terapia combinada.</p> <p><i>Criterios de inclusión para segundo o tercer fármaco (VER ETAPA 2)</i></p> <p><u>Nota:</u> En caso de intolerancia a metformina, las formulaciones de acción prolongada pueden ser útiles. Persistiendo el problema, escoja una de las opciones de la Etapa 2. lo mismo si existe contraindicaciones para su uso</p>	<p>Iniciar insulino terapia basal inmediatamente (con o sin hospitalización). Se pueden asociar otros agentes antidiabéticos</p> <p align="center">○</p> <p>Si el paciente está asintomático a pesar los niveles de glucosa y/o A1c elevados se puede intentar tratamiento con combinación de 2 o 3 antidiabéticos</p> <p><i>Criterios de inclusión para segundo o tercer fármaco (VER ETAPA 2)</i></p>

a metformina, las formulaciones de acción prolongada pueden ser útiles. Persistiendo el problema, escoja una de las opciones de la Etapa 2., lo mismo si existe contraindicaciones para su uso			
ETAPA 2: CONTINUACION DEL TRATAMIENTO (A1C >7%) : AGREGANDO SEGUNDO O TERCER ANTIDIABETICO ORAL SEGÚN EL CUADRO CLINICO^(*)			
Obeso (O)	No obeso (NO)	Obeso (O)	No obeso (NO)
<p>Segunda droga</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sulfonilurea (O - NO)* • iDPP-4 (O-NO) • Glitazona (O-NO) • Glinidas (predominio de hiperglucemia posprandial) (O-NO) • Acarbose (predominio de hiperglucemia posprandial)(O - NO) • Exenatida (sobrepeso u obesidad) (O) 		<p>Tercera droga</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sulfonilurea (O - NO) • iDPP-4(O-NO) • Glitazona (O-NO) • Insulina basal antes de dormir • Exenatida (sobrepeso u obesidad) (O) 	<p>Insulinoterapia (intensificación)</p> <p style="padding-left: 40px;">Insulina basal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insulina basal + insulina prandial • Premezclas de insulina <p style="padding-left: 80px;">Con o sin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metformina • Sulfonilurea • Meglitinida <p style="text-align: center;">○</p> <p>Asociar insulina si estaba solo con agentes orales</p>
<p>^(*) Para seleccionar un segundo o tercer agente, sugerimos consultar los perfiles terapéuticos de los fármacos en la tabla 7.</p>			
<p>REALIZAR AJUSTES EN EL TRATAMIENTO CADA 3 MESES HASTA ALCANZAR LAS SIGUIENTES METAS: A1C<7%, GLUCEMIA EN AYUNO <130 mg/dL O</p> <p>GLUCEMIA POSPRANDIAL (2 HORAS) <160mg/dL**</p>			

Bibliografía

1. Barcelo A, Rajpathak S. Incidencia y prevalencia de la diabetes en América. *Rev Panam Salud Publica*. 2001, 10: 300-308.
2. IDF Diabetes Atlas, Third Edition. The economic impact of diabete 2006, 5: 237-265.
3. IDF Diabetes Atlas, Third Edition. Prevalence estimates of diabetes mellitus (DM). South and Central American Region 2007, 1: 80-84.
4. Gagliardino JJ, Hera M, Siri F, Grupo de Investigación de la red QUALIDIAB. Evaluation of the quality of care for diabetic patients in Latin America. *Rev Panam Salud Publica*, 2001,10:.309-317.
5. Gagliardino JJ, Olivera EM. Aspecto socioeconómico de la Diabetes Mellitus en Argentina: diagnóstico epidemiológico. Epidemiología y atención de la salud en la Argentina. Buenos Aires: OPS, AMA, 1993 (Publicación 35).
6. Sereday M, Gonzalez C, Giorgini D, De Loreda L, Braguinsky J, Cobeñas C, Libman C, Tesone C. Prevalence of diabetes, obesity, hypertension and hyperlipidemia in the central area of Argentina. *Diabetes Metab* 2004;30: 335-339.
7. Primera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Primera Edición - Buenos Aires, Ministerio de Salud de la Nación, 2006, web2.cba.gov.ar/actual_web/.../factores_riesgo
8. Grupo Latinoamericano de Epidemiología de la Diabetes (GLED). *IDF Bulletin* 1997;42:14-17.
9. PRODIABA: Programa de Prevención, Atención y Tratamiento del Paciente Diabético. Día D: Frecuencias causas y duración de la internación de los pacientes diabéticos en hospitales públicos de la Provincia de Buenos Aires. *Revista de la ALAD* 1995, 3:79.
10. Gagliardino J. Evaluación preliminar de la calidad de atención de personas con diabetes en Argentina. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes* 2001, 35:121-133.
11. Castagneto M, De Gaetano A, Mingrone G. Normalization of insulin sensitivity in the obese patient after stable weight reduction with biliopancreatic diversion. *Obes Surg*, 1994, 4: 161-168.
12. Markovic TP, Campbell LV, Balasubramanian S, Jenkins AB, Fleury AC, Simons LA, Chisholm DJ. Beneficial effect on average lipid levels from energy restriction and fat loss in obese individuals with or without type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998,21:695-700
13. Christiansen MP, Linfoot PA, Neese RA, Hellerstein MK. Effect of dietary energy restriction on glucose production and substrate utilization in type 2 diabetes. *Diabetes* 2000,49:1691-1699.
14. Guía de práctica clínica sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención. Ministerio de Salud de la Nación, 2009, 1-122. <http://www.solesdebuenosaires.org.ar/Guias/MS-695-09%20Guia%20Diabetes.pdf>
15. Brown SA, Upchurch S, Anding R, Winter M, Ramirez G. Promoting weight loss in type II diabetes. *Diabetes Care*, 1996. 19(6): 613-24. 6(Suppl 2): 51S-209S.
16. Moore H, Summerbell C, Hooper L, Cruickshank K, Vyas A, Johnstone P, Ashton V, Kopelman P. Dietary advice for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults; 2004, Pub3 CD004097,10:1002/1465- 1858

17. Brynes AE, Mark Edwards C, Ghatei MA, Dornhorst A; Morgan LM; Bloom SR; Frost GS. A randomised four-intervention crossover study investigating the effect of carbohydrates on daytime profiles of insulin, glucose, non-esterified fatty acids and triacylglycerols in middle-aged men. *Br J Nutr* 2003, 89: 207-218.
18. Abbott WG, Boyce VL, Grundy SM, B. V. Ho ward. Effects of replacing saturated fat with complex carbohydrate in diets of subjects with NIDDM *Diabetes Care*, 1989. 12: 102-107.
19. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a metaanalysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr*, 2003, 77:1146-1155.
20. Christiansen E, Schnider S, Palmvig B, Tauber-Lassen E, Pedersen O. Intake of a diet high in trans monounsaturated fatty acids or saturated fatty acids: effects on postprandial insulinemia and glycemia in obese patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1997;20:881-887.
21. Riccardi G, Rivellese A, Pacioni D, Genovese, S, Mastranzo. Separate influence of dietary carbohydrate and fibre on the metabolic control in diabetes. *Diabetologia* 1984, 26:116-121.
22. Lousley SE, Jones DB, Slaughter P, Carter RD, Jelfs R, Mann JI. High carbohydrate-high fibre diets in poorly controlled diabetes. *Diabet Med* 1984, 1: 21-25.
23. Yeh GY, Eisenberg DM, Kaptchuk TJ, Phillips RS. Systematic review of herbs and dietary supplements for glycemic control in diabetes. *Diabetes Care* 2003, 26:1277-1294.
24. Althuis MD, Jordan NE, Ludington EA, Wittes JT.. Glucose and insulin responses to dietary chromium supplements: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2002;76: 148-155.
25. Garg A. High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1998;67(Suppl 1):577-582.
26. Alam S, Johnson AG. A meta-analysis of randomised controlled trials (RCT) among healthy normotensive and essential hypertensive elderly patients to determine the effect of high salt (NaCl) diet on blood pressure. *J Hum Hypertens* 1999;13: 367-374.
27. Hooper L, Bartlett C, Davey Smith G, Ebrahim S . Systematic review of long term effects of advice to reduce dietary salt in adults. *BMJ* 2002; 325(7365): 628-637.
28. Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, Kathryn L, Chicano, Denise A. Daily, Joyce McGrory, Terrence Williams, Monica William, Edward J. Gracely, Linda Stern,. A lowcarbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med* 2003, 348:2074-2081.
29. Tsihlias EB, Gibbs AL, McBurney MI, Wolever TM. Comparison of high- and low-glycemic-index breakfast cereals with monounsaturated fat in the long-term dietary management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*, 2000. 72:439-449.
30. Farmer A, Montori V, Dinneen S, Clar C . Fish oil in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001:CD003205.
31. Canadian Diabetes Association. Clinical Practice Guidelines 2008, 1-201. <http://www.diabetes.ca/for-professionals/resources/2008-cpg>.

32. Gill JM, Cooper AR. Physical activity and prevention of type 2 diabetes mellitus. *Sports Med.* 2008;38:807-814.
33. Cox KL, Burke V, Morton AR, Beilin LJ, Puddey IB. Independent and additive effects of energy restriction and exercise on glucose and insulin concentrations in sedentary overweight men. *Am J Clin Nutr* 2004;80:308-80316.
34. Miller WC, Koceja DM, Hamilton EJ. A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997;21:941-947.
35. Lee IM, Djoussé L, Sesso HD, Wang L, Buring JE. Physical activity and weight gain prevention. *JAMA.* 2010;303:1173-1179.
36. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20:537-544
37. Uusitupa M, Louheranta A, Lindström J, Valle T, Sundvall J, Eriksson J, Tuomilehto J. The Finnish Diabetes Prevention Study. *Br J Nutr* 2000;83 Suppl 1:S137-42.
38. Lindström J, Peltonen M, Eriksson JG, Aunola S, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Uusitupa M, Tuomilehto J; Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) Group. Determinants for the effectiveness of lifestyle intervention in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care* 2008;31:857-862.
39. Diabetes Prevention Program Group. *Diabetes Care* 1999;23:623-634.
40. Boulé NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, Sigal RJ. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2003;46:1071-1081.
41. Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3: CD002968.
42. Kelley GA, Kelley KS. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Public Health.* 2007;121:643-655.
43. Kelley DE, Goodpaster BH. Effects of exercise on glucose homeostasis in Type 2 diabetes mellitus. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(6 Suppl):S495-501.
44. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2002;136:493-503.
45. Tong PC, Lee ZS, Sea MM, Chow CC, Ko GT, Chan WB, So WY, Ma RC. The effect of orlistat-induced weight loss, without concomitant hypocaloric diet, on cardiovascular risk factors and insulin sensitivity in young obese Chinese subjects with or without type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2002. 162: 2428-2435.
46. Polyzogopoulou EV, Kalfarentzos F, Vagenakis AG, et al., Restoration of euglycemia and normal acute insulin response to glucose in obese subjects with type 2 diabetes following bariatric surgery. *Diabetes* 2003. 52:1098-1103.

47. Hundal RS, Krssak M, Dufour S, Laurent D, Lebon V, Chandramouli V, Inzucchi SE, Schumann WC, Petersen KF, Landau BR, Shulman GI. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes* 2000;49:2063-2069.
48. Bailey C y Turner R. Metformin. Review Article. *New Engl J Med* 1996, 334:574-579.
49. Bloomgarden Z. T. Approaches to Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 2008;31:1697-1703.
50. Cusi K De Fronzo R: Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabetes Rev* 1998,6:89-131.
51. De Fronzo y col: Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med* 1995,333:541-549.
52. Herman W, Hoerger T, Brandle M, Hicks K, Sorensen S, Zhang P. The Cost-Effectiveness of Lifestyle Modification or Metformin in Preventing Type 2 Diabetes in Adults with Impaired Glucose Tolerance. *Ann Intern Med* 2005,142: 323-332.
53. Hundal R, Inzucchi SE. Metformin: New Concepts, New Uses. *Drugs* 2003,63:1879-1894.
54. Iki-Jarvinen H. Metformin Prevents Weight Gain By Reducing Dietary Intake During Insulin Therapy In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs* 1999, Supl 1: 53-54.
55. Johanssen K: Efficacy of Metformin in the Treatment of NIDDM. Meta-Analysis. *Diabetes Care* 1999,22:33-37.
56. Chiquette, E, Ramirez, G Ralph DeFronzo A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. . *Arch Intern Med*. 2004;164:2097-2104.
57. Lebovitz HE, Dole JF, Patwardhan R, Rappaport EB, Freed MI. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:280-288.
58. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006,355:2427-2443.
59. PROACTIVE Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland EJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Joranyi L, Laakso M, Makon M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes: a randomized trial of pioglitazone: the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events). *Lancet* 2005,366:1279–1289.
60. Nissen S y Wolski N. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457-2471.
61. Home P, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M. A multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009 20; 373: 2125-2135.
62. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368:1096-1105.

63. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427–2443
64. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ. RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009;373:2125-2135.
65. AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2007;13(Suppl 1):3-68.
66. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:193-203.
67. Cook CJ, Girman CJ, Stein PP, Alexander CM, Holman RR Glycemic control continues to deteriorate after sulfonylureas are added to metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:995:1000.
68. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006,355: 2427–2443.
69. Saad MF, Kahn SE, Nelson RG, Pettitt DJ, Knowler WC, Schwartz MW, Kowalyk S, Bennett PH, Porte D Jr. Disproportionately elevated proinsulin in Pima Indians with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990,70:1247-1253.
70. The UKPDS study group Intensive blood glucose control with sulphonyureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) *Lancet* 1998;353:837-853.
71. Bitzen PO, Melander A, Schersten B, Wahlin-Boll E. The influence of glipizide on early insulin release and glucose disposal before and after diet regulation in diabetes patients with different degrees of hyperglycaemia *Eur.J. Clin. Pharmacol* 1988;35:31-37.
72. Simpson SH, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Eurich DT, Johnson JA. Dose response relation between sulfonylureas drugs and mortality in type 2 diabetes. *CMAJ* 2006;174:169.
73. Rosenstock J, Hassman DR, Madder RD, Brazinsky S, J. Farrell, Khutoryansky N, Hale P. Repaglinide versus nateglinide monotherapy: a randomized, multicenter study. *Diabetes Care* 2004,27:1265–1270.
74. Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L, Purkayastha D, Baron MA. PRESERVE-beta: two year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care* 2005, 28: 2093–2099.
75. Klonoff D, Busse J, Nielsen L, Guan Xuenson, Bowlus Ch, Holcombe J, Wintle M, Maggs D. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opinion* 2008;24:1:275-286.

76. Van del Koppel ,Choe E, Swee t B. Managed Care perspective on three new agents for type 2 diabetes. *J.Manag.Care Pharm* 2008,14:363-380.
77. Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, Li Calzi S, Khoury N, Noushmehr H, Bertolotto C, Di Mario U, Harlan DM, Perfetti R. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology* 2003,144:5149-5158.
78. Dore D, Seeger J, Chan A. Use of a claims-based active drug safety surveillance system to assess the risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or glyburide. *Curr Med Res Opinion* 2009;25:4:1019-1027.
79. Williams-Herman D, Johnson J, Teng R, Luo E, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ, Amatruda JM.Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: a 54-week study. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:569-583.
80. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, et al.. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst*; 2008, Rev 2: CD006739
81. Nathan D .Finding new treatments for diabetes: How many, how fast, how good. *N Engl. J Med*:2007;356:5:437-440.
82. Nathan DM,Buse JB, Davidson MB, Ferranini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy:Consensus Satetement of the American Diabetes Association and the European Association for the study of Diabetes. *Diabetes Care* :2009;32:1:1-11.
83. Ruiz M, Matrone A, Alvariñas J, Burlando G,Tesone P, Jorge A. Estudio multicéntrico para determinar eficacia y tolerancia de acarbosa en pacientes con diabetes no insulino dependiente. *Prensa Med. Arg.* 1996;83:392-398.
84. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. *Revista de la ALAD*, 2006, 14:129 – 134.
85. Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:1269-1274.
86. Fritsche A, Haring H. At last, a weight neutral insulin? *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28 (Suppl 2):S41-S46.
87. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM Jr, Park GD, Donley DW, Edwards MB. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care*, 2001;24:631-636.
88. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators. treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2003;26:3080-3086.
89. Blonde L, Merilainen M, Karwe V, Raskin P for the TITRATE Study Group. Patient-directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets - the TITRATE study. *Diabetes Obesity & Metabolism* 2009; 11:623–631.

90. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; Professional Practice Committee, American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1963-1972.
91. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31:173-175.
92. Clinical practice guidelines for treatment of diabetes mellitus. Expert Committee of the Canadian Diabetes Advisory Board. *CMAJ*. 1992; 147: 697–712.
93. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes, 2008, 1-43 http://care.diabetesjournals.org/content/31/Supplement_1/S12.full
94. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica en el SNS. Ministerio de Sanidad y Consumo. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. 2008, 1-193. <http://www.comtf.es/doc/Guia%202008%20Diabetes%20tipo%202.pdf>
95. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 355: 2427–2443, 2006
96. Simpson SH, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Eurich DT, Johnson JA. Dose response relation between sulfonylureas drugs and mortality in type 2 diabetes. *CMAJ* 2006;174:169-74
97. Rosenstock J, Hassman DR, Maddar RD, Brazinsky S, Farrell J, Khutoryansky N, Hale P M. Repaglinide versus nateglinide monotherapy: a randomized, multicenter study. *Diabetes Care* 27: 1265–1270, 2004
98. Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L, Purkayastha D, Baron MA. PRESERVE-beta: two year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care* 28: 2093–2099, 2005