

# Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Año 50 • Volumen 50 • N° 2 • Agosto de 2016 • ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

## COMITÉ EDITORIAL

### Directores:

**Dr. Pablo Arias.** Médico Especialista en Endocrinología; Doctor en Medicina (Universidad de Ulm, R.F. de Alemania); Profesor Titular Ordinario de Fisiología Humana, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Santa Fe, Argentina.

**Dr. Julio César Bragagnolo.** Médico Especialista en Medicina Interna y Nutrición; Jefe de la Unidad de Nutrición y Diabetes del Hospital J.M. Ramos Mejía; Docente Adscripto y Asociado de la Universidad de Buenos Aires (UBA), Profesor de Clínica de la Diabetes y Farmacología, Maestría de Diabetes, Universidad del Salvador (USAL), Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), Argentina.

**Dr. Gustavo Frechtel.** Médico Especialista en Nutrición, Doctorado en la UBA; Profesor Asociado de la Cátedra de Nutrición, Departamento de Medicina (UBA); Jefe de División Genética del Hospital de Clínicas (UBA); Jefe del Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital Sirio Libanés, CABA, Argentina.

### Secretario:

**Dr. Alejandro De Dios.** Médico; Especialista Universitario en Medicina Interna (UBA); Médico de Planta del Servicio de Clínica Médica del Hospital Carlos G. Durand (CABA); Médico de la División Genética del Hospital de Clínicas José de San Martín (CABA), Argentina.

### Integrantes:

**Dra. Gabriela Krochik.** Especialista en Pediatría; Especialista en Nutrición Pediátrica; Asistente Adjunta del Servicio de Nutrición del Hospital de Pediatría J. P. Garrahan; Docente Adscripta Facultad de Medicina (UBA), CABA, Argentina.

**Dr. Claudio González.** Profesor Titular de Farmacología de las Universidades Austral y Favaloro, y del Instituto Universitario CEMIC; Profesor de Metodología de la Investigación y Bioestadística de la Universidad Católica; Coordinador de la Carrera de Médicos Especialistas en Farmacología de la UBA, CABA, Argentina.

**Dr. Fabio Zambon.** Jefe del Servicio Nutrición y Diabetes, Sanatorio de la Trinidad Mitre; Titular de la Unidad de Evaluación Tecnologías Sanitarias, OSECAC; Coordinador Académico, Universidad ISALUD; Subdirector Centro Médico Medeos, CABA, Argentina.

**Dra. Velia Lobbe.** Médica Especialista en Nutrición; Jefa de la Unidad de Nutrición del Hospital de Gastroenterología Dr. C. Bonorino Udaondo; Profesora Titular de Fisiopatología I-II (Instituto Universitario de Ciencias de la Salud Fundación H. A. Barceló), CABA, Argentina.

**Dra. Laura Pomares.** Médica Clínica; Especialista en Nutrición (UBA), Especializada en Diabetología (Sociedad Argentina de Diabetes, SAD); Médica de Planta del Servicio de Endocrinología y Diabetes del Hospital Juan Pablo II, Corrientes Capital, Coordinadora el Comité de Graduados en Diabetes de la SAD, Argentina.

**Dra. Estrella Menéndez.** Médica Especialista en Nutrición; Médica de planta del Servicio de Diabetes y Nutrición CEMIC, CABA, Argentina.

**Dr. Luis Grosembacher.** Jefe de la Sección Diabetes del Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA, Argentina.

**Dra. Marianela Ackermann.** Médica Especialista en Medicina Interna; Especialista en Nutrición; Magister en Diabetes; Docente e Investigadora de la Cátedra III de Medicina Interna de la Universidad Nacional del Nordeste (UNNE); Directora Asociada del Curso de Postgrado Obesidad Universidad Favaloro-Nutrinfo; Directora Asociada del Curso de Postgrado Nutrición Bariátrica (Sociedad Argentina de Nutrición, SAN), CABA, Argentina.

**Dra. Graciela Fuente.** Médica Especialista en Nutrición, Especializada en Diabetes; Jefa de la Unidad de Nutrición del Hospital Carlos Durand; encargada de enseñanza de la materia Nutrición, Unidad Docente Hospitalaria Durand, UBA; Asesora del Comité de Neuropatía Diabética, SAD, CABA, Argentina.

**Dr. Pablo René Costanzo.** Investigador; Asistente en la Carrera de Investigador del Hospital Italiano; Especialista en Andrología acreditado por la Sociedad Argentina de Andrología; Jefe de Trabajos Prácticos del Departamento Académico de Medicina del Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA, Argentina.

### Propietaria:

Sociedad Argentina de Diabetes Asociación Civil

### Domicilio Legal de la Revista:

Paraguay 1307, piso 8° ofic. 74 (C1057AAU), CABA, Argentina

Registro en la Dirección Nacional de Derecho de Autor: Exp. N° 5266320. Registro de la marca "Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes - Asociación Civil" N° de concesión 2.605.405 y N° de disposición 1.404/13, Instituto Nacional de la Propiedad Industrial.

La Revista de la SAD está indizada en la Base de Datos LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud) y en el Catálogo de Latindex, Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal. Periodicidad: cuatrimestral.

ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

### Edita:

Sello Editorial Lugones® de Editorial Biotecnológica S.R.L.

Socio Gerente: Facundo Lugones. Jefa de Redacción: Lic. María Fernanda Cristoforetti. Diseño gráfico: Marisa Kantor.

Av. Acoyte 25, 4° piso, ofic. E (C1405BFA), CABA, Argentina. Tel.: (011) 4903-1090/2210. E-mail: administracion@editorialogica.com.ar



Año 50 • Volumen 50 • N° 2 • Agosto de 2016 • ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

Imprenta: Gráfica Offset. Domicilio: Santa Elena 328, CABA, Argentina

La presente Edición está impresa en papel libre de cloro



**SOCIEDAD  
ARGENTINA  
DE DIABETES**  
(ASOCIACIÓN CIVIL)

## COMISIÓN DIRECTIVA

**Presidente:**

Dra. María Cristina Faingold

**Vicepresidente:**

Dra. Graciela Fuente

**Secretario:**

Dr. Cristian Suárez Cordo

**Tesorera:**

Dra. Carla Musso

**Prosecretaria:**

Dra. Miriam Tonietti

**Vocales Titulares:**

Dr. Nelson Rodríguez Papini

Dra. Susana Salzberg

Dr. Carlos Buso

Dr. Adrian Proietti

**Vocales Suplentes:**

Dra. Mariana Prieto

Dr. Gabriel Minuchin

Dr. Osvaldo Fretes

**Revisores de Cuentas Titulares:**

Dr. Isaac Sinay

Dr. Jorge Alvariñas

**Revisor de Cuentas Suplente:**

Dr. Guillermo Burlando

### **Sociedad Argentina de Diabetes**

Paraguay 1307, piso 8° ofic. 74, (C1057AAU), Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Tel./fax: (5411) 4816-2838/4815-1379. E-mail: [sad@fibertel.com.ar](mailto:sad@fibertel.com.ar). Sitio web: [www.diabetes.org.ar](http://www.diabetes.org.ar)

# Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Año 50 • Volumen 50 • N° 2 • Agosto de 2016 • ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

## TABLA DE CONTENIDOS

## TABLE OF CONTENTS

### EDITORIAL

- **Recomendaciones para la diabetes tipo 2**  
Dra. María Cristina Faingold 47

### HOMENAJE

- **Prof. Dra. Mercedes Traversa** 48  
Dra. Florencia Aranguren, Dr. Félix Miguel Puchulu

### MAESTROS DE LA DIABETOLOGÍA

- **Perfil del Dr. Manuel Luis Martí** 49

### TRABAJO ORIGINAL

- **El ejercicio físico moderado evita la aparición de insulinoresistencia y de alteraciones morfofuncionales adrenocorticales en ratas tratadas con una dieta rica en sacarosa**  
Camila Martínez Calejman, María Elisa Mercau, Esteban M Repetto, Francisco Astort, Pablo Arias, Cora B Cymeryng 52

### RECOMENDACIONES

- **Guías para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Sociedad Argentina de Diabetes**  
Coordinadores: María Cristina Faingold, Víctor Commendatore  
Secretarios: Fabiana Vázquez, Alejandro de Dios  
Expertos: Claudio González, Víctor Commendatore, Julio Bragagnolo, Isaac Sinay, Silvia Lapertosa, Fabiana Vázquez, Carla Musso, Jorge Alvariñas, Alejandro de Dios, Gustavo Frechtel, Susana Salzberg, Alejandro Serra, Cristina Faingold, León Litwak, Juan José Gagliardino, Graciela Fuente, Cristian Suárez Cordo, Alicia Elbert, Carlos Buso, Susana Fuentes 64

### EDITORIAL

- **Recommendations for diabetes type 2**  
Dra. María Cristina Faingold 47

### TRIBUTE

- **Mercedes Traversa MD PhD** 48  
Dra. Florencia Aranguren, Dr. Félix Miguel Puchulu

### MASTERS OF DIABETOLOGY

- **Profile of Dr. Manuel Luis Martí** 49

### ORIGINAL ARTICLE

- **Moderate exercise prevents insulin resistance and changes in adrenocortical morphology and function in rats fed a sucrose enriched diet**  
Camila Martínez Calejman, María Elisa Mercau, Esteban M Repetto, Francisco Astort, Pablo Arias, Cora B Cymeryng 52

### RECOMMENDATIONS

- **Guidelines for the treatment of the diabetes mellitus type 2. Argentine Society of Diabetes**  
Coordinators: María Cristina Faingold, Víctor Commendatore  
Secretaries: Fabiana Vázquez, Alejandro de Dios  
Experts: Claudio González, Víctor Commendatore, Julio Bragagnolo, Isaac Sinay, Silvia Lapertosa, Fabiana Vázquez, Carla Musso, Jorge Alvariñas, Alejandro de Dios, Gustavo Frechtel, Susana Salzberg, Alejandro Serra, Cristina Faingold, León Litwak, Juan José Gagliardino, Graciela Fuente, Cristian Suárez Cordo, Alicia Elbert, Carlos Buso, Susana Fuentes 64

## INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

La Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes publica artículos originales de investigación clínica o experimental, presentaciones de casos, comunicaciones breves, actualizaciones, guías y consensos, entre otros, sobre temas relacionados con la salud de los pacientes con diabetes, con el fin de brindar información científicamente comprobable sobre esta patología y ramas afines, para la población médica. Todos los trabajos enviados a los Editores serán evaluados primero por el Comité Editor y luego por dos o más árbitros independientes o externos a la entidad editora de la Revista, a fin de ser aceptada o rechazada su publicación, de acuerdo al "Procedimiento de selección de trabajos" que figura más abajo. Las opiniones expresadas en los textos publicados corresponderán a sus autores y no necesariamente serán compartidas por los Editores. Las comunicaciones referidas a pedidos de publicación, suscripciones, correspondencia al Editor, recepción de libros, etc., deberán enviarse a los Editores de la Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes, Paraguay 1307 8° Ofic. 74 (C1057AAU), Buenos Aires, Argentina (tel./fax: 5411-4816-2838/ 4815-1379). E-mail: sad@fibertel.com.ar.

**PRESENTACIÓN DE ORIGINALES.** Los trabajos enviados a la revista serán aceptados para su publicación luego de su correspondiente evaluación por dos o más revisores independientes o externos. Los mismos deberán ser inéditos y en caso de que hayan sido presentados en Congresos u otras reuniones científicas o enviados para su consideración a otra revista, corresponderá mencionarlo. Los trabajos deberán presentarse escritos en tipografía Arial 12, a doble espacio, en hoja A4 con márgenes de por lo menos 25 mm. El trabajo, cuyas páginas estarán enumeradas en forma consecutiva comenzando por la portada, deberá ser acompañado de una carta de solicitud de publicación dirigida al Comité Editor. Cuando se reproduzca material previamente publicado o se presenten fotografías que puedan identificar a personas, se acompañarán de la debida autorización. El archivo se enviará por e-mail a: sad@fibertel.com.ar.

### ESTRUCTURA DE LOS TRABAJOS

**1. Portada.** En la portada deberá constar: **a)** el título del artículo, que deberá ser conciso e informativo; en español e inglés. **b)** nombre y apellido de cada autor, con su(s) rango(s) académico(s) y cargo(s) institucional(es). **c)** nombre del (los) Departamento(s) e Institución(es) donde el trabajo fue realizado. **d)** nombre, dirección, teléfono y fax del autor responsable. **e)** fecha de envío.

**2. Resumen y palabras-clave.** En la segunda página deberán figurar los resúmenes (*abstract*), en español y en inglés. En el resumen se mencionarán:

- Los objetivos del estudio o la investigación.
- Los procedimientos básicos: selección de sujetos experimentales o animales de laboratorio, métodos observacionales o analíticos.
- Los principales descubrimientos (si es posible, habrá que proporcionar datos específicos y su correspondiente significación estadística).
- Las primeras conclusiones.

Se deberán destacar los aspectos más novedosos e importantes del estudio o las observaciones. Los resúmenes no excederán las 250 palabras. A continuación del resumen habrá que proporcionar (e identificar como tales) entre 3 y 5 palabras-clave (*key words*), en español e inglés que ayudarán en la clasificación del artículo en un índice de referencia sistemático. Deberán utilizarse términos aceptados en la lista de los "Medical Subject Headings" (MeSH) de Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>). Se sugiere validar a las palabras clave por el índice de descriptores de Ciencias de la Salud coordinado por BIREME (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>).

**3. Texto propiamente dicho.** El texto deberá dividirse en: introducción, métodos, resultados, discusión y conclusiones. Si se trata de artículos extensos, se podrán colocar subtítulos dentro de alguna de estas partes con el fin de organizar más claramente su contenido.

**Introducción.** Deberá figurar el objetivo del artículo y una síntesis de los resultados y conclusiones previas sobre el tema.

**Métodos.** Se describirán los criterios según los cuales se ha efectuado la selección de los sujetos de observación o experimentales. Se identificarán los métodos, las técnicas y los procedimientos previos utilizados con suficiente detalle como para que otros puedan reproducir los resultados. Se especificarán las referencias a los métodos ya establecidos y se darán referencias y descripciones breves cuando se trate de métodos que, a pesar de haber sido publicados, no resulten suficientemente conocidos. Habrá que describir los métodos nuevos o aquellos que hayan sufrido modificaciones importantes, aclarando por qué se los emplea y evaluando sus alcances. Deberán identificarse en forma precisa todas las drogas y sustancias químicas usadas, incluyendo: nombre genérico, dosis y vía de administración. Deberá incluirse la metodología estadística.

**Resultados.** Deberán presentarse siguiendo una secuencia lógica, tanto en el texto como en tablas e ilustraciones. Las tablas y los gráficos deberán estar titulados y con los contenidos detallados. El texto no deberá repetir datos que aparezcan en tablas e ilustraciones.

**Discusión.** Se destacarán los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones que se siguen de ellos. No se repetirán en detalle datos que hayan aparecido en la introducción, métodos o resultados. Se incluirán en la discusión los alcances y limitaciones de los descubrimientos realizados, indicando su interés para investigaciones futuras. Se establecerán nuevas hipótesis sólo cuando estén garantizadas. Será posible incluir aquellas recomendaciones que se consideren apropiadas. Todas las mediciones hematológicas y de química clínica deberán comunicarse según lo establece el Sistema Internacional de Unidades. Deberán usarse solamente las abreviaturas estándares. El término completo deberá proceder al primer empleo de cada abreviatura, a menos que se trate de unidades estándar de medida.

**4. Referencias.** Deberán estar numeradas en forma consecutiva siguiendo el orden en que aparecen en el texto, las tablas y las leyendas. Las referencias se identificarán con números arábigos.

Se empleará la modalidad de los ejemplos que se ofrecen a continuación, basada en los diseños que se usan en el Index Medicus. Los nombres de publicaciones periódicas deberán abreviarse de acuerdo con lo que establece el Index Medicus. El autor deberá confrontar todas las referencias con los documentos originales.

Ejemplos: **1)** Artículo de revista típico (se indicarán los autores, si hubiera más de tres, sólo se mencionarán los tres primeros y se agregará et al.): Goate AM, Haynes AR, Oweri MJ, et al. Predisposing locus for Alzheimer's disease in chromosome 21. *Lancet* 1988; 1:352-5. **2)** Libro: Colson JH, Armour WJ. Sports injuries and their treatment, 2nd Rev. Ed. London: S. Paul, 1986. **3)** Capítulo de libro: Rader DJ, Hobbs HH. Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas. En: Barnes PJ, Longo DL, Fauci AS, et al (Editores). *Harrison Principios de Medicina Interna*. Vol 2. 18va Ed. México: McGraw-Hill; 2012. p. 3145-3161. **4)** Trabajo presentado en un congreso o reunión académica: Rivarola JE, Llambras M. La cirugía infantil en la Argentina. *Actas del 1 Congreso Argentino de Cirugía Infantil*, Buenos Aires, 22 nov 1960.

Para resolver casos particulares se consultarán los "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (<http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>).

**5. Tablas.** Las tablas se presentarán en hojas separadas y escritas a doble espacio, numeradas en forma consecutiva en el orden que determina la primera referencia dentro del texto; cada una deberá ir acompañada de un pequeño título. Cada columna tendrá un encabezamiento corto. El material explicativo irá en notas al pie. En las notas al pie, además, habrá que explicar las abreviaturas no convencionales que aparezcan en cada tabla.

**6. Ilustraciones.** Las figuras serán dibujos profesionales o fotografías. Las fotografías deberán ser nítidas y preferentemente en diapositiva original (en alta resolución, pegadas en el Word y enviadas por separado en formato JPG). Las letras, los números y los símbolos deberán ser claros y de tamaño suficiente como para que al reducirlos para su publicación, resulten legibles. Los títulos y las explicaciones detalladas irán en las leyendas de las ilustraciones y no sobre las ilustraciones mismas. Cada figura deberá llevar pegada en su reverso una etiqueta donde se indique su número, el nombre del autor y una flecha que señale la parte superior. Las fotomicrografías deberán tener marcadores de escala incluidos. Los símbolos, flechas o letras usados en las fotomicrografías tendrán que contrastar con el fondo. Las ilustraciones irán numeradas en orden consecutivo de acuerdo con el orden en que se las cita por primera vez en el texto. Si se trata de una fotografía que ya ha sido publicada, se agradecerá a la fuente original y se adjuntará un permiso escrito del poseedor del *copyright* autorizando la reproducción del material. Las leyendas para las ilustraciones deberán estar escritas a doble espacio, en página separada, con los números arábigos correspondientes a las ilustraciones. Cuando se usen símbolos, flechas, números o letras para señalar partes de las ilustraciones, habrá que identificarlos y explicarlos con claridad en la leyenda, así como aclarar la escala y el método de tinte en las fotomicrografías.

**Envío de trabajos.** El envío deberá realizarse en forma electrónica con la carta de solicitud al Comité Editor. Todo esto irá acompañado de una carta firmada por todos los coautores, en la que se incluirá: **a)** información acerca de si el trabajo ha sido previamente presentado en Congresos, Reuniones de Investigación, etc., o enviado para su consideración a otra revista. **b)** aclaración de que el trabajo ha sido leído y aprobado por todos los autores. **c)** nombre, dirección y número telefónico del autor responsable de comunicarse con los otros para la revisión de las pruebas.

**Aspectos éticos-regulatorios.** Tal como se establece en la Declaración de Helsinki (punto 23, <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>), todos los estudios de investigación médica en seres humanos, sin importar su carácter experimental u observacional, incluyendo la investigación del material humano y de información identificable, deberán presentarse para su consideración, comentario, consejo y aprobación al Comité de Ética pertinente antes de iniciar el estudio. En la presentación de casos clínicos se deberá solicitar el consentimiento informado para la publicación de información personal. Si se trata de un estudio relacionado con el uso de fármacos, dispositivos, insumos o cualquier otro elemento con valor económico o el estudio recibió algún tipo de subvención parcial o total de un tercero (Universidad, Fundación, industria farmacéutica u otro) deberá incluirse la carta correspondiente de conflicto de interés. Estos requisitos son indispensables para comenzar el proceso de revisión de un artículo enviado a la Revista de la SAD. Los estudios realizados con animales de experimentación deberán contar con la aprobación del Comité de Bioética institucional correspondiente.

**Procedimiento de selección.** Todos los artículos presentados serán sometidos a una revisión preliminar en la que se determinará si el artículo se enmarca en los objetivos, la política editorial y las normas de la revista. Si el artículo es aceptado en la instancia de preevaluación, los autores serán notificados y se enviarán los originales a dos o más revisores externos y/o revisores *ad hoc* para su evaluación externa. Este envío se realizará con el resguardo de confidencialidad correspondiente, para lo cual tanto los evaluadores como los autores desconocerán sus respectivas identidades. Sobre la base de las opiniones emitidas por los revisores externos, los artículos podrán ser aceptados para su publicación, rechazados, o bien su publicación puede quedar supeditada al cumplimiento por parte de los autores de las modificaciones solicitadas por los evaluadores. Cuando se soliciten modificaciones, los autores deberán reelaborar sus trabajos y presentarlos en el plazo indicado para ser evaluados nuevamente.

**Corrección de pruebas.** En caso de que el trabajo sea aprobado, se remitirá nuevamente al autor para que ajuste el texto a las eventuales observaciones sugeridas. El autor devolverá el trabajo de acuerdo con las especificaciones de este reglamento, antes de los 10 días de su recepción. La Redacción se reserva el derecho de la corrección sintáctica y ortográfica de los trabajos.

## RECOMENDACIONES PARA LA DIABETES TIPO 2

### RECOMMENDATIONS FOR DIABETES TYPE 2

La diabetes es una enfermedad crónica y compleja que requiere de atención médica continua, con intervenciones que van más allá del mero control de la glucemia. La participación del paciente en su autocuidado y la utilización correcta de las herramientas por parte de la comunidad médica son fundamentales para su adecuado tratamiento.

La Sociedad Argentina de Diabetes, a través de las presentes recomendaciones, intenta proveer a los clínicos, especialistas y cualquier otro individuo interesado los conceptos básicos para evaluar y decidir el tratamiento de un paciente con diabetes. Pretendemos que estas guías sean aplicadas en un contexto clínico adecuado y ajustadas a las preferencias individuales de cada paciente, de acuerdo a sus comorbilidades y otros riesgos que puedan estar presentes y determinen la elección del tratamiento a seguir.

El número de fármacos y estrategias para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se encuentra en franca expansión, lo que obliga al equipo de salud a considerar diversos factores para la toma de decisiones 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, 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 medicación 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 requiere el tratamiento con agentes farmacológicos. Cualquiera sea la estrategia seleccionada, se deberá alcanzar el objetivo de glucemia

medido por hemoglobina glicosilada dentro de un período de tres a seis meses.

Dada la diversidad y complejidad del tratamiento de la DM2, se 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.

Haber participado en la coordinación de estas recomendaciones fue un enorme placer y una experiencia sumamente enriquecedora.

Todo comenzó hace casi un año. El objetivo fue actualizar las guías anteriores y para ello se convocó a un Grupo de Expertos integrado por médicos nutricionistas, endocrinólogos y clínicos, todos miembros titulares de la Sociedad Argentina de Diabetes quienes analizaron la literatura disponible en distintas fuentes y la clasificaron de acuerdo a su nivel de evidencia. El material fue dividido en grupos y cada uno trabajó arduamente a lo largo de un extenso día y una vez finalizado se presentaron las conclusiones. Posteriormente se designó un comité de redacción encargado de la compaginación del documento final.

Agradezco a los socios que participaron activamente y fomentaron el debate y la discusión que a todos nos enriquecieron.

Las actividades finalizan y luego, necesariamente, debemos hacer un análisis de todos sus aspectos. Me siento satisfecha por el trabajo y muy contenta por el clima de camaradería con el que se trabajó. Espero que este documento final sea del agrado de todos y que cumpla con las expectativas de la comunidad médica.

**Dra. María Cristina Faingold**

Presidente de la Sociedad Argentina de Diabetes

## HOMENAJE

# PROF. DRA. MERCEDES TRAVERSA

## MERCEDES TRAVERSA MD PHD

El 16 de marzo de 2016 falleció en Buenos Aires Mercedes Traversa, Médica de Planta de la División Diabetología del Hospital de Clínicas José de San Martín.

Considerando el aspecto profesional, era Doctora en Medicina, Profesora Adjunta de Medicina Interna de la Universidad de Buenos Aires (UBA). Fue Directora de la Escuela de Graduados de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) y Directora del Postgrado en Diabetes para Médicos del Exterior de la SAD. Integró diferentes comisiones directivas y comités de trabajo de la SAD, se desempeñó como Secretaria de los programas de actualización a distancia PROAMI (Programa de Actualización en Medicina Interna) y PROTERAP (Programa de Actualización en Terapéutica), participó de múltiples publicaciones científicas y capítulos de libros, y fue coautora del libro "Temas de Terapéutica Clínica."

Pero los títulos académicos son simplemente una parte de un todo y no describen realmente a Mercedes como se merece; sería no reconocer en ella lo más importante: su esencia. Nos gustaría definirla como una persona amable, lo que dicho de esta forma parece un adjetivo de compromiso y poco valor, pero si analizamos el significado de la palabra amable, significa digno de ser amado, y eso era Mercedes, una persona digna de ser amada por sus valores, los que siempre llevó como guía en su vida. Era amiga de sus amigos, defensora de sus principios, los que no eran negociables, transparente en sus pensamientos, puesto que no tenía nada que ocultar, luchadora incansable para que aquellas personas que tenían necesidades pudieran resolver sus problemas o de no tener solución ser esa mano que se necesita para aferrarse y no caer.

Docente de alma, generosa con sus conocimientos, no se guardaba nada que pudiera compartir, además de compañera de sus pacientes en el transitar por sus enfermedades.

El juramento hipocrático podría haberse inspirado en ella por la forma en que desempeñó la profesión; respetó y reconoció a sus maestros, la salud del enfermo fue prioridad en su accionar, siendo el respeto a la vida humana parte de su esencia; consideraciones de religión, raza, nacionalidad, ideas políticas y clase social nunca fueron motivo para realizar diferencias en el trato de sus pacientes; divulgó sus conocimientos y su arte con la convicción de que éstos no le pertenecían sino que eran de todos.

Mercedes era la honestidad, el valor, la valentía, la convicción, la fuerza, la pasión por el trabajo, el amor por la docencia, la generosidad. Mercedes fue muchas cosas, pero para nosotros fue maestra de la diabetes, de la docencia, del criterio y de la vida.

Tuvimos la suerte de compartir con ella muchos años de trabajo y ver cómo generaciones de médicos que se formaron con ella y cientos de pacientes que le confiaron su salud reconocieron sus virtudes. La vida nos la prestó mucho menos de lo que hubiéramos querido, pero lo suficiente como para agradecer el regalo enorme que fue conocerla. Lo que nos dejó es incommensurable. Se fue una mujer de tamaño pequeño pero de gran altura. Dejó un lugar difícil de llenar. Gracias por el camino compartido.

***Dra. Florencia Aranguren  
Dr. Félix Miguel Puchulu***



## PERFIL DEL DR. MANUEL LUIS MARTÍ

### PROFILE OF DR. MANUEL LUIS MARTÍ

Quizás mi interés por la diabetes haya nacido al saber que mi bisabuela María Francisca Bonnin, quien murió en 1920 a causa de la gripe española, padecía una diabetes tipo dos de lenta evolución y su forma de controlarla consistía en mojar su dedo en la orina y luego probarlo para saber si tenía glucosuria.

Un método eficaz y sencillo aunque no muy recomendable en esas épocas anteriores al descubrimiento de la insulina. Mi bisabuela se fue un año antes del hallazgo de la hormona efectuado por Frederick Banting y Charles Best en el verano boreal de 1921, en la Facultad de Medicina de Toronto, Canadá.

Lo cierto es que dentro de mi vocación por la Medicina, la única que recuerdo haber tenido, la diabetes siempre ocupó un lugar preponderante.

En 1947 leí la noticia que Bernardo Houssay había recibido el Premio Nobel de Medicina por investigaciones realizadas sobre la enfermedad que me interesaba. La noticia era pequeña porque Houssay había sido jubilado de oficio a los 59 años por no ser aceptado por el gobierno peronista. Cosas que ocurrían y que a veces olvidamos.

Cursé la primaria en la Escuela N° 25 del Consejo Escolar Segundo, doméstica, sencilla y con maestros que vivían dignamente de su trabajo. Fui un buen alumno.

En 1949 ingresé en el Colegio Nacional de Buenos Aires, el "Colegio de la Patria", del cual egresé como Bachiller en el año 1954 para comenzar la carrera de Medicina en la Facultad de la Universidad de Buenos Aires al año siguiente, en 1955, en la época de la llamada "Revolución Libertadora".

Mi padre era Bioquímico y Jefe en el Hospital Durand y antes de terminar el bachillerato comencé a concurrir al laboratorio; luego continué a su lado en el laboratorio que tenía en el piso alto de mi casa donde aprendí el orden, la humildad y el amor por la tarea que se realiza.

La glucemia se determinaba con el reactivo de Folin y Wu, que medía todas las sustancias reductoras de la sangre, producía un color azulado que,

cuanto más intenso era, indicaba una mayor cantidad de glucosa. Se comparaba con un testigo en el fotolorímetro. Cuando se igualaba el color, a un costado aparecían los números con la concentración de glucosa. La cifra normal de glucemia era de 1,25 gramos por litro. Por encima de esta concentración era diabetes, por debajo se consideraba normal. La glucosuria se investigaba con el "Licor de Fehling" o el reactivo de Benedict.

La determinación era cuali-cuantitativa y cuanto mayor era el color amarillento se informaba con cruces (+), desde una hasta cuatro cruces.

Con el tiempo aparecieron las cintas; primero las de orina y luego las de determinación sanguínea, que se comparaban con una escala de colores impresa en la etiqueta del frasco.

Luego surgieron los reactivos de glucosa oxidasa que medían la glucemia y no los cuerpos reductores; la glucemia normal se estableció en 110 mg por ciento.

Se comenzaron a utilizar las pruebas de sobrecarga de glucosa con mayor asiduidad; ya habían sido empleadas por Pedro Escudero en la primera mitad del siglo.

Hice 15 meses de servicio militar, lo que me atrasó el diploma de médico que obtuve el 23 de abril de 1962, e ingresé en la Primera Cátedra de Clínica Médica en las Salas V y VII del viejo Hospital de Clínicas, hoy demolido, que había sido ocupada por Abel Ayerza y Mariano Castex y cuya titularidad en esos momentos era de Egidio Mazzei, discípulo de este último.

En esta Cátedra cursé las dos Clínicas Médicas, por lo que conocía a sus médicos.

Con Félix Ernesto Puchulu y Maximino Ruiz -con quien habíamos cursado el Bachillerato- comenzamos a trabajar en unos consultorios del subsuelo, "Las catacumbas", en lo que llamamos la "Sección de enfermedades metabólicas y diabetes" donde atendíamos una cantidad muy grande de enfermos. Al mismo tiempo nos dedicábamos a la investigación clínica y trabajábamos en nuestras tesis de doctorado: Félix en "Hipoglu-

cemiantes orales"; Maximino en "Prediabetes" y yo en "Factores genéticos en la patogenia de la diabetes"; las tres recibieron el Premio Facultad de Medicina a la mejor tesis de doctorado.

Al poco tiempo se creó en la Cátedra la primera Residencia de Clínica Médica del Hospital de Clínicas a la cual ingresé en 1963.

Hasta ese momento la mortalidad del coma diabético en la Cátedra era del 50%, en tanto en la Clínica Joslin, de Boston, era del 5%. Durante los cinco años que estuve en la Residencia (tres como Residente y dos como Jefe) no murió ningún enfermo de coma diabético, lo que subraya la importancia de la presencia del médico y del correcto tratamiento. La terapia intensiva no se había instalado aún y alguna vez traté una acidosis grave en el domicilio del enfermo, sin laboratorio, y guiándome sólo por los signos clínicos.

Por intermedio de Félix Ernesto comencé a colaborar en la consulta del Prof. Félix Puchulu, su padre, discípulo de Pedro Escudero y uno de los practicantes, junto a Pedro Landabure, que aplicaron por primera vez insulina en nuestro país, el 1° de agosto de 1923, a una paciente con un precoma diabético.

El Dr. Puchulu fue uno de los médicos que permaneció en el Hospital de Clínicas cuando Escudero se fue del nosocomio al crear el Instituto de la Nutrición y dedicarse por completo a este tipo de patología. Fue Prof. Adjunto de Clínica Médica y estuvo a cargo de la Cuarta Cátedra, entonces en Charcas y Uriburu, hasta 1953, cuando se retiró siendo aún joven por no sentirse cómodo con el ambiente político imperante en esa época.

Era un clínico completísimo y nada de la Medicina le era ajeno. Luego de su alejamiento de la Cátedra se dedicó de lleno a su consultorio que era uno de los más concurridos de Buenos Aires. Por mi parte, lo ayudaba en las visitas domiciliarias que, a veces, realizaba con él.

Nunca encontré en mi vida una persona con la superioridad moral del Prof. Puchulu. Era de una humildad estoica, jamás le oí levantar la voz, tenía un enorme respeto y afecto por la Medicina y los enfermos; fuera de la profesión se dedicaba por completo a su familia, su mayor entretenimiento era concurrir al teatro Colón con su mujer los domingos por la tarde con su abono de Ópera. Murió en su consultorio leyendo un libro de Gregorio Marañón, una tarde, después de la tarea cotidiana.

Fue mi modelo, como médico y ser humano. Todo en él era enseñanza y ejemplo moral. Con

su hijo Félix Ernesto tuvimos una amistad fraterna y con su nieto Félix Miguel, a quien conozco de recién nacido, un afecto paternal.

Al mismo tiempo nos hicimos miembros de la Sociedad Argentina de Diabetes; en un par de años fuimos miembros titulares en razón directa con el número de trabajos que presentábamos.

La Sociedad no tenía sede propia y nos reuníamos en la Asociación Médica Argentina de la Avenida Santa Fe. Fui Secretario cuando Néstor Serantes ocupaba la Presidencia (tuve el mismo cargo cuando él fue Presidente de la Asociación Latinoamericana de Diabetes). Las reuniones eran a las 21 horas y comenzaban a esa hora con el público que hubiera.

Néstor Serantes era también un ejemplo moral, afectuoso, de una laboriosidad desbordante, dedicado a su profesión, con profundas raíces religiosas, de gran cultura y una numerosa prole. Fue el primero en ocuparse de la diabetes y embarazo. Ha sido otro de mis guías; su lema era el trabajo frente a cualquier obstáculo o dificultad y la ética como basamento de la Medicina.

En la Comisión Directiva siguiente fui elegido nuevamente Secretario, esta vez con la Presidencia de Bernardo Nusimovich, un personaje simpático y querido, con muy inteligentes trabajos de investigación; fue quien utilizó la prednisona como agregado en las pruebas de sobrecarga a la glucosa.

A principios de 1971 nombramos a Luis Federico Leloir miembro honorario de la Sociedad. Tuve la oportunidad, entonces, de ir a buscar a su casa de Viamonte y Boulogne Sur Mer a Don Bernardo Houssay, algo decaído en lo físico pero pleno de vitalidad intelectual. Fue una de sus últimas salidas pues falleció ese mismo año en el mes de septiembre.

Con Nusimovich intentamos realizar el Primer Congreso de Diabetes, pero éramos tan pocos que resultó imposible organizarlo.

En ese tiempo la Sociedad viajaba al interior del país con tres miembros que disertaban sobre temas de Diabetología. En una oportunidad tuve la compañía del Dr. Serantes y del Prof. Pedro Landabure, uno de los discípulos dilectos de Pedro Escudero y Prof. Titular de Nutrición. El curso que dimos fue en Salta y lo recuerdo especialmente por la presencia de ambos maestros.

Por esa época comencé la carrera docente en Medicina Interna, que culminó mucho tiempo después con el nombramiento de Prof. Titular y con el



actual de Prof. Emérito y un Premio a la Trayectoria de la Universidad de Buenos Aires.

Siempre creí que la diabetes es una enfermedad de la Medicina Interna, aunque una hormona esté involucrada en su patogenia y el régimen dietético forme parte de su tratamiento. Pedro Escudero, el creador de la Diabetología Clínica Argentina, aseguraba que la persona con diabetes era el mejor enfermo de la Clínica Médica.

En el Hospital, la Sección de la Primera Cátedra pasó a ser Sección del Departamento de Medicina, con la mudanza al hospital nuevo, para finalmente devenir en División Diabetología gracias a la tesonera labor de Maximino Ruiz.

Fui Jefe por un breve lapso y en la actualidad soy Consultor, con la Jefatura de Félix Miguel, el tercero de la saga de los Puchulu.

Estudí Historia con José Pérez Amuchástegui en la Facultad de Filosofía y Letras lo que derivó en diversas investigaciones sobre la historia de la diabetes.

Tuve otra vocación paralela y oculta: nueve libros de poesía, dos de ensayo, uno de narrativa y un diccionario con 2.500 frases y citas latinas para la vida diaria.

En la Sociedad continuamos trabajando y los tres fuimos presidentes; por mi parte también fui Director de la Escuela de Graduados, Presidente del XIII Congreso Argentino de Diabetes y Director de la Revista.

Durante mi presidencia nos tocó el "corralito" a pesar del cual pudimos salir airosos del trance. Como herencia dejé los Comités de Trabajo de los temas más trascendentes de la Diabetología que, afortunadamente, aún sobreviven.

En ese período también se escrituró el departamento 74, adyacente a la primera sede de la So-

ciudad. Para sucederme en el cargo propuse a la Dra. Carmen Mazza, la primera mujer en acceder al cargo, por lo que soporté algunas críticas, aunque parezca mentira.

La vida continuó con buenos momentos y también de los otros, pero la dedicación a la diabetes se mantuvo invariable.

Con mi fraternal amiga Martha Sereday trabajamos durante muchos años en el tema de la epidemiología de la diabetes y fundamos el Grupo Latinoamericano de Epidemiología de la Diabetes (GLED) que aún persiste. Tuvimos varios premios, entre ellos, el Mariano Castex, de la Academia Nacional de Medicina.

Participamos del grupo Diabetes Mondial (DIAMOND) y realizamos un estudio de prevalencia de la diabetes tipo 1 en Avellaneda, con entrevistas personales a 54.000 escolares.

Con Julio César Bragagnolo escribimos un "Manual de tratamiento de la diabetes tipo 2", de buena aceptación.

Publiqué 190 trabajos, 200 comunicaciones, unos 20 libros y dicté 300 conferencias.

Entre tanto Félix Ernesto y Maximino Ruiz se nos han ido, he quedado como sobreviviente de una amistad fecunda.

En la Academia Nacional de Medicina ocupé, desde el año 2005, el sitio número veintiséis, dedicado por primera vez a la diabetes y hasta 2018 seré el Presidente de la Institución. También soy Miembro de la Real Academia Nacional de Medicina de España.

Un dicho inglés advierte que no se debe hablar de Dios, de la bandera y de uno mismo. Creo que, a pesar de mi persistente bajo perfil, no he cumplido con esta última recomendación, por lo que me disculpo, aunque no tuve otra alternativa.

TRABAJO ORIGINAL

## EL EJERCICIO FÍSICO MODERADO EVITA LA APARICIÓN DE INSULINORRESISTENCIA Y DE ALTERACIONES MORFOFUNCIONALES ADRENOCORTICALES EN RATAS TRATADAS CON UNA DIETA RICA EN SACAROSA

### MODERATE EXERCISE PREVENTS INSULIN RESISTANCE AND CHANGES IN ADRENOCORTICAL MORPHOLOGY AND FUNCTION IN RATS FED A SUCROSE-ENRICHED DIET

Camila Martínez Calejman<sup>1</sup>, María Elisa Mercáu<sup>1</sup>, Esteban M Repetto<sup>1</sup>, Francisco Astort<sup>1</sup>, Pablo Arias<sup>2\*</sup>, Cora B Cymeryng<sup>1\*</sup>

#### RESUMEN

**Introducción:** niveles elevados de glucocorticoides se asocian a las alteraciones somáticas y bioquímicas presentes en los pacientes y en animales con insulinorresistencia (IR). Hemos demostrado previamente que la IR inducida por una dieta rica en sacarosa (DRS) induce cambios morfológicos y funcionales a nivel adrenocortical y que estas alteraciones pueden evitarse mediante la administración simultánea de un agonista PPAR- $\gamma$ .

**Objetivos:** en el presente estudio evaluamos el impacto de un protocolo de ejercicio moderado sobre las alteraciones morfológicas y funcionales adrenocorticales asociadas con el desarrollo de IR inducida por una DRS administrada durante siete semanas.

**Metodología. Resultados:** los animales (ratas Wistar macho adultas) tratados con la DRS (agregado de sacarosa al 30% en el agua de bebida) mostraron un incremento del peso corporal y de los pániculos adiposos, así como de los niveles séricos de glucosa, insulina y triglicéridos. La respuesta glucémica a la administración de insulina i.p. se vio claramente menos cambiada. Se observó una infiltración lipídica de la corteza adrenal, con aumento de la expresión de proteínas esteroidogénicas y marcadores de inflamación (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , iNOS, COX-2) y un incremento marcado de la corticosteronemia basal. El protocolo de ejercicio consistió en correr en una cinta continua adaptada especialmente durante un máximo de 7 min/día. Este ejercicio moderado previno la aparición de los cambios somáticos y bioquímicos característicos del estado de IR y la infiltración lipídica adrenocortical, revertiendo además los cambios inflamatorios y normalizando la corticosteronemia.

**Conclusiones:** nuestros resultados subrayan el rol deletéreo del consumo exagerado de carbohidratos simples conteniendo fructosa y sugieren que el ejercicio moderado podría tener efectos adicionales cuando se emplea en el tratamiento de la IR.

**Palabras clave:** insulinorresistencia, infiltración lipídica, corteza adrenal, inflamación, corticosterona, ejercicio.

#### ABSTRACT

**Introduction:** a sustained elevation of glucocorticoid production has been associated with the somatic and biochemical changes observed in insulin-resistant patients and in animal models of insulin resistance (IR) as well. We previously demonstrated that sucrose-induced IR affects adrenocortical morphology and function, and that these abnormalities could be prevented by the administration of an insulin-sensitizing PPAR- $\gamma$  agonist.

**Objectives:** in this study, we analyzed the impact of moderate exercise on changes in adrenocortical function and morphology associated with the development of IR, generated in male adult rats by the addition of 30% sucrose to the drinking water for 7 weeks.

**Methodology. Results:** body and adipose tissue weights increased in sucrose-treated animals, who also displayed higher glycemic and insulinemic levels as well as hypertriglyceridemia. An altered glycemic response to an i.p. insulin test was also detected. Adrenal glands showed a neutral lipid infiltration and increased expression levels of StAR, CYP11A1, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , iNOS and COX-2. Furthermore, sucrose-treated animals exhibited higher basal corticosterone levels. Exercise training sessions consisted of running on an adapted motorized treadmill for up to 7 min/day. This moderate exercise protocol fully prevented the instauration of the IR-associated somatic and metabolic changes as well as the lipidic infiltration of the adrenal glands, and reversed the inflammatory changes and the increase in corticosterone output.

**Conclusions:** our results underline the negative impact of high dietary fructose consumption, and suggest that moderate exercise could exert additional beneficial effects when employed as a therapeutic strategy in the management of IR.

**Key words:** insulin resistance, lipid infiltration, inflammation, adrenal cortex, corticosterone, exercise.

<sup>1\*</sup> Laboratorio de Endocrinología Molecular, CEFYBO/CONICET, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), CABA, Argentina

<sup>2</sup> Cátedra de Fisiología Humana, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Santa Fe, Argentina

\* Ambos autores contribuyeron en forma similar al presente trabajo

Contacto del autor: Pablo Arias

E-mail: drpabloarias@hotmail.com

Correspondencia: Boulevard Oroño 893, 7° piso A, (S2000DSI) Rosario, Santa Fe, Argentina

Tel.: (011) 154-577- 8232

Fecha de trabajo recibido: 11/08/16

Fecha de trabajo aceptado: 29/08/16

**Conflictos de intereses:** los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación al tema tratado en el presente trabajo de investigación

### Abreviaturas y acrónimos utilizados en el presente trabajo:

ACTH: hormona adrenocorticotrófica; cADN: ácido desoxirribonucleico complementario; AGL: ácidos grasos libres; Akt: proteína quinasa B; ARN: ácido ribonucleico; COX: ciclooxigenasa; CYP11A1: colesterol desmolasa, enzima de clivaje de cadena lateral asociada al citocromo P450; DRS: dieta rica en sacarosa; E: ejercicio; FAT/CD36: transportador de ácidos grasos de cadena larga; GLUT-4: transportador de glucosa tipo 4; HO: hemooxigenasa;

HDL: lipoproteína de alta densidad; IR: insulino-resistencia; LDL: lipoproteína de baja densidad; MAPK: proteína quinasa activada por mitógenos; NE: noradrenalina; NFκB: factor nuclear kappa B; NO: óxido nítrico; NOS: óxido nítrico sintasa; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; PKC: proteína quinasa C; PPAR: receptor activado por proliferadores de peroxisomas; RSG: rosiglitazona; StAR: proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda; TG: triglicéridos; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad;  $t_{1/2}$ : tiempo medio.

### INTRODUCCIÓN

Se ha sugerido que las alteraciones en la secreción y/o acción de los glucocorticoides podrían contribuir a los cambios somáticos y bioquímicos observados en pacientes y en modelos animales de IR<sup>1</sup>. Los glucocorticoides, en dosis elevadas, son potentes promotores de IR y favorecen el depósito de grasa visceral por su efecto inductor sobre la lipoproteína lipasa de los capilares del tejido adiposo intraabdominal<sup>2-5</sup>. Estudios en primates han demostrado que la exposición crónica al estrés físico y psicológico induce un aumento en el depósito de grasa visceral, IR, hiperinsulinemia, tolerancia alterada a la glucosa, dislipidemia y aterosclerosis prematura, alteraciones asociadas a hiperkortisolemia e hipertrofia adrenal<sup>6,7</sup>. En ratas genéticamente obesas se ha demostrado un incremento de los niveles basales de corticosterona y un retraso en la normalización de los valores luego de un estímulo estresante<sup>8</sup>.

Evidencias de estudios epidemiológicos, revisados por Bjorntorp y Rosmond<sup>5</sup> indican una

asociación positiva entre los niveles de cortisol y las características más notables del síndrome metabólico, particularmente la IR y el perfil lipídico alterado en humanos. La hipersecreción de glucocorticoides está asociada con la obesidad idiopática, especialmente de distribución central<sup>9</sup>. Estas evidencias, junto con el hecho de que el bloqueo de receptores esteroideos (glucocorticoides/progestacionales) con RU-486 mejora la IR inducida en animales por una dieta rica en grasas<sup>10</sup>, sugieren fuertemente la participación de la corteza suprarrenal en el desarrollo del síndrome de IR.

Se ha descrito que la hiperactivación de la corteza suprarrenal que se observa en el síndrome de IR puede ser consecuencia de un estímulo central, con mayor liberación de ACTH<sup>8</sup>, atribuible a un estado de estrés crónico<sup>5</sup>. Otra posibilidad, menos estudiada, involucra el estímulo de la corteza adrenal por mediadores circulantes (hormonales/humorales) asociados al estado de IR y provenientes, por ejemplo, del tejido adiposo. En este sentido se han publicado numerosos trabajos sobre el

efecto estimulador directo del TNF- $\alpha$  y de la leptina a distintos niveles del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA)<sup>11,12</sup>. Por otra parte, se ha demostrado que la infusión de ácidos grasos libres (como el oleato, por ejemplo) puede generar hipercorticotesteronemia<sup>13</sup> ya sea actuando directamente sobre las células adrenocorticales o bien a través de mecanismos centrales<sup>14</sup>. La hiperinsulinemia también induce la activación del eje corticosuprarrenal<sup>15</sup> y aumenta la esteroidogénesis en forma directa o a través de receptores para IGF-1<sup>16</sup>. Se plantea además la posibilidad de hiperfunción del eje HHA por alteraciones generadas directamente a nivel de la corteza suprarrenal asociadas a la infiltración lipídica en forma similar a lo que ocurre en otros tejidos (por ejemplo, hígado, músculo estriado y páncreas endocrino) en presencia de IR<sup>17,18</sup>.

En este sentido, resultados de nuestro laboratorio demuestran que la administración a ratas de sacarosa al 30% en el agua de bebida generó en forma temprana (luego de tres semanas) un estado de IR sistémico, que fue confirmado por la deficiente respuesta a la administración de insulina luego de siete semanas de tratamiento. Paralelamente, los animales presentaron un incremento en el peso corporal y de los depósitos lipídicos y en parámetros bioquímicos asociados a IR (glucemia, insulinemia, y trigliceridemia). Señalamos además la presencia de una desorganización en la disposición de las células esteroidogénicas de la zona fasciculata de la corteza adrenal y de un incremento del tamaño y número de gotas lipídicas en este tejido (acumulación de triglicéridos), así como de un aumento en la secreción basal de corticosterona. Estas alteraciones no se detectaron en un grupo de animales que recibió, en forma simultánea, tratamiento insulinosensibilizador con rosiglitazona<sup>19</sup>.

El conocido efecto beneficioso del ejercicio físico, pilar fundamental del tratamiento de la diabetes mellitus, sobre distintos parámetros como control glucémico, perfil lipídico e insulinosensibilidad<sup>20,21</sup> ha sido validado también en estudios experimentales realizados en ratas<sup>22,23</sup>. Teniendo en cuenta estos resultados nos propusimos evaluar los efectos de un protocolo de ejercicio moderado sobre los cambios morfológicos y funcionales observados a nivel de la corteza adrenal en ratas con IR inducida por la administración de una dieta rica en sacarosa (DRS). Pusimos especial interés en la evaluación de cambios inflamatorios intraadren-

nales asociados al desarrollo de IR y a su posible modificación por el protocolo de ejercicio.

## METODOLOGÍA

### Animales y diseño experimental

Utilizamos ratas Wistar macho adultas (peso inicial 200-250 g), alojadas (tres animales/jaula) en condiciones controladas (temperatura 23 $\pm$ 2°C, luz de 7 a 19 h). Los animales recibieron ad *libitum* dieta estándar y agua corriente o agua suplementada con 30% de sacarosa (p/v). Este tratamiento se extendió por siete semanas, lapso en el cual se había constatado el establecimiento de una IR franca en evaluaciones previas<sup>19</sup>.

Los animales fueron divididos al azar en cuatro grupos experimentales de ~12 ratas cada uno: a) C, control, b) DRS, c) E, controles sometidos a un régimen de ejercicio físico moderado en cinta deslizante, y d) DRS+E, tratados simultáneamente con sacarosa al 30% y régimen de entrenamiento. Los animales de los grupos E y DRS+E fueron expuestos a un período de adaptación al ejercicio, una semana previa al cambio dietario, en el que se los colocó durante 1 minuto sobre la cinta deslizante en movimiento. El régimen de entrenamiento consistió en ejercitar a los animales en la cinta a una velocidad constante de 0,8 km/h con una inclinación de 45°, incrementando el tiempo de ejercicio hasta llegar a un máximo de 7 minutos en la séptima semana de tratamiento. El régimen de ejercicio se realizó entre las 18 y 19 h durante cinco días a la semana.

Cumplida la séptima semana de tratamiento, entre las 9 y 10 h (tras 4 horas de ayuno), se realizó la eutanasia a la mitad de los animales de cada grupo, disecándose las suprarrenales y los pániculos adiposos mesentérico, epididimario y retroperitoneal y evaluando su peso. Las determinaciones de glucosa y triglicéridos séricos se realizaron mediante kits enzimáticos (Laboratorios Wiener, Rosario, Argentina) en muestras de sangre troncal. El estudio fue aprobado por el Comité Institucional para el Cuidado de Animales de Laboratorio (CICUAL) de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires.

### Prueba de tolerancia a la insulina

Cumplidas las siete semanas de tratamiento, en la mitad restante de los animales de cada grupo se realizó una prueba de tolerancia a la insulina (a las 10 h, luego de 6 horas de ayuno) mediante la administración intraperitoneal de insulina corriente

porcina (Betalin R, Laboratorios Beta, Buenos Aires, Argentina; 0,75 UI/kg). Las muestras de sangre fueron obtenidas por punción de la vena de la cola 0, 15, 30, 45 y 60 minutos luego de administrada la insulina. Los niveles de glucosa se determinaron mediante el método enzimático (Laboratorios Wiener, Rosario, Argentina). Para cada animal se calculó la pendiente de desaparición de la glucosa ( $K=0,693/t_{1/2}$ ) en base a los valores obtenidos.

### Análisis histológico y del contenido lipídico de las glándulas adrenales

Las adrenales fueron fijadas (formaldehído 4% en buffer fosfato), crioprotectadas en sacarosa al 30%, incluidas en Tissue-Tek® OCT y congeladas a -20°C. Se cortaron secciones de 10 µm en un criostato, realizándose la coloración con Sudan III. Se utilizó un microscopio Eclipse E400 (Nikon, Tokyo, Japón) equipado con una cámara fotográfica (Coolpix s10; Nikon, Tokyo, Japón). Se empleó el programa Adobe Photoshop SC (Adobe Systems, San José, CA, Estados Unidos) para ajustar el brillo y el contraste de las imágenes. Para cuantificar el número de células positivas para Sudan III se tomaron las imágenes de la zona fasciculata de la corteza adrenal con un aumento de 600x, se convirtieron a una escala de grises de 8-bits y se estableció manualmente un valor umbral. Finalmente todas las imágenes fueron convertidas a una forma binaria. El análisis fue realizado por observadores que desconocían el tratamiento aplicado en cada caso. Para el procesamiento y el análisis, las imágenes fueron transferidas al programa Image J ([http:// imagej.nih.gov/ij/](http://imagej.nih.gov/ij/), NIH, Estados Unidos).

Para la determinación del contenido de triglicéridos y colesterol tisulares las cortezas adrenales fueron homogeneizadas en buffer fosfato con el agregado de KCl y un cóctel comercial de inhibidores de proteasas y fosfatasa (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EUA). Las muestras homogeneizadas fueron centrifugadas (5 min, 2.000 g); luego se determinó la concentración de triglicéridos y colesterol en el sobrenadante mediante kits enzimáticos (Laboratorios Wiener, Rosario, Argentina).

### Aislamiento de ARN y qRT-PCR

Los materiales para los ensayos de biología molecular fueron adquiridos a la firma Promega (Madison, WI, Estados Unidos). Luego del sacrificio, las glándulas adrenales fueron extraídas rápidamente, descapsuladas y desmeduladas sobre

frío y luego homogeneizadas en TRIzol®, extrayéndose el ARN total según las instrucciones del fabricante. Se realizó el pre-tratamiento de 1 µg de ARN con deoxirribonucleasa I libre de ribonucleasas para eliminar cualquier posible contaminación con ADN. La transcripción reversa y la amplificación del ADNc se llevaron a cabo como lo describen Martínez Calejman et al.<sup>19</sup>. La amplificación por PCR en tiempo real fue realizada en un termociclador Rotor-Gene™ 6000 ©Corbett Life Science (Corbett Research, Sidney, Australia) utilizando 0,5 µl de ADNc en un volumen final de 25 µl que incluía el colorante EvaGreen®. Las secuencias de los primers utilizados se presentan en la Tabla 1.

|          | Forward                     | Reverse                      |
|----------|-----------------------------|------------------------------|
| β actina | 5'-CCACACCCGC-CACCAGTC-3'   | 5'-GACCCATTCCAC-CATCACACC-3' |
| CYP11A1  | 5'-GGGTGGCCTAT-CACCAGTAT-3' | 5'-CTGAGCTA-CACCTCCAGCA-3'   |
| StAR     | 5'-GTGGAACCCAA-ATGTCAAGG-3' | 5'-CAGCACACAGGT-GGAACCTC-3'  |
| TNFα     | 5'-TCCTCACAGAGC-CAGCCCC-3'  | 5'-CTCCAGGA-CACCCCGCCTT-3'   |
| IL 1β    | 5'-TGAGTGACACT-GCCTTCTG-3'  | 5'-AGGCTTCCTTGTG-CAAGTGT-3'  |
| F4/80    | 5'-CCAGCTTATGC-CACCTGCA-3'  | 5'-TCCAGGCCCTG-GAACATTGG-3'  |

**Tabla 1:** Secuencias de los primers utilizados para la amplificación del cDNA por PCR cuantitativa en tiempo real.

Las condiciones de ciclado fueron las siguientes: desnaturalización a 95°C por 3 min, 40 ciclos de 20s a 95°C y 20s a 52°C, y finalmente 30s a 72°C. La expresión relativa de los genes se analizó mediante el programa Rotor Gene 6000 Series (version 1.7 Build 40), utilizando el método CT comparativo, y los niveles de los ARNm específicos fueron normalizados con la expresión de β-actina.

### Inmunoblotting

Las muestras de proteínas fueron analizadas mediante electroforesis en geles de poliacrilami-



da con SDS en condiciones desnaturalizantes utilizando anticuerpos policlonales de conejo (COX-2 de Cayman Chemical Co, Ann Arbor, MI, EUA; iNOS y actina de Santa Cruz Biotechnology, Inc, Dallas, TX, EUA). Las membranas se lavaron con TBS-Tween 0,1% (un lavado de 15 minutos y dos de 5 minutos). Como segundo anticuerpo se utilizó un anticuerpo policlonal anti-IgG de conejo conjugado con peroxidasa de rábano (HRP) obtenido en cabra (Bio-Rad, Hercules, CA, EUA); el sistema de detección empleado fue el ECL de Amersham Life Science (GE Healthcare Bio-Sciences, Pittsburgh, PA, Estados Unidos).

### Mediciones hormonales

El antisuero de corticosterona fue provisto por el Dr. A Bélanger (Laval University, Quebec, Canadá) y la corticosterona tritida fue obtenida en PerkinElmer (Boston, MA, EUA). Las muestras fueron tratadas con diclorometano, utilizándose un RIA para corticosterona previamente descrito<sup>24</sup>. Los niveles séricos de insulina fueron evaluados utilizando un enzimoimmunoensayo comercial (Alpco Diagnostics TM Insulin -Rat- Ultrasensitive EIA, Salem, NH, Estados Unidos).

### Análisis estadístico

Los datos numéricos, distribuidos en forma gaussiana de acuerdo a la prueba de Kolmogorov-Smirnoff realizada *a priori*, se expresan como media  $\pm$  SEM. Las diferencias entre grupos fueron evaluadas con un test t o mediante un ANOVA seguido del test de Tukey, según correspondiera. Todos los cálculos estadísticos fueron realizados utilizando el programa GraphPad InStat versión 3.06 para Windows (GraphPad Software, San Diego, CA, Estados Unidos).

## RESULTADOS

Tras siete semanas de tratamiento los animales que recibieron la DRS mostraron un incremento significativo del peso corporal y de los panículos adiposos (Figura 1), así como también de los niveles circulantes de glucosa, insulina y triglicéridos (Figura 2). La deficiente respuesta a la inyección intraperitoneal de insulina (Figura 3), con una caída significativa de la pendiente K, permitió constatar la existencia del estado de IR.

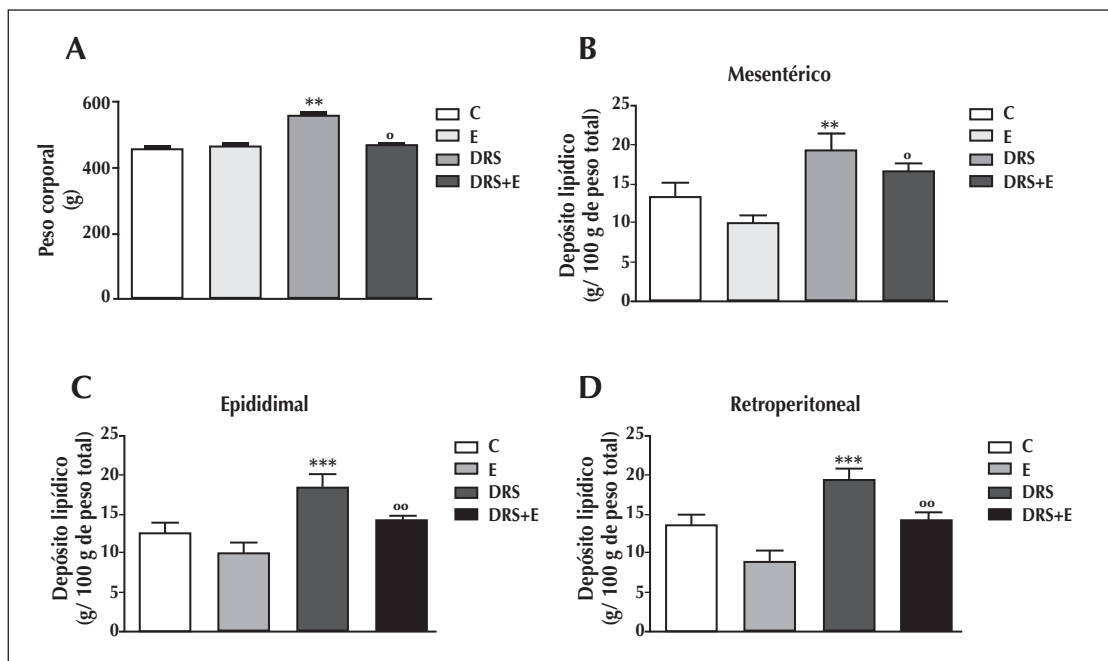
Estas alteraciones fueron corregidas por el tratamiento aplicado a los animales del grupo DRS+E, tanto en los aspectos somáticos (Figura

1) como metabólicos (Figura 2); los animales sometidos al régimen de ejercicio físico sumado a la modificación dietaria presentaron niveles de glucosa, insulina y triglicéridos séricos comparables a los de los animales controles. Asimismo verificamos, en los animales tratados con DRS+E, una restauración de la respuesta normal a la insulina intraperitoneal (Figura 3).

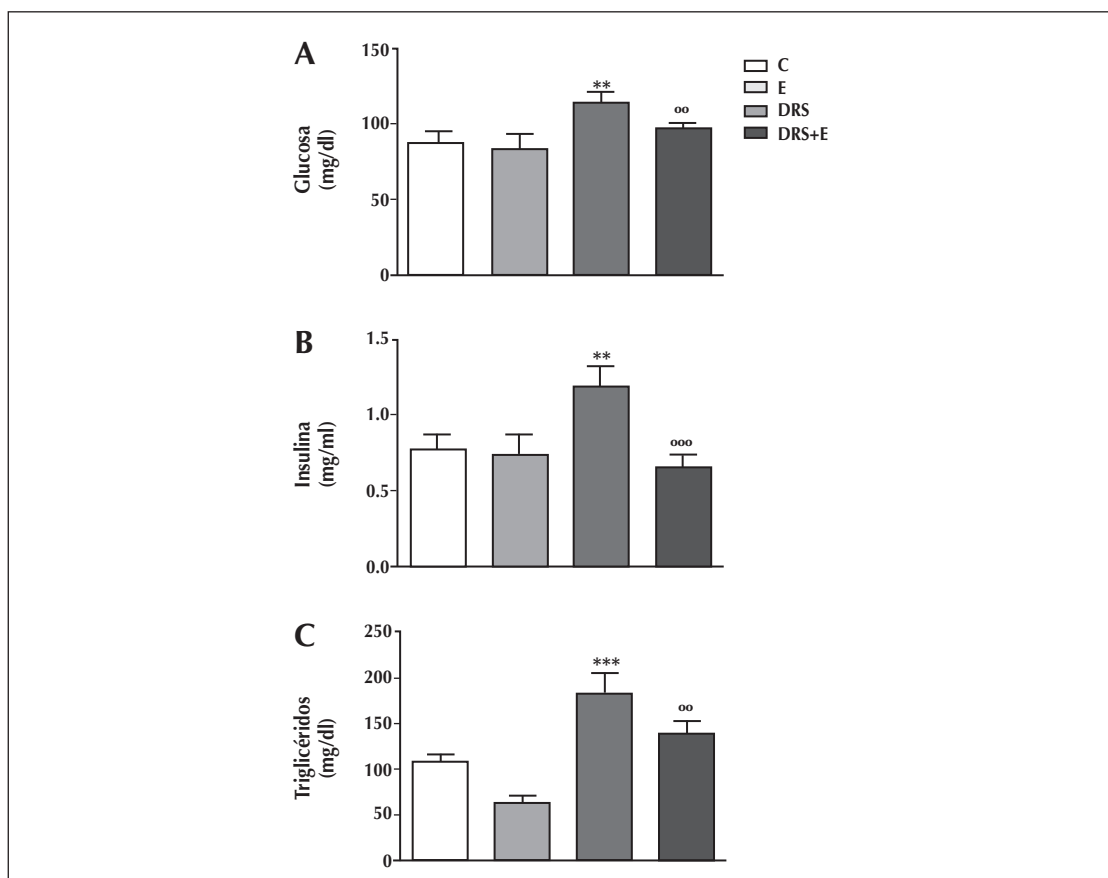
En cuanto al impacto de la DRS y del ejercicio físico sobre la morfología y la función adrenocortical, el protocolo de ejercicio físico previno el incremento de los niveles intraadrenales de triglicéridos (Figura 4A), así como la acumulación de lípidos neutros (medidos con la tinción Sudan III, Figura 4B) detectados en los animales que recibieron la DRS, sin alterar los niveles de colesterol medidos en los homogenatos de esta glándula (datos no presentados). Como se aprecia en la Figura 5A, los animales del grupo DRS mostraron un incremento notable y significativo en la corticosteronemia basal, acompañado por una duplicación de los niveles de los ARNm de la proteína reguladora de la esteroidogénesis StAR y de la colesterol desmolasa o CYP11A1, que cataliza el paso inicial de la síntesis de esteroides (Figura 5B). Como se ve en esta figura, el tratamiento simultáneo con DRS+E evitó la aparición de estas alteraciones.

Finalmente, en las Figuras 6 y 7 se observa el impacto de la DRS sobre la generación de señales inflamatorias a nivel adrenocortical. Tanto la infiltración macrófaga (marcador F4/80) como la producción de citoquinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ ) mostraron un incremento significativo en los animales que recibieron la DRS; asimismo se detectó en los mismos un aumento de la expresión proteica de las enzimas iNOS y COX-2. Como surge de estas dos últimas figuras, nuevamente el tratamiento concomitante con el protocolo de ejercicio evitó la manifestación de los cambios observados en el grupo DRS.

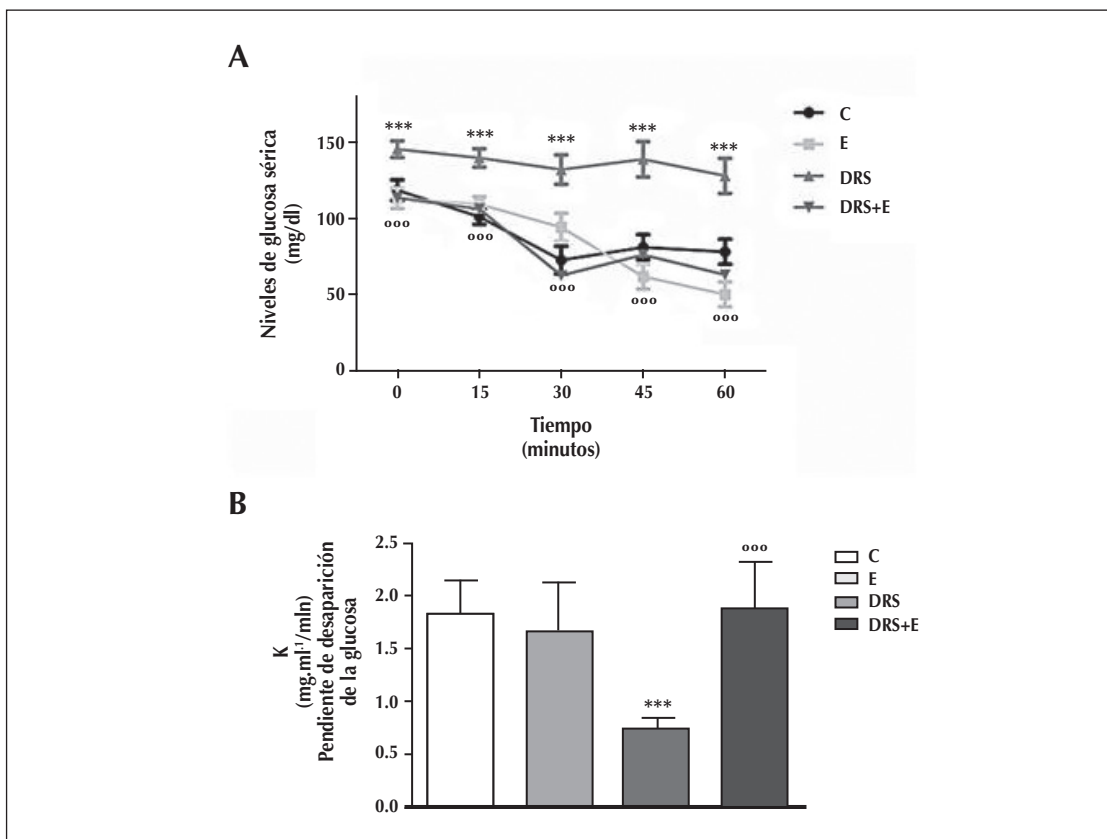




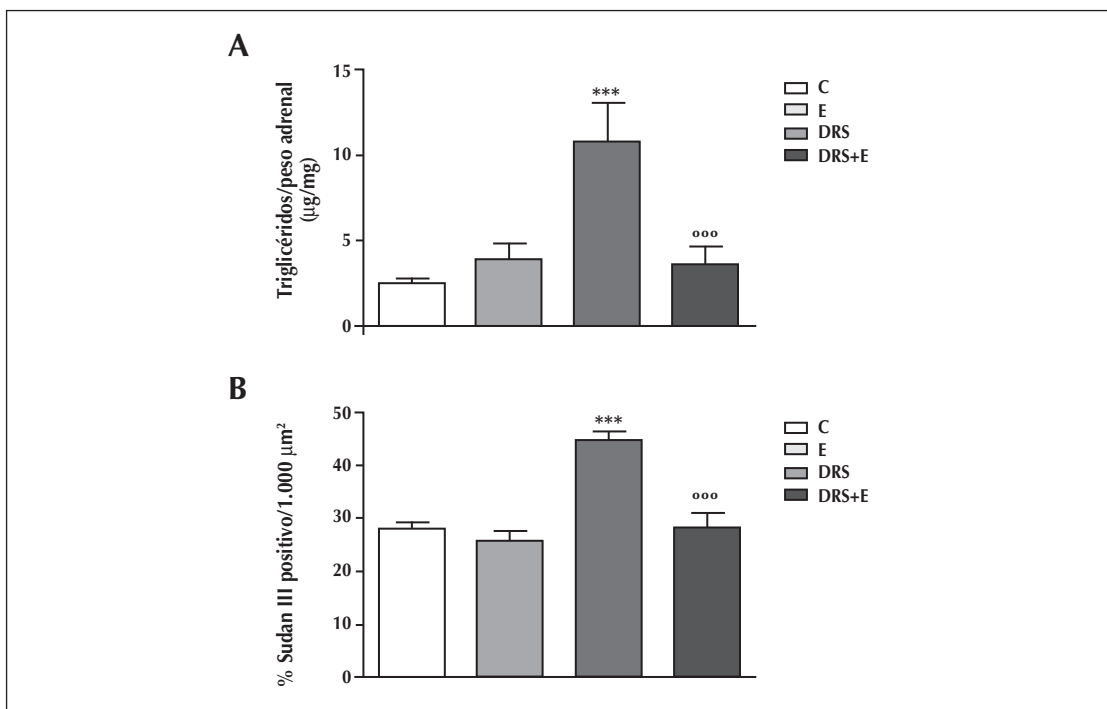
**Figura 1:** Peso corporal (A) y peso relativo de la grasa mesentérica (B), epididimal (C) y retroperitoneal (D) en animales controles y animales que recibieron durante siete semanas la dieta suplementada con sacarosa, con (E; DRS+E) o sin régimen de ejercicio (C; DRS); (media  $\pm$  SEM, n= 6 por grupo; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001 vs control y <sup>o</sup>p<0,05; <sup>oo</sup>p<0,01 vs DRS; ANOVA/test de Tukey).



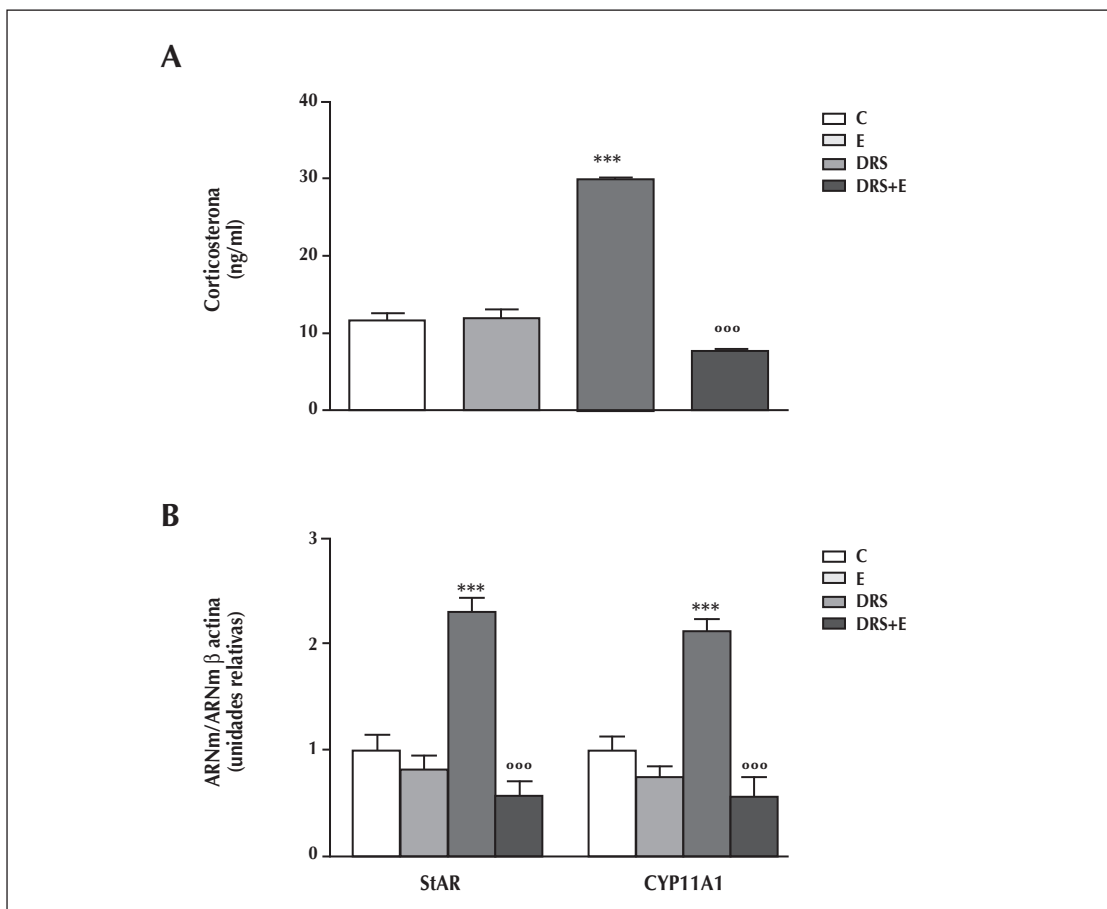
**Figura 2:** Glucemia (A), insulinemia (B) y triglicéridos séricos (C) en animales tratados con (E; DRS+E) o sin régimen de ejercicio (C, DRS); (media  $\pm$  SEM, n=6 por grupo; \*\*p<0,01 y \*\*\*p<0,001 vs C, <sup>oo</sup>p<0,01, <sup>ooo</sup>p<0,001 vs DRS; ANOVA/test de Tukey).



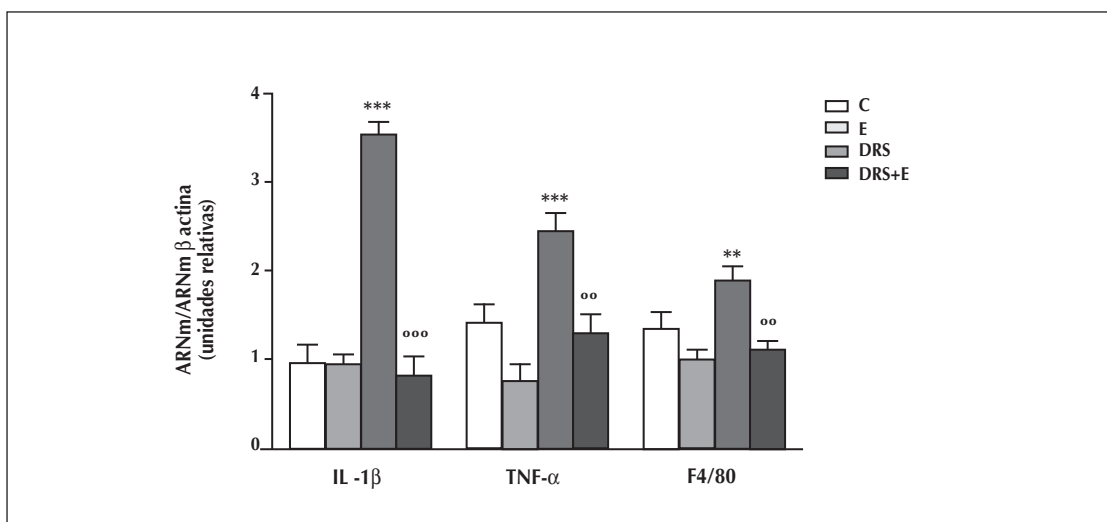
**Figura 3:** Glucemia (A) y pendiente K de desaparición de la glucosa del compartimento vascular (B) tras la inyección de insulina corriente intraperitoneal (0,2 U/kg) en animales de los grupos C y DRS con (E; DRS+E) o sin régimen de ejercicio (C, DRS); (media  $\pm$  SEM, n=6 por grupo; \*\*\*p<0,01 vs C; °°°p<0,001 vs DRS; ANOVA/test de Tukey).



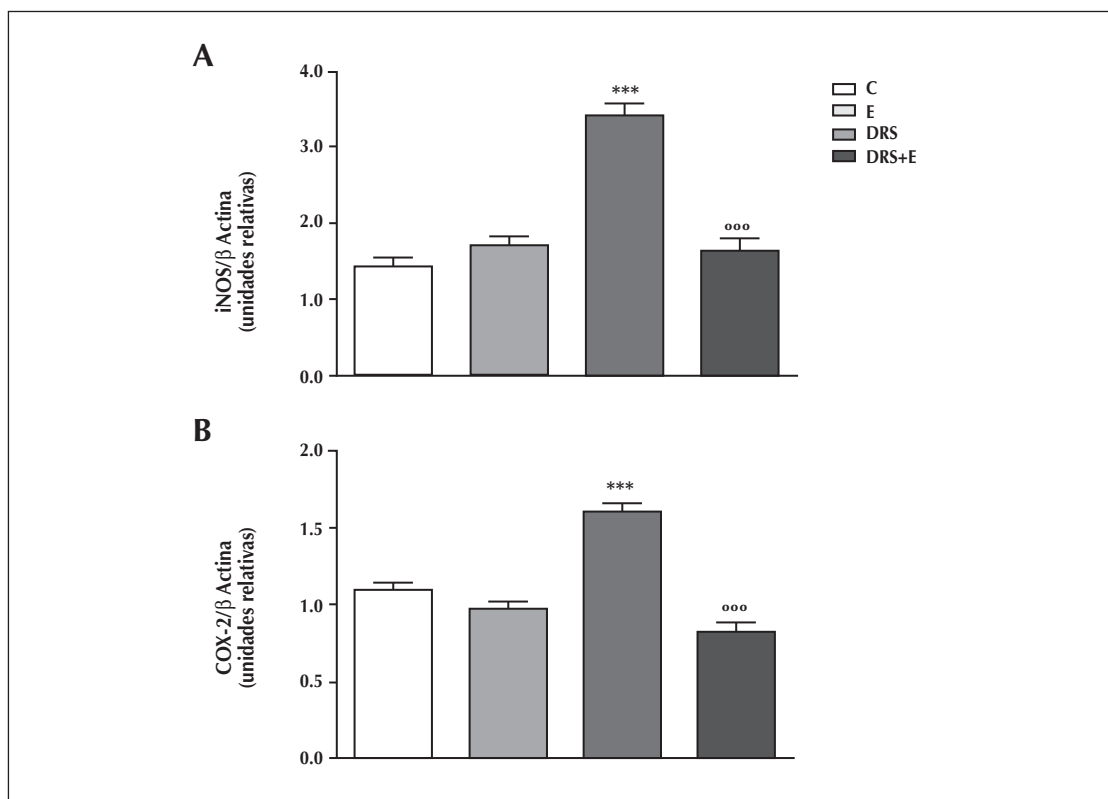
**Figura 4:** A) Niveles de triglicéridos (µg/mg de tejido) determinados en homogenatos adrenales obtenidos de animales con (E; DRS+E) o sin régimen de ejercicio (C, DRS). B) Área proporcional ocupada por células Sudan III positivas en cortes histológicos de la corteza adrenal obtenidos de los mismos grupos experimentales. En ambos casos se indica la media  $\pm$  SEM de 6 animales por grupo (\*\*\*p<0,001 vs C; °°°p<0,001 vs DRS; ANOVA/test de Tukey).



**Figura 5:** Corticosteronemia basal (A) y expresión adrenocortical de los ARNm de las proteínas esteroideogénicas StAR y CYP11A1 (B) en animales de los grupos C y DRS tratados con (E; DRS+E) o sin régimen de ejercicio (C, DRS); (media ± SEM, n=6 por grupo; \*\*\*p<0,001 vs C; ooo p<0,001 vs DRS; ANOVA/test de Tukey).



**Figura 6:** Expresión adrenocortical de los ARNm de IL-1β, TNF-α y F4/80, medida por RT-PCR en tiempo real en animales de los grupos C y DRS con (E; DRS+E) o sin régimen de ejercicio (C, DRS); (media ± SEM, n=6 animales por grupo; \*\*\*p<0,001, \*\*p<0,01 y oo p<0,01 vs DRS; ANOVA/test de Tukey).



**Figura 7:** Expresión (en relación con los niveles de β actina) de las proteínas iNOS y COX-2 medida por inmunoblot en homogenatos de corteza adrenal de los animales con (E; DRS+E) o sin régimen de ejercicio (C, DRS); (media ± SEM, n= 6 animales por grupo; \*\*\*p<0,001 vs C y °°°p<0,001 vs DRS; ANOVA/test de Tukey).

## DISCUSIÓN

Se sabe que la administración de dietas ricas en sacarosa, aportando un alto contenido de fructosa, genera un profundo impacto en la acumulación y distribución de reservas energéticas tanto en seres humanos como en animales<sup>25-27</sup>. La fructosa, proveniente de la hidrólisis intestinal de la sacarosa, es metabolizada principalmente en el hígado incorporándose a la vía glucolítica más allá del paso clave de regulación de la misma, por lo que se convierte en piruvato y finalmente en ácidos grasos libres (AGL) en forma no controlada por los niveles de energía de la célula<sup>28,29</sup>. Así se genera un aumento en la síntesis de AGL y TG hepáticos, en los niveles de AGL y VLDL circulantes, en la acumulación de lípidos en el tejido adiposo (principalmente abdominal) y en el depósito ectópico de TG en hígado y músculo contribuyendo a la generación de IR con sus manifestaciones metabólicas (hiperinsulinemia, disglucemia, aumento de VLDL circulantes)<sup>17,18,30,31</sup>, alteraciones que detectamos en los animales tratados con la DRS.

En el presente trabajo, el tejido adrenal obte-

nido de los animales del grupo DRS mostró una marcada infiltración por lípidos neutros, concentrados en gotas lipídicas con niveles incrementados de TG, sin observarse cambios en el contenido de colesterol tisular. Como ocurre con otros parénquimas, también a nivel de la corteza adrenal una oferta de ácidos grasos que sobrepase las necesidades energéticas del tejido puede ocasionar un incremento en la síntesis y el depósito local de TG<sup>17,18</sup>. Hemos demostrado previamente la acumulación ectópica de lípidos en la corteza adrenal de ratas alimentadas con una DRS, asociada a la inducción del transportador de ácidos grasos de cadena larga de la membrana plasmática (FAT/CD36) y de su regulación positiva por lípidos agonistas del receptor PPAR-γ<sup>19</sup>. Se describe además que el estado de inflamación crónica, con activación de la vía SRBP-1 y/o de los sistemas renina-angiotensina locales, podría contribuir al depósito ectópico de lípidos<sup>32,33</sup>.

Estudios previos demostraron niveles aumentados de corticosterona en ratas tratadas con dietas hipergrasas<sup>34,35</sup>. Los resultados obtenidos en el

presente estudio, así como aquellos publicados en 2012 por nuestro grupo<sup>19</sup>, señalan la existencia de hipercorticosteronemia sin hipertrofia adrenal en los animales con IR inducida por la DRS. Este dato hace pensar en un mecanismo de estímulo ejercido localmente, independiente del estímulo crónico por parte de ACTH. Según Kristiansen et al. la insulina puede aumentar en forma directa la expresión de enzimas esteroideogénicas y la producción de cortisol en cultivos primarios de células adrenocorticales humanas<sup>16</sup>. La disminución en los niveles de adiponectina descrita en pacientes con IR<sup>36</sup> podría contribuir a la hipercorticosteronemia observada en nuestro modelo animal, ya que en líneas celulares adrenales esta adipoquina inhibe la secreción de esteroides<sup>37,38</sup>. Se ha señalado además que la esteroideogénesis adrenal puede ser modificada por citoquinas y adipoquinas circulantes<sup>39-43</sup>. Sin embargo, y corroborando trabajos previos<sup>19,40</sup>, nuestros resultados (aumento de la expresión del marcador F4/80, expresado en forma selectiva por los macrófagos maduros, y de IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  en la corteza adrenal de los animales del grupo DRS) apuntan al establecimiento de un estado proinflamatorio local, probablemente asociado a la infiltración grasa de las adrenales como posible factor desencadenante de la hipercorticosteronemia.

La COX-2 es la isoforma inducible de las ciclooxigenasas y su activación ocurre en respuesta a agentes proinflamatorios como las citoquinas, los mitógenos y las endotoxinas<sup>44</sup>. Hemos demostrado previamente la participación de la COX-2 en el aumento de la esteroideogénesis generado en células adrenocorticales Y1 en cultivo<sup>45,46</sup>, así como también que el incremento de los niveles de NO intraadrenales potencia la secreción de corticosterona inducida por la activación de la vía de COX-2. Podemos establecer, en base a lo antedicho, una secuencia teórica de eventos desencadenados por la administración de la DRS caracterizada por el aumento de los depósitos lipídicos intraadrenales  $\rightarrow$  infiltración macrófagica  $\rightarrow$  liberación de citoquinas  $\rightarrow$  activación de COX-2 e iNOS, con un papel relevante en la generación del incremento en la síntesis y liberación de corticosterona detectado en estos animales.

Los resultados obtenidos en el grupo que recibió la DRS y fue sometido al protocolo de ejercicio moderado (DRS+E) muestran que esta intervención evitó el aumento de peso corporal y de los depósitos lipídicos con respecto al grupo DRS,

mejorando las alteraciones en el perfil metabólico y en la sensibilidad a la insulina, normalizando la secreción de corticosterona y, a nivel corticoadrenal, revirtiendo la infiltración grasa y la producción de señales proinflamatorias posiblemente asociadas con el incremento de la esteroideogénesis. El efecto insulinosensibilizador de la actividad física a nivel muscular fue demostrado por Richter et al.<sup>47,48</sup> y fue atribuido a un mecanismo inducido por la contracción local y que involucra, entre otros efectos, un aumento en el número de transportadores GLUT-4 en membrana<sup>49</sup> y, por lo tanto, de la captación y el metabolismo de la glucosa a nivel muscular. Los mecanismos moleculares postulados involucran a la isoforma theta de la PKC y a un sustrato de la PKB/Akt y de la AMPK denominado AS160<sup>50-53</sup>. En cuanto al efecto del ejercicio sobre el tejido adiposo, se ha sugerido que activa la AMPK posiblemente mediante la estimulación adrenérgica y/o la liberación de mioquinas (por ejemplo, IL-6), promoviendo la inhibición de la lipólisis y un incremento de la lipogénesis<sup>54-57</sup>. De esta forma se disminuiría el aporte de ácidos grasos a la sangre lo que favorecería la insulinosensibilización de tejidos como el músculo esquelético.

La implementación de un protocolo de ejercicio ha resultado ser efectiva para mejorar el perfil lipídico asociado a la insulinoresistencia aumentando los niveles de colesterol-HDL y disminuyendo los niveles de VLDL y triglicéridos circulantes<sup>58,59</sup>. El ejercicio genera además cambios favorables como la inducción de enzimas involucradas en mecanismos antioxidantes como ser la Cu/Zn-SOD o la HO-1<sup>60</sup>. Por otro lado, diversos autores demostraron que el ejercicio evita la activación de NF $\kappa$ B y disminuye los niveles de marcadores inflamatorios como NAD(P)H oxidasa, PAI-1, MCP-1 y COX-2 en tejido cardíaco<sup>61</sup> y de iNOS y la producción de superóxido en leucocitos<sup>62</sup>. Se ha descrito finalmente una disminución de la hipercorticosteronemia en ratas genéticamente diabéticas sometidas a ejercicios prolongados a través de mecanismos encefálicos y adrenales<sup>63</sup>.

Si bien los experimentos realizados no permiten establecer si la generación de IR precede a la disfunción adrenal, la respuesta favorable a los efectos insulinosensibilizadores asociados al incremento de la actividad física sugiere fuertemente la existencia de una relación causal entre ambos fenómenos.

## CONCLUSIONES

Los resultados presentados permiten concluir, en primer lugar, que la alimentación rica en carbohidratos simples, cuya presencia en la alimentación cotidiana se ha incrementado notablemente en las últimas décadas, genera IR y cambios morfofuncionales en la corteza adrenal, resultantes en una hipercorticosteronemia que podría contribuir a agravar la IR. Por otro lado, que el ejercicio físico moderado, una estrategia terapéutica efectiva para el tratamiento de la diabetes mellitus y otros trastornos metabólicos asociados, así como para el cuidado de la salud en general, corrige en nuestro modelo experimental tanto las alteraciones metabólicas como corticoadrenales ligadas a la IR.

## Financiamiento del estudio

Este trabajo fue realizado con aportes de la Sociedad Argentina de Diabetes (Subsidio de Investigación Básica), de la Agencia Nacional de Promoción de Ciencia y Tecnología (ANPCyT, PICT 2008/1034) y de la Universidad de Buenos Aires (Subsidio UBACyT M014).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Andrews RC, Walker BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clin Sci (Lond)* 1999; 96: 513-23.
2. Macfarlane DP, Forbes S, Walker BR. Glucocorticoids and fatty acid metabolism in humans: fuelling fat redistribution in the metabolic syndrome. *Journal of Endocrinology* 2008; 197: 189-204.
3. Nosadini R, Del Prato S, Tiengo A, et al. Insulin resistance in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983; 57: 529-36.
4. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 131-8.
5. Bjorntorp P, Rosmond R. Perturbations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the metabolic syndrome in ageing. *Growth Horm IGF Res* 1999; 9( Suppl A): 121-3.
6. Kaufman D, Banerji MA, Shorman I, et al. Early-life stress and the development of obesity and insulin resistance in juvenile bonnet macaques. *Diabetes* 2007; 56: 1382-6.
7. Shively C, Kaplan J. Effects of social factors on adrenal weight and related physiology of *Macaca fascicularis*. *Physiol Behav*, 1984. 33(5 777-82.
8. Plotsky PM, Thiruvikraman KV, Watts AG, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in the Zucker obese rat. *Endocrinology* 1992; 130: 1931-41.
9. Pasquali R, Cantobelli S, Casimirri F, et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in obese women with different patterns of body fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993. 77: 341-6.
10. Kusunoki M, Cooney GJ, Jara T, et al. Amelioration of high-fat feeding-induced insulin resistance in skeletal muscle with the antiglucocorticoid RU486. *Diabetes*, 1995. 44; 6: 718-20.
11. Voutilainen R. Adrenocortical cells are the site of secretion and action of insulin-like growth factors and TNF-alpha. *Horm Metab Res*, 1998. 30(6-7 432-5.
12. Malendowicz LK, Neri G, Markowska A, et al. Effects of leptin and leptin fragments on steroid secretion of freshly dispersed rat adrenocortical cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 87: 265-8.
13. Grekin RJ, Vollmer AP, Sider RS. Pressor effects of portal venous oleate infusion. A proposed mechanism for obesity hypertension. *Hypertension* 1995; 26: 193-8.
14. Widmaier EP, Margenthaler J, Sarel I. Regulation of pituitary-adrenocortical activity by free fatty acids in vivo and in vitro. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1995. 52: 179-83.
15. Chan O, Inouye K, Akirav EM, et al. Hyperglycemia does not increase basal hypothalamo-pituitary-adrenal activity in diabetes but it does impair the HPA response to insulin-induced hypoglycemia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 289: R235-R246.
16. Kristiansen SB, Endoh A, Casson PR, et al. Induction of steroidogenic enzyme genes by insulin and IGF-I in cultured adult human adrenocortical cells. *Steroids* 1997. 62: 258-65.
17. Lara-Castro C, Garvey WT. Intracellular lipid accumulation in liver and muscle and the insulin resistance syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 841-56.
18. Chicco A, et al. Muscle lipid metabolism and insulin secretion are altered in insulin-resistant rats fed a high sucrose diet. *J Nutr*, 2003. 133(1 127-33.].
19. Martinez Calejman C, Di Gruccio JM, Mercau ME, et al. *Journal of Endocrinology* 2012; 214: 1-11.
20. Galbo H, Richter EA. Exercise. En: Defronzo RA, Ferrannini E, Keen H, Zimmet P (Editores) *International Textbook of Diabetes Mellitus*, 3ª Edición, Chichester, J Wiley & Sons, 2004; 771-794
21. Colberg SR. Physical activity: the forgotten tool for type 2 diabetes management. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012; 3: 70.
22. Sato K, Iemitsu M, Aizawa K, et al. DHEA administration and exercise training improves insulin resistance in obese rats. *Nutr Metab (Lond)* 2012; 9:1 47.
23. Boersma GJ, Barf RP, Benthem L, et al. Forced and voluntary exercise counteract insulin resistance in rats: The role of coping style. *Horm Behav* 2012; 62: 93-8.
24. Cymeryng CB, Dada LA, Podesta EJ. Effect of nitric oxide on rat adrenal zona fasciculata steroidogenesis. *J Endocrinol* 1998; 158: 197-203.
25. Zago V, Lucero D, Macri EV, et al. Circulating very-low-density lipoprotein characteristics resulting from fatty liver in an insulin resistance rat model. *Ann Nutr Metab* 2010; 56: 198-206.
26. Fortino MA, Lombardo YB, Chicco A, et al. The reduction of dietary sucrose improves dyslipidemia, adiposity, and insulin secretion in an insulin-resistant rat model. *Nutrition* 2007; 23: 489-97.
27. Lombardo YB, Hein G, Chicco A, et al. Metabolic syndrome: effects of n-3 PUFAs on a model of dyslipidemia, insulin resistance and adiposity. *Lipids* 2007; 42: 427-37.
28. Parks EJ, Hellerstein MK. Carbohydrate-induced hypertriglycerolemia: historical perspective and review of biological mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 412-33.
29. Ryu MH, Cha YS. The effects of a high-fat or high-sucrose diet on serum lipid profiles, hepatic acyl-CoA synthetase, carnitine palmitoyltransferase-I, and the acetyl-CoA carboxylase mRNA levels in rats. *J Biochem Mol Biol* 2003; 36: 312-8.
30. Wright DW, Hansen RI, Mondon CE, et al. Sucrose-induced insulin resistance in the rat: modulation by exercise and diet. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 879-83.
31. Gutman RA, Basílico V, Bernal C, et al. Long-term hypertriglyceridemia and glucose intolerance in rats fed chronically an isocaloric sucrose-rich diet. *Metabolism* 1987; 36: 1013-20.



32. Mei M, Zhao L, Li Q, et al. Inflammatory stress exacerbates ectopic lipid deposition in C57BL/6J mice. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 110.
33. Suzuki Y, Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, et al. Inflammation and angiotensin II. *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35: 881-900.
34. Buchenauer T, Behrendt P, Bode FJ, et al. Diet-induced obesity alters behavior as well as serum levels of corticosterone in F344 rats. *Physiol Behav* 2009; 98: 563-9.
35. Cano P, Cardinali DP, Jiménez-Ortega V, et al. Effect of a high-fat diet on 24-h pattern of circulating levels of prolactin, luteinizing hormone, testosterone, corticosterone, thyroid-stimulating hormone and glucose, and pineal melatonin content, in rats. *Endocrine* 2008; 33: 118-25.
36. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116: 1784-92.
37. Li P, Sun F, Cao HM, et al. Expression of adiponectin receptors in mouse adrenal glands and the adrenocortical Y-1 cell line: adiponectin regulates steroidogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 390: 1208-13.
38. Paschke L, Zemleduch T, Rucinski M, et al. Adiponectin and adiponectin receptor system in the rat adrenal gland: ontogenetic and physiologic regulation, and its involvement in regulating adrenocortical growth and steroidogenesis. *Peptides* 2010; 31: 1715-24.
39. Bornstein SR, Rutkowski H, Vrezas I. Cytokines and steroidogenesis. *Mol Cell Endocrinol*, 2004. 215(1-2) 135-41.
40. Mikhaylova IV, Kuulasmaa T, Jaaskelainen J, et al. Tumor necrosis factor-alpha regulates steroidogenesis, apoptosis, and cell viability in the human adrenocortical cell line NCI-H295R. *Endocrinology* 2007; 148: 386-92.
41. Michl P, T Beikler, D Engelhardt, et al. Interleukin-3 and interleukin-6 stimulate bovine adrenal cortisol secretion through different pathways. *J Neuroendocrinol* 2000; 12: 23-8.
42. Ehrhart-Bornstein M, Lamounier-Zepter V, Schraven A, et al. Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 14211-6.
43. Engstrom L, Rosén K, Angel K, et al. Systemic immune challenge activates an intrinsically regulated local inflammatory circuit in the adrenal gland. *Endocrinology* 2008; 149: 1436-50.
44. Maier RV, Hahnel GB, Pohlman TH. Endotoxin requirements for alveolar macrophage stimulation. *J Trauma*, 1990. 30(12 Suppl) S49-57.
45. Martínez Calejman C, Astort F, Di Gruccio JM et al. Lipopolysaccharide stimulates adrenal steroidogenesis in rodent cells by a NFkappaB-dependent mechanism involving COX-2 activation. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 337: 1-6.
46. Sanchez R, Mercau ME, Repetto EM, et al. Crosstalk between nitric oxide synthases and cyclooxygenase 2 in the adrenal cortex of rats under lipopolysaccharide treatment. *Endocrine* 2014; 46: 659-67.
47. Richter EA, LP Garetto, MN Goodman, et al. Muscle glucose metabolism following exercise in the rat: increased sensitivity to insulin. *J Clin Invest* 1982; 69: 785-93.
48. Richter EA, LP Garetto, MN Goodman, et al. Enhanced muscle glucose metabolism after exercise: modulation by local factors. *Am J Physiol* 1984; 246: E476-82.
49. Hansen PA, Nolte LA, Chen MM, et al. Increased GLUT-4 translocation mediates enhanced insulin sensitivity of muscle glucose transport after exercise. *J Appl Physiol* 1998; 85: 1218-22.
50. Frøsig C, Sajan MP, Maarbjerg SJ, et al. Exercise improves phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate responsiveness of atypical protein kinase C and interacts with insulin signalling to peptide elongation in human skeletal muscle. *J Physiol* 2007; 582: 2879-301.
51. Ishiki M, Randhawa VK, Poon V, et al. Insulin regulates the membrane arrival, fusion, and C-terminal unmasking of glucose transporter-4 via distinct phosphoinositides. *J Biol Chem* 2005; 280: 28792-802.
52. Farese RV, Sajan MP, Standaert ML. Atypical protein kinase C in insulin action and insulin resistance. *Biochem Soc Trans* 2005; 33: 2 350-3.
53. Kramer HF, Witczak CA, Taylor EB, et al. AS160 regulates insulin- and contraction-stimulated glucose uptake in mouse skeletal muscle. *J Biol Chem* 2006; 281:42 31478-85.
54. Haystead TA, Moore F, Cohen P, et al. Roles of the AMP-activated and cyclic-AMP-dependent protein kinases in the adrenaline-induced inactivation of acetyl-CoA carboxylase in rat adipocytes. *Eur J Biochem* 1990; 187: 199-205.
55. Moule SK, Denton RM. The activation of p38 MAPK by the beta-adrenergic agonist isoproterenol in rat epididymal fat cells. *FEBS Lett* 1998; 439: 287-90.
56. Daval M, Diot-Dupuy F, Bazin R, et al. Anti-lipolytic action of AMP-activated protein kinase in rodent adipocytes. *J Biol Chem* 2005; 280: 25250-7.
57. Kelly M, C Keller, PR Avilucea, et al. AMPK activity is diminished in tissues of IL-6 knockout mice: the effect of exercise. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 320: 449-54.
58. Park DH, Ransone JW. Effects of submaximal exercise on high-density lipoprotein-cholesterol subfractions. *Int J Sports Med*, 2003. 24(4) 245-51.
59. Scomparin DX, Grassioli S, Gomes RM, et al. Low-intensity swimming training after weaning improves glucose and lipid homeostasis in MSG hypothalamic obese mice. *Endocr Res* 2011; 36: 83-90.
60. Niess AM, Passek F, Lorenz I, et al. Expression of the antioxidant stress protein heme oxygenase-1 (HO-1) in human leukocytes. *Free Radic Biol Med* 1999; 26:184-92.
61. Bai Y, Sigala W, Adams GR, et al. Effect of exercise on cardiac tissue oxidative and inflammatory mediators in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2009; 2: 213-21.
62. Jenkins NT, Landers RQ, Prior SJ, et al. Effects of acute and chronic endurance exercise on intracellular nitric oxide and superoxide in circulating CD34(+) and CD34(-) cells. *J Appl Physiol* 2009; 111: 929-37.
63. Campbell JE, Király MA, Atkinson DJ, et al. Regular exercise prevents the development of hyperglucocorticoidemia via adaptations in the brain and adrenal glands in male Zucker diabetic fatty rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010; 299: R168-R176.

RECOMENDACIONES

## GUÍAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2. SOCIEDAD ARGENTINA DE DIABETES

### GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF THE DIABETES MELLITUS TYPE 2. ARGENTINE SOCIETY OF DIABETES

**Coordinadores:** María Cristina Faingold, Víctor Commendatore

**Secretarios:** Fabiana Vázquez, Alejandro de Dios

**Expertos:** Claudio González<sup>1</sup>, Víctor Commendatore<sup>2</sup>, Julio Bragagnolo<sup>3</sup>, Isaac Sinay<sup>4</sup>, Silvia Lapertosa<sup>5</sup>, Fabiana Vázquez<sup>6</sup>, Carla Musso<sup>7</sup>, Jorge Alvariñas<sup>8</sup>, Alejandro de Dios<sup>9</sup>, Gustavo Frechtel<sup>10</sup>, Susana Salzberg<sup>11</sup>, Alejandro Serra<sup>12</sup>, Cristina Faingold<sup>13</sup>, León Litwak<sup>14</sup>, Juan José Gagliardino<sup>15</sup>, Graciela Fuente<sup>16</sup>, Cristian Suárez Cordo<sup>17</sup>, Alicia Elbert<sup>18</sup>, Carlos Buso<sup>19</sup>, Susana Fuentes<sup>20</sup>

#### RESUMEN

**Objetivos:** 1) actualizar la Guía de Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 de la Sociedad Argentina de Diabetes publicada en el año 2010; 2) proveer al equipo de salud una herramienta actualizada para el manejo terapéutico de las personas con esta patología.

**Materiales y métodos:** se convocó a un grupo de expertos, miembros titulares de la Sociedad Argentina de Diabetes, para analizar los trabajos disponibles en distintas fuentes, clasificándolos de acuerdo a su nivel de evidencia (Tabla 2), éste podrá observarse en negrita al final del párrafo correspondiente; sobre esta base se modificó la guía 2010 actualizando sus contenidos. Se designó un comité de redacción responsable de la compaginación final del documento.

**Conclusiones:** los cambios en el estilo de vida continúan siendo la primera opción terapéutica, la metformina es la droga de primera línea, si no existen contraindicaciones para su uso o intolerancia, cualquiera de las otras familias de fármacos antidiabéticos, la insulina y sus análogos pueden usarse como monoterapia o asociadas entre sí teniendo en cuenta sus contraindicaciones, siempre y cuando no se utilicen juntas aquellas con mecanismos de acción similar. Los algoritmos 1 y 2 pueden considerarse la síntesis de la propuesta actual, elaborada para orientar la toma de decisiones respecto del tratamiento de la DMT2.

**Palabras claves:** diabetes mellitus tipo 2, guías, tratamiento. Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2016; Vol. 50 (64-90)

#### ABSTRACT

**Objectives:** 1) update the Guidelines for the Treatment of the Diabetes Mellitus Type 2 of the Argentine Society of Diabetes, published in 2010; 2) provide to the health team updated guidance for the therapeutic management of people with this disease.

**Material and methods:** a group of experts, full members of the Argentine Society of Diabetes, was convened to analyze the papers available from different sources, classifying them according to their level of evidence (Table 2), written in bold at the end of the paragraph; on this basis the 2010 guideline was modified to update contents. A drafting committee responsible for the final layout of the document was appointed.

**Conclusions:** changes in lifestyle remain the first therapeutic option, metformin is the drug of first line, if there are no contraindications for use or intolerance, any of the other families of antidiabetic drugs, insulin and insulin analogs, can be used as monotherapy or associated, taking into account their contraindications and not using together those with similar action mechanisms. Algorithms 1 and 2 can be considered the synthesis of the current proposal.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, guidelines, treatment. Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2016; Vol. 50 (64-90)

<sup>1\*</sup> Asesor en la metodología de los procesos de calificación de la evidencia clínica y epidemiológica; Prof. Titular de Farmacología de las Universidades Austral, del Salvador y del Instituto Universitario Cemic; Prof. Titular de Bioestadística y Metodología de la Investigación de la Universidad Católica Argentina, CABA, Argentina

<sup>2</sup> Jefe del Servicio de Endocrinología, Diabetes y Nutrición, Hospital San Martín de Paraná, Entre Ríos, Argentina

<sup>3</sup> Jefe de la Unidad de Nutrición y Diabetes, Hospital Ramos Mejía, CABA, Argentina

<sup>4</sup> Asesor de la Unidad de Diabetes del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, CABA, Argentina

<sup>5</sup> Prof. Titular de Nutrición y Educación para la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes, Argentina

<sup>6</sup> Jefa de Trabajos Prácticos de la Cátedra de Nutrición, Facultad Medicina, Universidad Austral, CABA, Argentina

<sup>7</sup> Coordinadora de Diabetes de la Fundación Favalaro, CABA, Argentina

<sup>8</sup> Doctor en Medicina, Consultor en Nutrición Hospital E. Tornú, CABA, Argentina

<sup>9</sup> Médico de Planta del Servicio de Clínica Médica del Hospital C. Durand, Investigador de la División Genética del Hospital de Clínicas José de San Martín, CABA, Argentina

<sup>10</sup> Prof. Asociado a cargo de la Cátedra de Nutrición, Departamento de Medicina (UBA), Jefe de División Genética, Hospital de Clínicas José de San Martín (UBA), Jefe de Nutrición y Diabetes del Hospital Sirio Libanés, CABA, Argentina

<sup>11</sup> Directora del Departamento de Investigaciones Clínicas del Instituto Centenario, CABA, Argentina

<sup>12</sup> Prof. Titular de Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas (UCA), Prof. Regular Adjunto de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA), CABA, Argentina

<sup>13</sup> Responsable Médico del Servicio de Endocrinología de la Unidad Asistencial Dr. César Milstein, Médica de Planta del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Directora de la Carrera de Médico Especialista en Endocrinología (UBA), CABA, Argentina

- <sup>14</sup> Ex Jefe y actual Médico Asociado de la Sección Diabetes del Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear del Hospital Italiano de Buenos Aires, Docente del Instituto Universitario del Hospital Italiano, CABA, Argentina
- <sup>15</sup> Investigador Superior del CONICET, Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada (CENEXA), UNLP-CONICET, Prov. de Bs. As., Argentina
- <sup>16</sup> Jefa de la Unidad de Nutrición del Hospital C. Durand, CABA, Argentina

Contacto del autor: Víctor Commendatore/  
María Cristina Faingold  
E-mail: v.commenda@gmail.com/ mfaingold@intramed.net  
Correspondencia: Urreaga 1256 (CP 3100), Paraná, Entre

- <sup>17</sup> Coordinador del Programa de Diabetes de la Municipalidad de San Martín y de la Unidad de Diabetes del Hospital Diego Thompson, San Martín, Prov. de Bs. As., Argentina
- <sup>18</sup> Directora del Centro de Enfermedades Renales e Hipertensión Arterial, CABA, Argentina
- <sup>19</sup> Médico de Planta del Hospital Municipal de Oncología Marie Curie, CABA, Argentina
- <sup>20</sup> Integrante del equipo de Cirugía Bariátrica y Metabólica del Hospital El Cruce, Florencio Varela, Prov. de Bs. As., Argentina

Ríos, Argentina/ La Rioja 951, (C1221ACI), CABA, Argentina  
Tel.: (011) 154177168/ (011) 4959-1500  
Fecha de trabajo recibido: 20/06/2016  
Fecha de trabajo aceptado: 05/09/2016

**Conflictos de interés:** no presentan conflictos de interés con el tema de estas recomendaciones y su publicación: Víctor Commendatore, Julio Bragagnolo, Carla Musso, Susana Salzberg, Juan José Gagliardino, Cristian Suárez Cordo y Alicia Elbert. Claudio González: Director Médico de MSD Argentina. Isaac Sinay: recibió honorarios por actividad docente, asesorías y colaboración en áreas de investigación de los laboratorios Merck, Novartis, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Jansen, GlaxoSmithKline, Eli Lilly, Sanofi Aventis, Novo Nordisk y Servier. Silvia Lapertosa: recibió honorarios por actividad docente de los laboratorios Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Sanofi, Merck, Montpellier y AstraZeneca. Fabiana Vázquez: recibió honorarios por actividad docente de los laboratorios Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Servier e Investi. Jorge Alvarías: recibió honorarios de los laboratorios Craveri, Novo Nordisk, AstraZeneca, Sanofi, Merck. Alejandro

de Dios: recibió honorarios por actividad docente del laboratorio AstraZeneca. Gustavo Frechetel: recibió honorarios de los laboratorios Sanofi Aventis, Eli Lilly, Novo Nordisk, Merck, AstraZeneca, GlaxoSmithKline. Alejandro Serra: asesor médico de Química Montpellier S.A. Cristina Faingold: miembro del consejo asesor y disertante de los laboratorios Novo Nordisk, Sanofi y AstraZeneca. León Litwak: participó en protocolos de investigación farmacológica y disertante de los laboratorios Eli Lilly, AstraZeneca, Sanofi, MSD, Novo Nordisk, disertante de los laboratorios Abbott, Craveri y Medtronic. Graciela Fuente: asesora y disertante de los laboratorios Abbott, AstraZeneca, Craveri, Eli Lilly, MSD y Novo Nordisk. Carlos Buso: ha sido disertante de los laboratorios AstraZeneca, Novo Nordisk, MSD, Francelab, Química Montpellier, Gador y Roche Diagnóstica. Susana Fuentes: ha sido disertante de los laboratorios Eli Lilly, Novartis, Química Montpellier, Jonshon & Jonshon y Covidean.

## INTRODUCCIÓN

### OBJETIVOS

### METODOLOGÍA

### CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA

- Plan de alimentación
- Actividad física y/o ejercicio

### DROGAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DMT2

- Generalidades
- Metformina
- Tiazolidindionas
- Sulfonilureas
- Meglitinidas
- Inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa
- Agonistas del receptor de glucagón-like peptide 1 (aGLP-1)
- Inhibidores de la DPP-4 (iDPP-4)
- Inhibidores del co-transportador de sodio 7 glucosa tipo 2 (iSGLT-2)
- Tratamiento farmacológico de la obesidad en pacientes con DMT2

### INSULINOTERAPIA EN LA DMT2

### CIRUGÍA BARIÁTRICA

### ALGORITMO DE TRATAMIENTO PARA

### LA DMT2

### BIBLIOGRAFÍA

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) se diagnostica frecuentemente en forma tardía, entre el 24 y el 50% de las personas desconocen que la padecen, y dicha proporción aumenta marcadamente en zonas rurales<sup>1</sup>. Frecuentemente los pacientes ya poseen complicaciones al momento del diagnóstico; del 16 al 21% pueden presentar retinopatía, del 12 al 23% nefropatía y del 25 al 40% neuropatía, estando dentro de los 10 primeros lugares como causa de consulta y de mortalidad en la población adulta<sup>2</sup>.

En ocasión de la publicación del último Atlas de la Federación Internacional de Diabetes (IDF, su siglas en inglés) y haciendo referencia a las clases sociales afectadas, su presidente puntualizó: "Un 80% de las personas con diabetes vive en países de ingresos medios y bajos, y los socialmente menos afortunados de cualquier país son los más vulnerables a la enfermedad"<sup>3</sup>.

Las distintas regiones están siendo afectadas con diferentes niveles de compromiso. La Tabla 1 muestra la prevalencia actual y las estimaciones para 2035 publicadas por IDF<sup>4</sup>.

| Región de la FID                | Año 2013 en millones | Año 2035 en millones | Aumento en % |
|---------------------------------|----------------------|----------------------|--------------|
| África                          | 19,8                 | 41,4                 | 109          |
| Medio Oriente y Norte de África | 34,6                 | 67,9                 | 96           |
| Sudoeste Asiático               | 72,1                 | 12,3                 | 71           |
| América Central y del Sur       | 24,1                 | 38,5                 | 60           |
| Pacífico Occidental             | 138,2                | 201,8                | 46           |
| América del Norte y Caribe      | 36,7                 | 50,4                 | 37           |
| Europa                          | 56,3                 | 68,9                 | 22           |
| Mundo                           | 381,8                | 591,9                | 55           |

**Tabla 1:** Prevalencia actual y estimaciones para el año 2035 publicadas por IDF.

El área de América Central y del Sur incluye 20 países con más de 500 millones de habitantes; en esta región existen 24,1 millones de personas con diabetes y las proyecciones para el año 2035 estiman que la cifra alcanzará los 38,5 millones, lo que indica un incremento esperado de aproximadamente el 60%, ubicando a nuestra región entre las cuatro con mayor tasa de crecimiento<sup>4</sup>.

Este comportamiento epidemiológico se relaciona con diversos 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. Su prevalencia varía de acuerdo a si es zona urbana, oscilando en este caso entre el 7 y el 8%, o rural con apenas del 1 al 2%<sup>5,6</sup>.

En nuestro país, las Encuestas Nacionales sobre Factores de Riesgo para Enfermedades Crónicas No Transmisibles, realizadas los años 2005, 2009 y 2013 son una fuente importante de información. En ellas se estudiaron personas mayores de 18 años por medio de un proyecto validado de OMS/OPS, mediante una muestra probabilística de hogares, representativa de la población general del país con metodología encuestal.

Allí se encontró que la prevalencia de DM fue del 8,4% (IC 95 %: 7,8-9,1), 9,6% (IC 95%: 9,1-10,1) y 9,8% (IC 95%: 9,3-10,3) respectivamente, y la de obesidad del 14,6% (IC 95%: 7,9-9,1), 18% (IC 95%: 17,4-18,7) y 20,8% (IC 95%: 19,9-21,8). Esto demuestra un incremento de la prevalencia de DM del 14,3% en el primer período y del 28,6% en el segundo, y de obesidad del 2,1 y del 5,5% respectivamente<sup>7,8,9</sup>.

Los estudios sobre costos han demostrado que las internaciones representan el mayor gasto de atención en las personas con diabetes y que esa erogación puede aumentar en relación con el desarrollo y la progresión de las complicaciones crónicas, en especial las macrovasculares, alcanzando su máxima expresión cuando además se agregan las complicaciones microvasculares<sup>10,11</sup>.

Las personas con DMT2 constituyen un grupo poblacional heterogéneo por lo cual es imprescindible individualizar las estrategias terapéuticas con la finalidad de alcanzar los objetivos del tratamiento. Es así que objetivos más estrictos buscando glucemias cercanas a valores normales puede constituir la meta en aquellas personas en las que el logro de esos niveles resulte favorable en la ecuación riesgo/beneficio.

La DMT2 es un trastorno metabólico complejo; su etiopatogenia resulta de la coexistencia de defectos multiorgánicos que incluyen insulinoresistencia en el músculo y el tejido adiposo, un deterioro progresivo de la función y la masa de células-β pancreáticas, el aumento de la producción hepática de glucosa, la secreción inadecuada de glucagón, la disminución de la producción de incretinas y otras alteraciones hormonales.

La insulinoresistencia está influenciada por factores genéticos y ambientales y reconoce como condición subyacente la gran prevalencia de obesidad, a su vez ligada estrechamente a la alimentación hipercalórica y al sedentarismo. En la medida en que la insulinoresistencia empeora, el páncreas -para mantener la glucemia dentro de la normalidad- compensa aumentando la secreción de insulina; con la evolución de la enfermedad la capacidad secretora pancreática claudica deteriorándose la homeostasis de la glucosa.

El número de fármacos y estrategias desarrolladas en los últimos años para el tratamiento de la DMT2 obliga al equipo de salud a considerar diversos factores para la elección terapéutica y la toma de decisiones: severidad de la hiperglucemia, antigüedad presunta de la enfermedad, presencia de comorbilidades y de complicaciones crónicas, riesgo de hipoglucemia, efectos colaterales, costos, posibilidad de adhesión y preferencias del paciente.

Se debe enfatizar que los cambios en el estilo de vida, basados en una alimentación adecuada y en la actividad física reglada, deberán ser instituidos previamente al inicio de cualquier fármaco, debiéndose reforzar su trascendencia en cada consulta. En los

casos de reciente diagnóstico, con un compromiso metabólico moderado cuando los cambios en el estilo de vida no alcanzan para lograr los objetivos de control glucémico, se deberá iniciar el tratamiento con fármacos debidamente seleccionados.

En situaciones de hiperglucemia sostenida o ante la presencia de síntomas clínicos determinados por ésta, se considerarán -de acuerdo a la severidad del caso- las siguientes alternativas terapéuticas:

- Indicar fármacos antidiabéticos (ADs) en la primera consulta.
- Iniciar el tratamiento con insulina basal, combinada o no con otros ADs.
- Considerar el inicio de un tratamiento intensificado, con insulina basal y correcciones con insulinas de acción rápida o ultra rápida.

Cualquiera sea la estrategia seleccionada, dentro de un período de tres a seis meses se deberá evaluar a través de la determinación de la HbA1c si se ha alcanzado el objetivo de control.

## OBJETIVOS

**1)** Actualizar la Guía de Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 de la Sociedad Argentina de Diabetes publicada en el año 2010.

**2)** Proveer al equipo de salud una herramienta actualizada para el manejo terapéutico de las personas con esta patología.

Dada la diversidad y complejidad del tratamiento es esencial el diseño de guías basadas en las evidencias clínicas para que los médicos clínicos, generalistas, internistas, de familia y especializados traten de forma eficaz y segura a estos pacientes. En el año 2010 se publicaron las Guías de Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2) de la Sociedad Argentina de Diabetes, habiendo sido elaboradas por un grupo de expertos convocados a tal objeto (\*). Por la necesidad de actualización, fundamentalmente en relación a los avances respecto del tratamiento, se confeccionó el presente documento sobre la base del anterior y se actualizó la información considerando los nuevos trabajos publicados.

## METODOLOGÍA

Para su actualización se convocó a un Grupo de Expertos integrado por médicos nutricionistas, endocrinólogos y clínicos, todos miembros titulares de la Sociedad Argentina de Diabetes, quienes analizaron la literatura disponible en distintas fuentes y la clasificaron de acuerdo con su nivel de evidencia, la que se encuentra en negrita al final del párrafo correspondiente (Tabla 2). Posteriormente se designó un comité de redacción para la compaginación del documento final.

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

**Tabla 2:** Niveles de evidencia utilizados en el documento.

## 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.

(\*) Guía de Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 de la Sociedad Argentina de Diabetes 2010. Coordinadores: Gustavo Frechtel y León Litwak. Secretarios: María Cristina Faingold y Víctor Commendatore. Revisor: José Costa Gil. Expertos: Jorge Alvariñas, Pablo Arias, Julio Bragagnolo, Guillermo Burlando, Ana Lía Cagide, Lina Capurro, Víctor Commendatore, Guillermo Dieuzeide, Luis De Loredo, Rubén de Marco, María Cristina Faingold, Gustavo Frechtel, Norma Ferrari, Graciela Fuente, Juan Gagliardino, Alicia García Albarracín, Claudio González, Luis Grosebacher, 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 y Jorge Waitman.



**3)** Tratar las comorbilidades y los trastornos asociados.

La terapia nutricional puede reducir la hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) en un 0,8 a 2,0%, proporción que es igual o mayor a la obtenida con el uso de algunos fármacos antidiabéticos (ADs); este efecto se acentúa cuando se emplea con otras estrategias en el cuidado de la DM, como cambios en el estilo de vida (CEV)<sup>12,13</sup>.

Se estima que el 80% de la población con DMT2 tiene sobrepeso u obesidad, siendo el riesgo de muerte por todas las causas, las cardiovasculares y algunas formas de cáncer, aumentando con el excesivo contenido de grasa corporal, predominantemente abdominal.

La pérdida de peso incrementa 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 en el período prandial; por ello la pérdida de peso es un objetivo terapéutico importante para individuos con DM más sobrepeso u obesidad<sup>14,15</sup>.

Un problema adicional para el cumplimiento del plan de alimentación es el nivel de adhesión del paciente a la prescripción, en este sentido, el trabajo del equipo de salud (médico, nutricionista-dietista o Lic. 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 de las indicaciones en el tiempo. La educación nutricional es igualmente efectiva en forma grupal o individual (**B**)<sup>16</sup> habiéndose demostrado la eficacia de estas medidas para lograr cambios duraderos en la alimentación (**A**)<sup>17</sup>.

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<sup>18</sup>. Esto incluye consumo de alimentos variados de los cinco 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 fibra dietaria<sup>19</sup>.

Se denomina fibra a los compuestos de origen vegetal constituidos por macromoléculas no digeribles, debido a que las enzimas del intestino no pueden hidrolizarlas; se clasifica según el grado de solubilidad en:

**a)** Fibras insolubles: las que forman con el agua mezclas de baja viscosidad; dentro de éstas se encuentran la celulosa, la mayoría de las hemicelulosas y la lignina. Los cereales son especialmente ricos en fibras insolubles, como ejemplo podemos citar el salvado de trigo.

**b)** Fibras solubles: las que forman mezclas de consistencia viscosa, su grado de viscosidad depende del vegetal o fruta utilizado; dentro de éstas se encuentra la pectina, presente en frutas y vegetales como naranja, manzana, zanahoria, hojuelas del salvado de avena, cebada y legumbres.

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

### Fórmula sintética

**1.** Valor calórico total (VCT): necesario para lograr un correcto estado nutricional.

**2.** Hidratos de carbono: 50-55% del VCT, en lo posible aquellos presentes en alimentos con bajo índice y carga glucémica, como los ricos en fibras solubles e insolubles.

**3.** Proteínas: 1 g/kg de peso teórico/día ó 10-15% del VCT.

**4.** Grasas: 30 a 35% del VCT (como en la población general) cuya distribución debe ser:

- Menos del 7% de grasas saturadas.

- Menos del 10% de grasas poliinsaturadas, intentando lograr una relación entre omega 3 y omega 6 de 4 ó 5 a 1, incrementando el consumo de pescados de agua fría. El uso de aceites de pescado en las comidas de las personas con DMT2 (3-18 g/día) disminuye el nivel de triglicéridos e incrementa el c-HDL.

- Completar con grasas monoinsaturadas.

- Disminuir a menos del 1% los ácidos grasos trans presentes en las margarinas, frituras, galletas dulces y saladas hechas con aceite vegetal, etc.<sup>20,21,22,23</sup>.

**5.** Fibra: más de 25 g/día, teniendo en cuenta un aporte de 10 a 13 g cada 1.000 cal, siendo de 25 g cada 2.000 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 relación con el plan alimentario, de esta manera se produce un



mejor efecto metabólico. De no lograrse, pueden utilizarse suplementos de fibra<sup>24,25</sup>.

## Edulcorantes

Los siguientes edulcorantes han sido aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA, su sigla en inglés): acesulfame K (potásico), aspartame, sacarina, neotame y sucralosa. La agencia Health de Canadá, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla en inglés) y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en nuestro país han aprobado además los ciclamatos. Todos han mostrado seguridad cuando se usan en personas con diabetes. Recientemente ha sido incorporada por la ANMAT la stevia, un nuevo edulcorante proveniente de las hojas de planta *Stevia Rebaudiana*.

Si bien no se demostró la seguridad de los edulcorantes durante el embarazo, se acepta el consumo de acesulfame K, aspartame y sucralosa dentro de los límites autorizados para la ingesta diaria; en cambio, se sugiere no utilizar sacarina ni ciclamatos durante el embarazo y la lactancia.

## Vitaminas y minerales

Dentro de una alimentación completa y balanceada su aporte es suficiente, no existiendo evidencias respecto a que la administración de suplementos con vitaminas, micronutrientes y minerales a los pacientes con DMT2 produzca efectos beneficiosos. Tampoco ha mostrado beneficios el agregado de antioxidantes como vitaminas E, C y betacarotenos (A)<sup>26,27</sup>.

La ingesta de sodio en la población general debería ser menor a 2.300 mg/día, siendo esto apropiado también en personas con DMT2 (B)<sup>2</sup>.

## Alcohol

Se debe desalentar su consumo, limitándolo a lo sumo a 5-10% del VCT, sin exceder los 30 g/día (dos ingestas diarias). Ejemplos de una ingesta: 200 ml de cerveza, 75-100 ml de vino ó 25 ml de alcoholes destilados (cada uno de ellos 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); no se recomienda indicar menos de 1,5 g/día, dado que trabajos publicados han demostrado incremento

de mortalidad en pacientes con DM con esa indicación<sup>28</sup>. Debe asegurarse el aporte de potasio, magnesio y calcio con vegetales, frutas y lácteos.

### Insuficiencia renal crónica. Fórmula sintética<sup>29,30,31</sup>

1. Carbohidratos: 50-60% del VCT.
2. Proteínas: 0,8 g/kg teórico/día.
3. Grasas totales: <30% del VCT.
  - Grasas saturadas: <10% del VCT.
  - Colesterol: <de 200 mg/día.
4. Sodio: <de 2,3 g/día.
5. Fósforo:
  - Estadio 1-2: 1,7 g/día.
  - Estadio 3-4: 0,8-1,0 g/día.
6. Potasio:
  - Estadio 1-2: >4 g/día.
  - Estadio 3-4: 2,4 g/día.

### Obesidad

Para la pérdida de peso tanto las dietas restringidas en carbohidratos como en grasas pueden ser efectivas en el largo plazo (A)<sup>32</sup>.

En este caso se sugiere tener en cuenta que:

1. La cantidad mínima de HC digeribles es de 130 g/día; esta cantidad provee una adecuada cantidad de glucosa como fuente de energía para el SNC sin necesidad de sintetizar glucosa a partir de proteínas o grasas ingeridas (gluconeogénesis).

2. Si la dieta hipocalórica es restringida en HC y se compensa el VCT con grasas y proteínas se debe vigilar el perfil lipídico y la función renal, más 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 HC, eventualmente se debe considerar el efecto desfavorable de un índice glucémico elevado y un probable incremento secundario de los triglicéridos (E).

## Recomendaciones sobre el plan de alimentación en la DMT2

1. Indicar una dieta suficiente, armónica, completa, balanceada y adaptada a las necesidades individuales, culturales y económicas del paciente teniendo en cuenta su motivación e impacto sobre la calidad de vida.

2. Recomendar alimentos con bajo índice glucémico y escasa carga glucémica, con alto contenido de fibras solubles e insolubles, como frutas, vegetales, granos enteros y legumbres, con el ob-

jetivo de mejorar el control glucémico y lipídico en adultos con DMT2 (**B**)<sup>33,34</sup>.

**3.** Distribuir los alimentos con carbohidratos a lo largo del día y evitar la inclusión de una cantidad excesiva de éstos en cualquiera de las comidas (**A**).

**4.** Proponer un descenso de peso racional del 5 al 10% del inicial en los primeros seis meses de tratamiento, dado que según la OMS se demostró, de mantenerse a los 5 años, una reducción de la morbimortalidad. Un descenso de peso, aunque sea menor al 5%, también puede ser beneficioso, aunque uno 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, y realizar los ajustes necesarios entre el plan alimentario y los medicamentos.

**6.** Incentivar la adhesión al plan alimentario a través de la educación nutricional, con el propósito de producir cambios en el comportamiento que motiven y ayuden a las personas a adquirir habilidades, brindando el apoyo necesario para mantener los patrones diarios de alimentación y la preparación de alimentos (**B**).

**7.** Reforzar la importancia del cuidado alimentario y la pérdida de peso en cada consulta; los cambios de hábitos no se logran sólo por enunciarlos, requiriendo apoyo y fortalecimiento permanentes (**E**).

**8.** Desaconsejar el consumo de alimentos comercializados con la denominación "para personas con diabetes, dietéticos o light"; en caso que el paciente desee utilizar alguno de ellos se deberá leer la "información nutricional" en conjunto con él para su mejor orientación (**E**).

### **Prescripción, elaboración y provisión del plan de alimentación**

**1.** El médico de cualquier nivel de atención debe prescribir un plan alimentario adecuado, individualizado y adaptado al momento biológico (**E**), 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, con comorbilidades severas como obesidad, hipertensión, dislipidemia, etc., o presencia de complicaciones como insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, etc., o situaciones especiales como el embarazo, etc., o ante toda circunstancia en la que el Clínico considere necesaria, siempre que ésta sea posible, una derivación oportuna.

**3.** Un Nutricionista Dietista o Lic. en Nutrición, entrenado en el manejo del paciente con DM, tomará a cargo la elaboración del plan de alimentación (**B**)<sup>35</sup> y colaborará con la educación y el asesoramiento nutricional.

**4.** Toda persona con DM que no logre los objetivos nutricionales y cambios en el comportamiento deberá ser referida a un nivel de atención donde se le pueda brindar tratamiento especializado<sup>35</sup>.

### **• Actividad física y/o ejercicio**

Diversos estudios epidemiológicos indican que las personas que mantienen una forma de vida activa tienen menos probabilidades de desarrollar alteraciones en la tolerancia a la glucosa y DMT2. Más aún, se encontró que el efecto protector del ejercicio fue mayor en aquellos individuos con más susceptibilidad y riesgo de desarrollar la patología<sup>36</sup>.

Se demostró que la realización de ejercicios regulares incluso en personas adultas mayores reduce la resistencia a la insulina y la DMT2, respecto de sujetos sedentarios de la misma edad; asimismo mantener una actividad física regular es el mejor predictor del mantenimiento de la pérdida de peso<sup>37,38,39</sup>.

El ejercicio integrado a planes de cambios en el estilo de vida ha sido eficaz para evitar o retardar el inicio de DM en personas con tolerancia a la glucosa alterada (TGA)<sup>40,41,42,43</sup>.

Las evidencias demuestran un descenso de A1c de 0,6% a 0,66% (análisis sistemático de Boule et al.<sup>44</sup>, de Thomas et al.<sup>45</sup>, aunque para Kelley no fue significativo)<sup>46,47</sup>. Existen además cambios favorables en el perfil lipídico por el ejercicio en la DMT2, con descenso de triglicéridos, ascenso del c-HDL y disminución significativa del c-LDL. A diferencia de lo que ocurre en la población general, en las personas con DM no se han encontrado resultados consistentes respecto de la mejoría de la presión arterial<sup>48</sup>.

Si bien en el estudio Look AHEAD hubo un descenso de peso en el primer año de 8,6% vs 0,7% en el grupo control, al final del estudio la relación fue de 6% vs 3,5%. La intervención con cambios en el estilo de vida sobre la pérdida de peso y de HbA1c no redujo riesgo cardiovascular en pacientes con DMT2 con sobrepeso u obesidad<sup>1</sup>.

Ha sido demostrado que aún en individuos sedentarios un leve incremento en la actividad física mejora el riesgo cardiovascular (RCV)<sup>49</sup>.

En la indicación del ejercicio tienen importancia el tipo, el tiempo de realización, la intensidad

y la gradualidad con la que ésta se adecua a cada individuo y luego se acrecenta en la medida que la condición del diabético lo permite.

### **Cuidados particulares en una persona con DMT2**

Las personas con DMT2 a menudo tienen dificultades para hacer ejercicios físicos debido a obesidad, artropatías, etc., presentando mayores riesgos de lesiones o la posibilidad de exacerbar enfermedades subyacentes o complicaciones de la DM, por lo que es prudente efectuar una evaluación previa al comienzo de la actividad.

Se deberá realizar:

**1. ECG de reposo: (D).**

- A mayores de 40 años.
- A los pacientes con más de 15 años de enfermedad.
- A los que practiquen deportes de competición.
- A quienes presenten HTA, proteinuria, reducción de pulsos o soplos vasculares independientemente de la edad.

**2. ECG de esfuerzo (prueba ergométrica graduada):**

- Antes de iniciar una actividad física con mayor intensidad que una rápida caminata, el paciente con DMT2 sin manifestaciones de afectación cardiovascular y ECG en reposo normal debe ser estratificado en su riesgo cardiovascular a 10 años; si es >10% se realizará una ergometría (E) (ADA).

- En pacientes con DM asintomático con ECG anormal inespecífico (D) (CDA).

- En pacientes con DM con síntomas típicos o atípicos como disnea, molestias toracoabdominales, etc.

### **Prescripción del ejercicio**

En cuanto a la prescripción del ejercicio físico, para su correcta implementación debemos respetar las siguientes consignas:

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

**2.** Éste 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 cardíaca máxima) (A).

**3.** En ausencia de contraindicaciones, por ejemplo, hipertensión arterial, retinopatía proliferativa activa, etc., se pueden indicar ejercicios de resistencia en grupos musculares mayores como brazos, hombros y piernas, al menos dos veces por semana (A).

**4.** En la medida de lo posible se incorporará al

profesor de educación física con un rol similar al del Lic. en Nutrición respecto del plan alimentario.

### **Ejercicios en presencia de complicaciones de la DM y según su medicación**

**1.** Retinopatía: los ejercicios vigorosos aeróbicos y los de resistencia están contraindicados en presencia de retinopatía proliferativa y no proliferativa severa.

**2.** Neuropatía periférica: los ejercicios de impacto no deben realizarse en pacientes con hipostesia marcada o con pie de Charcot. En estos casos se sugiere natación, bicicleta o ejercicios de miembros superiores, etc.

**3.** Neuropatía autonómica cardíaca: se manifiesta por hipotensión postural, taquicardia persistente sin adaptación al esfuerzo y está asociada con alto riesgo de eventos cardiovasculares. Estos pacientes deben ser profundamente evaluados antes de iniciar cualquier plan de actividad física, cuya intensidad deberá ser a lo sumo de leve a moderada.

**4.** Albuminuria y nefropatía: la actividad física puede aumentar transitoriamente la proteinuria pero no hay evidencia respecto de que acelere su progresión, por lo que no existen restricciones.

**5.** Insulinas, drogas que aumentan su secreción y análogos de la insulina: los pacientes medicados con insulina, análogos, sulfonilureas (SUs) y meglitinidas podrían desarrollar hipoglucemias durante y luego de finalizado el ejercicio. Si se detecta una glucemia menor a 100 mg/dl previa 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 DMT2, el médico no suele prescribirlo con la frecuencia necesaria y tiene pobre adherencia por parte del paciente.

### **Como prescribir actividad física**

Para mejorar el control de su glucemia, disminuir o mantener el peso corporal y/o reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares se recomienda un plan de al menos 150 minutos semanales, desarrollados en 3 a 5 sesiones semanales, de actividad aeróbica al 50-70% de su frecuencia cardíaca máxima (en sedentarios se puede usar la fórmula FC máx. = 220 - edad), 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.

## DROGAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DMT2

### • Generalidades

Para prescribir alguna de las drogas descriptas a continuación se deberá considerar:

**1)** Evaluar las características fisiopatológicas y clínicas de cada paciente en particular y el estadio evolutivo de su enfermedad (**A**).

**2)** Si hubiera necesidad de combinar dos o más drogas para alcanzar las metas de control metabólico, asociar fármacos con mecanismos de acción complementarios (**A**).

**3)** El efecto reductor sobre la glucemia expresado por el porcentaje de disminución de la HbA1c, teniendo en cuenta que independientemente del mecanismo de acción de cada droga la eficacia del fármaco aumenta en función de su valor inicial: cuanto más alto sea, mayor será la reducción observada (**A**).

**4)** El tiempo necesario para determinar la eficacia de cada droga, dado que éste varía según cuál se elija y su forma farmacéutica (**A**).

**5)** Que las metas terapéuticas generalmente se logran con dosis sub-máximas de la mayoría de las drogas (**B**).

**6)** Que salvo algunas SUs y la metformina, las drogas utilizadas para el tratamiento de la DMT2 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 insulinorresistencia (insulino-sensibilizadoras)

#### • Metformina

**- Modo de acción y efecto sobre mecanismos patogénicos.** Es un potente agente insulinosensibilizador que actúa primariamente disminuyendo la producción hepática de glucosa y adicionalmente mejorando la sensibilidad periférica a la insulina, disminuyendo un 35-40% la gluconeogénesis hepática y también la glucogenólisis; este efecto se traduce sobre todo en la reducción de la concentración de la glucosa plasmática de ayunas. A nivel molecular activa la AMP-Kinasa, enzima presente en el hepatocito, la célula muscular esquelética, el adipocito, la célula  $\beta$  pancreática y el cardiomiocito<sup>50</sup>.

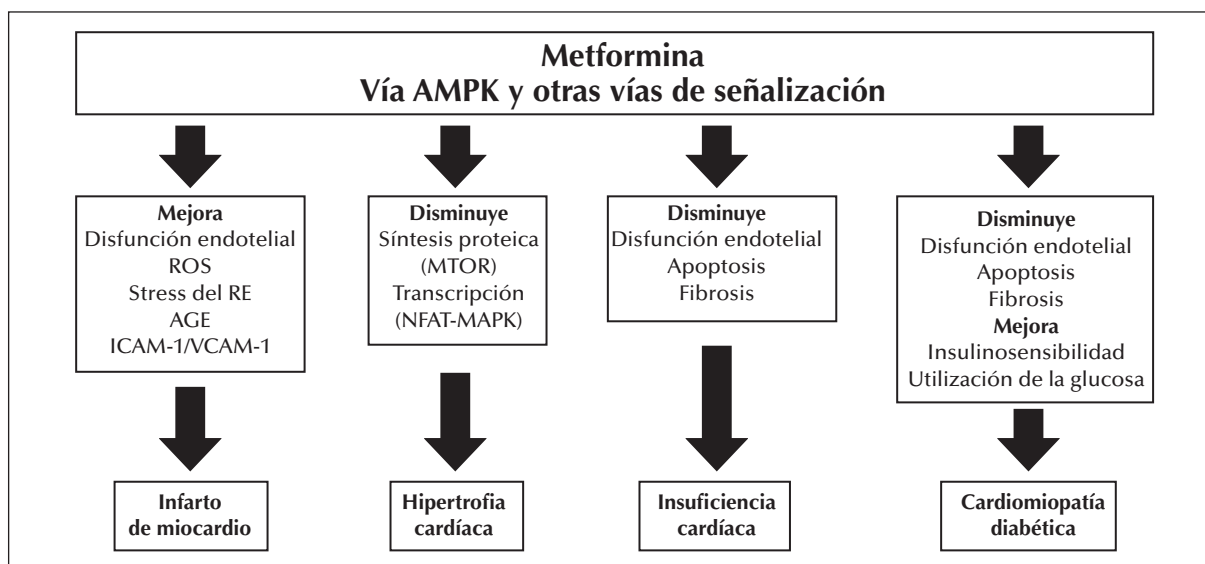
Mejora además en un 18-22% la utilización periférica de glucosa aumentando:

**1.** La captación periférica de glucosa a nivel del músculo esquelético como consecuencia de la translocación del GLUT-4 desde el citosol a la membrana plasmática y de la mejoría en la fosforilación del complejo IRS del receptor de insulina.

**2.** El metabolismo no oxidativo de la glucosa a través de la síntesis de glucógeno.

**3.** El metabolismo oxidativo de la glucosa a través de la glucólisis.

**4.** La expresión del gen de GLP-1.



**Gráfico 1:** Metformina: desde los mecanismos de acción a la terapia<sup>51</sup>. Efectos de la metformina: principales mecanismos cardioprotectores (modificado de: Main putative molecular mechanisms involved in the cardioprotective effects of metformin. Foretz M, et al. Metformin: from mechanisms of action to therapies. Cell Metab 2014; 20 (6): 957).

- **Eficacia.** Reduce la HbA1c entre un 1,5-2% dependiendo de su valor inicial, disminuye los niveles circulantes de insulina, por su mecanismo de acción no genera hipoglucemia, ni aumento de peso y reduce los niveles circulantes de ácidos grasos libres y triglicéridos.

- **Efectos sobre la masa y función de las células  $\beta$ .** Disminuye la lipo y glucotoxicidad sobre el islote pancreático y mejora secundariamente la función de las células  $\beta$  pancreáticas.

- **Dosis.** Se recomienda comenzar con una dosis baja de 500 a 850 mg, 1 ó 2 veces por día con las comidas principales; después de 5 a 7 días, si no hay efectos indeseables gastrointestinales, se aumenta a 850 ó 1.000 mg 2 veces al día; de aparecer intolerancia, se regresa a la dosis anterior y se intenta aumentar nuevamente a posteriori o se cambia a la forma XR, de liberación prolongada, que se ofrece en concentraciones de 500, 750 y 1.000 mg. La dosis máxima efectiva aprobada en nuestro país es de 2.000 mg existiendo sólo un aumento ligero de eficacia con dosis de 2.500 mg diarios<sup>52</sup>.

- **Seguridad y efectos adversos.** Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales y consisten en náuseas, diarrea, anorexia, molestia abdominal y sabor metálico, y ocurren en el 10% de los casos. En una cuarta parte de ellos, obligan a suspender el tratamiento y no son dependientes de la dosis por encima de 1.000 mg/día<sup>46</sup>.

Su uso está contraindicado en las siguientes circunstancias<sup>46,53,54,55,56</sup>:

1. Compromiso renal, con creatinina plasmática >1,5 mg/dl en hombres o >1,4 mg/dl en mujeres o filtrado glomerular <de 30 ml/minuto.

2. En toda situación que lleve a la hipoxia tisular, como en la insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia respiratoria, sepsis, etc.

3. Insuficiencia hepática, incluyendo la hepatopatía alcohólica; si bien la metformina no tiene metabolización hepática puede aumentar la concentración plasmática de ácido láctico.

4. En el abuso de alcohol porque puede provocar toxicidad hepática aguda<sup>57</sup>.

- **Debe usarse con precaución en:**

1. Pacientes con filtrado glomerular <de 45 ml/minuto.

2. Mayores de 80 años.

3. Administración intravenosa de agentes de contraste radiográficos: en este caso se debe suspender 48 hs antes y reiniciar 48 hs después.

4. Cirugías programadas de mediana o alta

complejidad: se debe suspender 48 hs antes y reiniciar 48 hs después.

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

- **Factores de riesgo cardiovascular y cambios significativos a largo plazo.** La mayoría de los efectos sobre el aparato cardiovascular se debe a propiedades intrínsecas de la metformina, no depende de la dosis y en gran parte no son secundarios a su efecto antihiperglucemiante.

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 DMT2. En el UKPDS bajó un 36% la mortalidad y un 39% el infarto de miocardio en personas con DMT2 y sobrepeso<sup>58,59,60,61</sup>.

- **Recomendaciones**

1. Se debería iniciar con metformina en conjunto con 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. Comenzar con metformina de no alcanzar las metas de control glucémico con el plan de alimentación, el ejercicio y la pérdida de peso, particularmente en casos de leve compromiso clínico y/o metabólico.

3. Se puede utilizar como monodroga o en combinación con SUs, iDPP-4, aGLP-1, meglitinidas, TZD, inhibidores de alfa glucosidasa, iSGLT-2, insulina y sus análogos (B).

• **Tiazolidindionas (TZD o glitazonas)**

- **Modo de acción y efecto sobre mecanismos patogénicos.** Las TZD disponibles en Argentina son pioglitazona y rosiglitazona; ejercen su acción como agonistas de los receptores nucleares PPAR  $\gamma$ , responsables de la regulación de la transcripción génica. Estos receptores PPAR  $\gamma$  se encuen-



tran predominantemente en los adipocitos, por lo cual 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), células  $\beta$  pancreáticas, mama, colon y próstata.

**- Eficacia.** Cuando se emplean en monoterapia las TZD reducen la HbA1c de un 0,5 a un 1,5%<sup>62</sup>, disminuyen los niveles circulantes de insulina, ácidos grasos libres, marcadores de inflamación vascular (como la PCR y la interleukina 6) y aumentan los niveles circulantes de adiponectina<sup>63</sup>.

En el ADOPT, un estudio aleatorizado controlado, la rosiglitazona demostró que administrada a pacientes con DM de reciente diagnóstico, mantuvo el control glucémico por mayor tiempo que las SUs y la metformina (57 vs 33 vs 45 meses respectivamente)<sup>64</sup>.

**- Efectos sobre la masa de las células  $\beta$ .** Datos provenientes de experiencias en animales sugieren una protección potencial del islote cuando se las compara con los secretagogos del grupo de las SUs, pero no se ha demostrado este efecto en seres humanos.

#### **- Dosis**

**1.** Pioglitazona: 15, 30 ó 45 mg, una vez al día, siendo la dosis máxima 45 mg/día, no requiriendo ajustes en caso de insuficiencia renal o en ancianos.

**2.** Rosiglitazona: la dosis inicial es de 4 mg una vez al día pudiéndose incrementar al cabo de 12 semanas a la dosis máxima de 8 mg.

**- Seguridad y tolerabilidad.** Tanto la pioglitazona como la rosiglitazona aumentan el riesgo de insuficiencia cardíaca (RR=2), siendo la evidencia más controvertida respecto de otros eventos cardiovasculares.

En el PROACTIVE, un estudio realizado con pioglitazona en prevención primaria y secundaria, se demostró una disminución significativa del riesgo de un índice combinado que incluía muerte, accidente cerebrovascular (ACV) e infarto de miocardio (IAM)<sup>65</sup>.

En un estudio de metaanálisis que incluyó 42 estudios randomizados controlados, se encontró asociación entre la rosiglitazona y un aumento significativo en el riesgo de IAM<sup>66</sup>. A posteriori, en el estudio RECORD, se demostró que en pacien-

tes tratados con rosiglitazona más metformina o más SUs vs metformina más SUs, no hubo una diferencia significativa respecto de internación o muertes por eventos cardiovasculares; si bien los datos sobre IAM no fueron concluyentes y persistió la mayor incidencia de insuficiencia cardíaca, se estimó que la rosiglitazona no aumentó el riesgo de morbimortalidad cardiovascular total comparada con agentes hipoglucemiantes estándar<sup>67</sup>.

#### **- Otros efectos adversos**

**1.** Aumento de peso por diferenciación de adipocitos y aumento de su masa.

**2.** Edema leve o moderado.

**3.** Anemia.

**4.** Incremento del riesgo de fracturas, sobre todo en las extremidades, con mayor frecuencia en el género femenino, siendo de 0,8 casos/año por cada 100 mujeres en tratamiento con pioglitazona, similar al observado con rosiglitazona en los estudios ADOPT y RECORD.

**5.** Edema de mácula y cataratas.

#### **- Contraindicaciones**

**1.** Insuficiencia cardíaca grados III y IV.

**2.** Enfermedad hepática activa, con 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.** Población pediátrica.

**7.** No se requiere ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal o ancianos.

La posición de la ANMAT para rosiglitazona -según la Resolución N° 706/93, de agosto de 2007, fundamentada en los estudios ADOPT, DREAM y el análisis preliminar del RECORD- es mantener su indicación para pacientes con DMT2, advirtiendo respecto del riesgo de ser usada en pacientes con enfermedad cardiovascular<sup>64,67,68,69</sup>. La SAD en su momento transcribió las disposiciones de la EMA y la FDA; la primera sostenía que los beneficios asociados al uso de rosiglitazona no eran mayores que los riesgos, recomendando la suspensión gradual de la autorización a su comercialización en Europa, y sugirió que los pacientes no interrumpieran su terapéutica pero que evaluaran con su médico tratamientos alternativos adecuados y que los profesionales no siguieran recetando rosiglitazona; la segunda recomendó su uso sólo cuando no se pueda utilizar otro agente oral (disponible en: [www.sad.org.ar](http://www.sad.org.ar)).

Posteriormente, el 25 de noviembre de 2013,



la FDA evaluó que las medicaciones con rosiglitazona no incrementan el riesgo de IAM comparadas con SUs y metformina, revocando la restricción impuesta en 2010.

En nuestro país la ANMAT adoptó las siguientes medidas:

**1.** Reformulación de determinados ítems contenidos en el texto del prospecto, que implicaron limitaciones en su utilización.

**2.** Modificación de su condición de venta, en adelante por receta archivada.

**3.** Instrumentación de un plan de farmacovigilancia o plan de minimización de riesgos.

**4.** No dar curso a ensayos clínicos que involucren a esta droga.

Respecto de la asociación de pioglitazona con cáncer de vejiga, finalmente no se demostró en un estudio realizado con un seguimiento a 10 años<sup>70</sup>.

**- Factores de riesgo cardiovascular y cambios significativos a largo plazo.** La pioglitazona tiene un efecto beneficioso sobre el perfil lipídico, aumenta el c-HDL y disminuye los TG produciéndose por la activación del receptor hepático PPAR  $\alpha$ .

Las TZDs disminuyen el estado inflamatorio vascular y reducen levemente la presión arterial sistólica en el orden de los 2 a 3 mmHg.

Ambas drogas tendrían efectos favorables en pacientes con esteatosis hepática<sup>71</sup>.

#### **- Recomendaciones**

**1.** Cuando las metas de tratamiento no se alcanzan con cambios de estilo de vida asociadas a todos los ADs o a insulina (**A**).

**2.** En monoterapia en casos de intolerancia a metformina (**A**).

### **Drogas que estimulan o potencian la secreción de insulina.**

#### **Fármacos que estimulan directamente la secreción de insulina o secretagogos**

##### **• Sulfonilureas (SUs)**

**- Mecanismo de acción.** Aumentan la secreción de insulina uniéndose a receptores específicos asociados al canal de  $K_{ATP}$  dependiente ubicados en la membrana de la célula  $\beta$ , denominados SUR (receptores de SUs); su efecto es independiente de la concentración/metabolización de la glucosa, siendo su secuencia la siguiente: cierre de los canales de  $K_{ATP}$   $\rightarrow$  apertura de los canales de  $Ca^{2+}$  voltaje-dependientes  $\rightarrow$  aumento del calcio citosólico  $\rightarrow$  secreción de insulina.

Existen dos tipos de estos receptores: SUR-1 pancreáticos y SUR-2 extra pancreáticos; teóricamente las SUs tendrían mayor afinidad por los SUR-1, por lo que en la práctica clínica no habría interferencia con el precondicionamiento isquémico cardíaco.

Las SUs no modifican la sensibilidad de los tejidos a la insulina ni a nivel experimental ni clínico; para cada una de estas familia de drogas se deberá considerar su vida media y la modalidad de administración.

**- Eficacia.** El descenso de la HbA1c inducido por diferentes drogas depende de su nivel inicial, por lo que el correspondiente a las SUs presenta un amplio rango que oscila entre el 0,9 y el 2,5%, con una media de 1,5,%<sup>69,72</sup>. Empleadas en monoterapia, la disminución de la glucemia es relativamente rápida en comparación con otros fármacos; su eficacia tiende a reducirse con el tiempo de tratamiento<sup>64,73</sup>.

**- Efectos sobre la masa y función de las células  $\beta$ .** No hay evidencia respecto de que las SUs aceleren el deterioro progresivo de la masa y función de las células  $\beta$ <sup>67</sup>; en algunos ensayos clínicos se ha observado que algunas SUs incrementan el cociente proinsulina/insulina, un marcador del grado de exigencia funcional ("estrés") de las células  $\beta$ <sup>74</sup>, pero no se ha demostrado que esto implique progresión de su deterioro.

**- Dosis recomendadas.** Las SUs disponibles en nuestro medio son la glibenclamida, gliclazida, glimepirida, glipizida y clorpropamida. Aunque el rango terapéutico de la mayoría de ellas es amplio, las dosis clínicamente efectivas suelen ser menores que las dosis máximas.

**1.** Clorpropamida: hasta 500 mg.

**2.** Glibenclamida: hasta 15 mg.

**3.** Gliclazida: en su formulación habitual, dosis máxima de 320 mg y en la de liberación modificada (MR) hasta 120 mg (4 comprimidos de 30 mg ó 2 de 60 mg).

**4.** Glimepirida: dosis máxima 8 mg.

**5.** Glipizida: hasta 15 mg/día.

Las únicas SUs que se administran en una sola toma diaria son la clorpropamida y la gliclazida de liberación modificada, las demás deben ingerirse antes de las comidas principales.

**- Seguridad y efectos adversos.** Dado que las SUs estimulan la secreción de insulina independientemente de los valores de glucemia, su administración aumenta el riesgo de hipoglucemias<sup>75</sup>.

Su vida media no es uniforme, siendo mayor la

frecuencia de hipoglucemias con las de vida media prolongada, por lo que se debe evitar su empleo en personas de edad avanzada o con fallo renal o hepático. La clorpropamida es la de mayor vida media, se elimina por vía renal y consecuentemente debe evitarse su uso en ancianos y en personas con descenso del *clearance* de creatinina; por el contrario, un reciente metaanálisis concluyó que la gliclazida es la SU que se asoció con menor riesgo de hipoglucemias severas<sup>76</sup>. Otro efecto no deseado de las SUs es el aumento de peso en promedio de 2 kg<sup>1</sup>.

- **Factores de riesgo cardiovascular y cambios significativos a largo plazo.** No existe evidencia respecto de que las SUs modifiquen el perfil lipídico o la presión arterial; diversos ensayos clínicos prospectivos multicéntricos aleatorizados no han confirmado el resultado de un estudio observacional retrospectivo que describió aumento del riesgo cardiovascular asociado al uso de SUs<sup>77</sup>.

- **Etapa evolutiva de la enfermedad en la que están indicados.** Se prescriben como monoterapia o asociados a ADs de mecanismo de acción complementarios cuando las metas de tratamiento no se alcanzan mediante cambios en el estilo de vida, cuidando la aparición de hipoglucemias (AAACE 2015) (ADA 2015). Como grupo, las SUs tienen alta eficacia para descender la HbA1c, moderado riesgo de hipoglucemias, inducen ganancia de peso y son de bajo costo (ADA 2015).

## Secretores de insulina no sulfonilureicos

### • Meglitinidas

- **Mecanismo de acción.** Las meglitinidas o sus análogos aumentan la secreción de insulina por un mecanismo similar al de las SUs, por lo tanto su asociación no tendría fundamento farmacológico.

Su vida media es más corta que la de las SUs, por lo que deben administrarse a intervalos menores y próximas a las comidas principales<sup>78</sup>; si se omite una comida, se debe evitar ingerir la dosis correspondiente. Por otra parte, no está demostrado que modifiquen la insulinoresistencia.

- **Eficacia.** Disminuyen los valores de HbA1c de un 0,5 a un 1,5%, siendo en monoterapia menos eficaz la nateglinida<sup>79</sup>.

- **Efectos sobre la masa y función de las células  $\beta$ .** No hay evidencia respecto de que modifiquen el deterioro progresivo de la masa y función de las células  $\beta$ .

- **Dosis recomendadas.** Para la repaglinida es

entre 0,5 y 4 mg antes de cada una de las comidas principales, con un máximo de 12 mg/día; para la nateglinida es de hasta 120 mg antes de cada comida, con un máximo de 360 mg/día.

- **Seguridad y efectos adversos.** Su efecto hipoglucemiante es más breve que el de las SUs y consecuentemente presentan menor frecuencia de hipoglucemia, pero el aumento de peso es similar<sup>11</sup>. En pacientes con fallo renal es preferible utilizar repaglinida.

- **Factores de riesgo cardiovascular y cambios significativos a largo plazo.** No existe evidencia respecto de que las meglitinidas modifiquen el perfil lipídico o la presión arterial.

- **Etapa evolutiva de la enfermedad en la que están indicados.** Como monoterapia o asociadas a ADs de mecanismo de acción complementarios, cuando no se alcanzan las metas de tratamiento empleando cambios de estilo de vida (**A**). Por el inicio rápido de su acción y su vida media corta, su utilización es adecuada principalmente para modificar la glucemia prandial (**A**); dicho perfil de acción las hace aptas para indicarlas en vez de las SUs en personas con hábitos de alimentación irregulares o en presencia de hipoglucemias postprandiales tardías (ADA 2015).

## Drogas que disminuyen la absorción de la glucosa

### • Inhibidores de la $\alpha$ -glucosidasa

- **Mecanismo de acción.** El único fármaco disponible de este grupo en nuestro medio es acarbose; disminuye la absorción de glucosa inhibiendo la actividad de la enzima  $\alpha$ -glucosidasa intestinal y retardando por este medio la digestión de los polisacáridos por lo que modifica en especial a la glucemia prandial. No existe evidencia respecto de que actúe directamente sobre la secreción de insulina o la insulinoresistencia.

- **Eficacia.** Disminuye los valores de HbA1c de un 0,5 a un 0,8%<sup>80</sup>.

- **Efectos sobre la masa y función de las células  $\beta$ .** No existe evidencia respecto de que modifique el deterioro progresivo de la masa y función de las células  $\beta$ .

- **Dosis recomendada.** De 50 a 100 mg hasta 3 veces por día, antes de las comidas.

- **Seguridad y efectos adversos.** Su administración se acompaña de intolerancia gastrointestinal, meteorismo y diarrea,<sup>72,81</sup> por lo que se

recomienda iniciar la terapia con 50 mg antes de las comidas principales y aumentar luego progresivamente según necesidad y tolerancia hasta alcanzar la dosis máxima de 100 mg 3 veces por día. Tiene bajo riesgo de hipoglucemia, pero suele ser mal tolerada por sus efectos gastrointestinales.

- **Factores de riesgo cardiovascular y cambios significativos a largo plazo.** No modifica el perfil lipídico, la presión arterial ni el peso corporal. En el estudio STOP-NIDDM se demostró disminución de la progresión a DMT2 en personas con riesgo aumentado de desarrollarla<sup>82</sup>.

- **Etapa evolutiva de la enfermedad en la que están indicados.** Se indica como monoterapia o asociados a ADs de mecanismo de acción complementarios cuando las metas de tratamiento no son alcanzadas con cambios de estilo de vida, situación que puede ocurrir temprana o tardíamente en la evolución de la enfermedad.

- **Propiedades terapéuticas.** Posee moderada eficacia para disminuir la HbA1c, no produce hipoglucemia empleada como monoterapia y tiene beneficio potencial respecto de la progresión a DMT2.

## Incretinas

### • Agonistas del receptor de glucagón-like peptide 1 (aGLP-1)

- **Mecanismos de acción.** Son sustancias que estimulan los receptores del GLP-1, restablecen su acción reducida en personas con DMT2, aumentando sus niveles circulantes por administración exógena. A diferencia de los inhibidores DPP-4 (iDPP-4), logran concentraciones circulantes de un nivel farmacológico. De las moléculas existentes, la exenatida, por sus diferencias estructurales, es considerada un agonista del receptor de GLP-1<sup>83</sup>, mientras que otras como la liraglutida y lixisenatida, por su similitud con la molécula endógena, son definidas como análogos de la GLP-1. Potencian la secreción de insulina inducida por la glucosa, efecto dependiente de la concentración de esta última en sangre, por lo cual el riesgo de hipoglucemia es bajo.

Además disminuyen la secreción de glucagón, retardan el vaciamiento gástrico e inhiben el apetito a nivel central, por lo que en conjunto favorecen el control metabólico y el descenso de peso.

- **Eficacia.** Al igual que otras drogas, su efecto sobre la HbA1c depende de su valor inicial, estimándose una disminución de entre el 0,5 y 1%.

Con respecto al descenso de peso, los estudios muestran una reducción de entre 2 a 3 kg<sup>84</sup>.

- **Efectos sobre la masa y función de las células  $\beta$ .** En un estudio no controlado utilizando un aGLP-1 más metformina vs placebo más metformina, se mantuvo el control eficaz de la HbA1c durante 3 años, utilizándola como indicador del mantenimiento de la función de las células  $\beta$ ; dicho efecto desapareció al suspenderse la administración de la droga. En modelos animales o cultivos de islotes humanos, los aGLP-1 disminuyen la tasa de apoptosis y consecuentemente aumentan la supervivencia de las células  $\beta$ , aunque este efecto no es reproducible en humanos<sup>85</sup>.

- **Dosis recomendadas.** Actualmente en nuestro país se comercializan dos moléculas: exenatida y liraglutida; la lixisenatida, aprobada por la ANMAT por la Disposición 3.801 del 5 de junio de 2014 (disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/Junio\\_2014/Dispo\\_3801-14.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Junio_2014/Dispo_3801-14.pdf)) no se encuentra hasta el momento en el mercado.

. Exenatida: se inicia el tratamiento con dos inyecciones diarias de 5 mcg, 60 m antes de las comidas principales, luego de un mes se puede incrementar la dosis a 10 mcg dos veces por día dependiendo de la respuesta clínica evaluada por la eficacia y tolerabilidad.

. Liraglutida: se administra una sola vez por día, independientemente del momento prandial; se debe comenzar con 0,6 mg para luego ir escalando la dosis hasta llegar a un máximo de 1,8 mg según su eficacia y tolerancia<sup>86</sup>.

#### - Seguridad y efectos adversos

. Exenatida: promueve el desarrollo de anticuerpos, aunque se desconoce su trascendencia clínica; si bien se han descrito casos de pancreatitis aguda, el riesgo de padecerla sería similar al registrado con glibenclamida, metformina e iDPP-4<sup>87</sup>.

. Liraglutida: también se han observado anticuerpos que no disminuyen su efecto terapéutico<sup>88</sup>.

No se ha establecido la seguridad de estas drogas a más de tres años. Los efectos colaterales más frecuentemente descritos son náuseas, vómitos y diarrea que en general ceden o disminuyen sin discontinuar el tratamiento.

- **Factores de riesgo cardiovascular y cambios significativos a largo plazo.** Siguiendo las recomendaciones de la FDA del año 2008, respecto de la realización de estudios de desenlaces cardiovasculares con nuevos ADs, enfocados especialmente en la seguridad cardiovascular, la lixi-

senatida mostró no inferioridad/no superioridad vs placebo<sup>89</sup>. La liraglutida también ha sido evaluada en un estudio a largo plazo en el mismo sentido y sus resultados serán publicados próximamente; en los desenlaces cardiovasculares vs placebo habría demostrado superioridad de acuerdo a informes preliminares del productor.

El estudio LEADER evidenció que el evento combinado primario (muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y *stroke* no fatal) se presentó en menor proporción en el grupo tratado con liraglutida respecto del placebo (13,0% vs 14,9%, HR:0.87; IC 95% 0,78-0,97) en una población con DMT2 con alto riesgo cardiovascular. Entre los objetivos secundarios, la mortalidad de causa cardiovascular fue significativamente más baja en el grupo tratado con liraglutida vs placebo (4,7% vs 6,0%, HR: 0.78 IC 95% 0,66-0,93) evidenciándose reducciones no significativas de *stroke* no fatal e infarto de miocardio no fatal<sup>90</sup>.

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

. Presión arterial: algunos estudios sugieren que son capaces de disminuir la presión arterial sistólica y diastólica, con un aumento concomitante de la frecuencia cardíaca del orden de los 3 a 4 latidos por minuto<sup>21</sup>.

**- Etapa evolutiva de la enfermedad en la que están indicados.** Se prescriben como monoterapia o asociados a ADs de mecanismo de acción complementarios cuando no se alcanzan las metas de tratamiento, después de haber intentado cambios de estilo de vida. Esto puede ocurrir temprana o tardíamente en la evolución de la enfermedad.

**• Inhibidores de la DPP-4 (iDPP-4)**

Actualmente se dispone en Argentina de cinco drogas de esta familia: sitagliptina, saxagliptina, vildagliptina, linagliptina y teneligliptina; existen otras moléculas aprobadas en diferentes países y algunas en etapa de experimentación.

**- Mecanismo de acción.** Incrementan la secreción de insulina estimulada por glucosa e inhiben la secreción inadecuada de glucagón. Estos efectos son consecuencia del aumento de los niveles endógenos circulantes de GLP-1 y GIP (péptido insulínotropo dependiente de glucosa)<sup>91,92,93</sup> ya que inhiben su degradación por bloqueo de la enzima dipeptidilpeptidasa-4 (DPP-4). En consecuencia, y a diferencia de los miméticos de incre-

timas descritos anteriormente, no logran niveles farmacológicos de GLP-1 y GIP<sup>94</sup>.

**- Eficacia.** En promedio disminuyen los niveles de HbA1c de un 0,5 a un 0,8%; tienen efecto neutro sobre el peso corporal, su eficacia metabólica y su seguridad se basan en estudios de más de 5 años de seguimiento y en el extendido uso clínico, desde su introducción en el año 2007<sup>95,96,97</sup>.

**- Efectos sobre la masa y función de las células β.** En base a estudios en modelos animales se ha demostrado un aumento en supervivencia y masa de las células β, aunque este efecto no ha sido reproducido en seres humanos. Existen datos indirectos en cuanto a la mejoría de la función β comparados con metformina y SUs, ya que no es necesario agregar nuevas drogas para mantener el objetivo glucémico mientras se mantiene su administración<sup>98</sup>.

**- Dosis recomendadas**

1. Sitagliptina: 100 mg una vez por día.
2. Saxagliptina: 5 mg una vez por día.
3. Vildagliptina: 50 mg dos veces por día.
4. Linagliptina: 5 mg una vez por día.
5. Teneligliptina: 20 mg una vez por día, con una dosis máxima de 40 mg/día.

| Agente         | Afinidad DPP-4 | Dosis     | Metabolismo   | Eliminación   |
|----------------|----------------|-----------|---|---|
| Sitagliptina   | Alta           | 50-100 mg | Ninguno   | Renal: 80% no modificada                                |
| Vildagliptina  | Alta           | 50-100 mg | Hidroxilación hepática por vía diferente a la citocromo P 450 | Renal: 22% no modificada y 55% como metabolito inactivo |
| Saxagliptina   | Media          | 2,5-5 mg  | Hepático: 3 a 4/5 vía citocromo P 450                         | Renal: 12-29% no modificada                             |
| Linagliptina   | Alta           | 2,5-5 mg  | Ninguno   | Biliar: no modificada<br>Renal: menos del 6%            |
| Teneligliptina | Alta           | 20-40 mg  | Hepático parcial vía citocromo P 450 y CYP3A4                 | Renal: 34%<br>Hepática: 66% como metabolitos            |

**Tabla 3:** Características principales de los iDPP4 presentes en el mercado.

**- Seguridad y efectos adversos.** Como se mencionó anteriormente, su efecto hipoglucemiante depende de la concentración de glucosa en sangre, por lo que el riesgo de hipoglucemia es bajo.

La asociación de los iDPP-4 con el incremento del riesgo de pancreatitis no está claramen-



te establecida, no obstante no se recomienda su uso en pacientes con antecedentes de esta patología<sup>87,99,100</sup>. Tampoco hay evidencias sólidas respecto de la asociación entre el uso de iDPP-4 y cáncer pancreático<sup>12,32,101</sup>.

**- Factores de riesgo cardiovascular y cambios significativos a largo plazo.** Los iDPP-4 modifican modestamente el perfil lipídico reduciendo los triglicéridos postprandiales. Disminuyen levemente la presión arterial y tienen un efecto neutro sobre el peso corporal.

En el estudio de seguridad cardiovascular SAVOR-TIMI 53 se estableció para saxagliptina vs placebo un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca, con un RR=1.27 pero sin impacto en la mortalidad cardiovascular global<sup>102</sup>.

En el estudio TECOS con sitagliptina no se observó este evento adverso, demostrando un perfil de seguridad cardiovascular no inferior y no superior al placebo<sup>103</sup>.

Los estudios de desenlaces cardiovasculares antes mencionados se ajustan a las recomendaciones de FDA de 2008; linagliptina está siendo explorada en un estudio orientado en el mismo sentido (CARMELINA, Cardiovascular and renal outcome study with linagliptin). Hasta el momento ningún otro iDPP-4 disponible en Argentina está siendo evaluado bajo tales recomendaciones.

**- Etapa evolutiva de la enfermedad en la que están indicados.** Se indican como monoterapia o asociados a ADs con mecanismo de acción complementario cuando las metas de tratamiento no se alcanzan empleando cambios en el estilo de vida.

Por su mecanismo de acción y bajo riesgo de hipoglucemia son de primera elección asociadas a metformina. Por su perfil de seguridad y baja tasa de efectos adversos su empleo es ideal en adultos mayores, siendo útiles en cualquier momento evolutivo de la enfermedad.

La sitagliptina ha demostrado adición de beneficios en combinación con insulina y una prolongación del período libre de insulina exógena cuando ha sido utilizada en esquema triple con metformina y TZD<sup>31,32,105</sup>.

## • Inhibidores del co-transportador de sodio/ glucosa tipo 2 (iSGLT-2)

**- Mecanismo de acción.** Los inhibidores de los transportadores SGLT-2 (iSGLT-2) representan un cambio conceptual en el tratamiento de la DMT2 por su mecanismo de acción no insulino-

dependiente; éste consiste en la reducción de la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal causando una glucosuria de aproximadamente 60-80 g/día<sup>106</sup>. Esta característica los diferencia de otras drogas utilizadas en el tratamiento de la enfermedad favoreciendo la durabilidad de su efecto<sup>107</sup>.

**- Efectividad.** En estudios de seguimiento de 12 a 104 semanas, administrados como monoterapia o asociados a drogas como metformina<sup>108</sup>, glimepirida, pioglitazona, iDPP-4<sup>109,110</sup> o insulina, logran una disminución de la HbA1c de un 0,5 a un 1,0%, así como de la glucemia de ayuno y postprandial. En consecuencia, representan una opción interesante para emplear en cualquier momento de la evolución de la DMT2 como agentes de segunda o tercera línea o aún con insulina<sup>111</sup>. También como monoterapia en circunstancias de intolerancia a la metformina<sup>112</sup>, especialmente en pacientes con hiperfiltrado glomerular.

Dado su mecanismo de acción, su efectividad depende de los niveles de glucemia y de la función renal, perdiéndose la misma durante la insuficiencia renal; por esta razón se contraindica, por ejemplo, la administración de dapagliflozina en pacientes con filtrado glomerular  $\leq 60$  ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup><sup>113</sup>. También están contraindicados en pacientes con DMT1.

**- Efectos favorables adicionales.** Incluyen bajo riesgo de hipoglucemia, pérdida de peso a expensas de la masa magra<sup>114</sup> y disminución de la presión arterial<sup>115</sup>, lo que sugiere posibles efectos beneficiosos cardiovasculares que deberán confirmarse en nuevos estudios a largo plazo<sup>116,117</sup>. Recientemente un estudio prospectivo aleatorizado con 7.020 pacientes con DMT2 y alto riesgo de eventos cardiovasculares tratados con empagliflozina más tratamiento estándar durante una mediana de 3,1 años demostró reducción de la tasa del evento primario compuesto (infarto de miocardio o ACV no fatal) y de muerte por cualquier causa comparado con el placebo<sup>118</sup>.

Los restantes iSGLT-2 disponibles en Argentina se encuentran en evaluación respecto de sus desenlaces cardiovasculares bajo diseños que siguen las guías recomendadas por la FDA en 2008.

**- Efectos indeseables.** La producción de glucosuria se ha asociado a cambios metabólicos tales como aumento del glucagón, de la gluconeogénesis, disminución del consumo de glucosa por los tejidos y de los niveles de insulina circulante, con aumento concomitante de la movilización de lípidos y del nivel de ácidos grasos libres, además de aparición de algunos episodios de cetoacidosis

con glucemia no muy elevados que deberán ser evaluados para interpretar su riesgo potencial<sup>119</sup>.

Otro efecto metabólico indeseable es el aumento del colesterol total, c-LDL y c-HDL, sin cambios en la relación LDL/HDL o triglicéridos.

Pueden presentar además urgencia miccional, disuria e infecciones urinarias<sup>120</sup>, mostrando diferencias significativas vs placebo en pacientes con antecedentes de infecciones urinarias recurrentes e infecciones genitales<sup>121</sup> como vulvo-vaginitis, balanitis, balanopostitis micóticas, etc., por lo que el antecedente debe buscarse antes de su prescripción. En la mayoría de los casos estos eventos no indujeron al abandono del fármaco por tratarse en general de episodios únicos durante las primeras semanas del tratamiento, sin recurrencia y con remisión bajo el tratamiento habitual<sup>122</sup>.

Menos común es la aparición de hipotensión postural que ha determinado su contraindicación asociada a diuréticos de asa, así como en pacientes proclives a la depleción de volumen. Se sugiere cautela para su indicación en adultos mayores ya que hay poca experiencia en pacientes con más de 75 años.

**- Dosis y presentaciones.** En general esta familia de drogas comparte las características farmacocinéticas de rápida absorción oral y vida media prolongada, administrándose una vez al día. En Argentina se disponen de tres fármacos de este grupo:

. Dapagliflozina: su dosis es de 10 mg/día, administrada en una sola toma en cualquier horario, sin relación con la ingesta, sugiriéndose a la mañana por el aumento de diuresis del orden de los 400 ml/día que genera; no presenta interacciones medicamentosas significativas.

. Empagliflozina: tanto en monoterapia como en combinación, la dosis inicial recomendada es de 10 mg una vez al día, administrada en una sola toma diaria, pudiéndose aumentar la dosis máxima de 25 mg; no presenta interacciones medicamentosas significativas.

. Canagliflozina: la prescripción inicial recomendada es de 100 mg una vez al día, pudiendo aumentarse a 300 mg en pacientes que toleran esta dosis, tienen una TGF<sub>e</sub>  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y necesitan un control glucémico más estricto. No presenta interacciones medicamentosas significativas.

### • Tratamiento farmacológico de la obesidad en pacientes con DMT2

En la obesidad es factible indicar farmacoterapia en pacientes con:

1. Índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> sin comorbilidades o factores de RCV.

2. IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> con comorbilidades o factores de RCV.

Ante el fracaso de la terapia nutricional y de los CEV, cuando no se consigue una pérdida del 5 al 10% del peso inicial o bien cuando una vez alcanzado el objetivo no se puede mantener el peso corporal.

En nuestro país, orlistat es la única medicación aprobada por la ANMAT para indicar en este grupo de pacientes; actúa inhibiendo la lipasa pancreática, enzima que descompone los triglicéridos en el intestino; por su acción, no son hidrolizados en ácidos grasos absorbibles y se excretan por las heces sin digerirse.

Es una droga eficaz en obesos con DMT2, ya que mejora el control glucémico y metabólico produciendo cambios favorables en los niveles de lípidos; estos pacientes alcanzan un descenso de peso significativo del 5% en el 35-73% de los casos. En un 14-41% de los pacientes también se observa mejoría significativa de factores de RCV, con descenso de colesterol total, colesterol de LDL, glucemia en ayunas y tensión arterial<sup>123</sup>.

Su dosis es de 120 mg dos o tres veces al día, recomendándose indicar antes, durante o hasta no más de una hora después de las comidas que contienen grasas. Si una comida no se ingiere o la misma no contiene grasas es conveniente omitir la dosis correspondiente<sup>124</sup>.

Debido a su mecanismo de acción puede causar considerables efectos adversos gastrointestinales como flatulencia, urgencia fecal, heces grasas, aumento de la defecación e incontinencia fecal; algunos estudios han demostrado que los mismos pueden reducirse por la coadministración de suplementos que contengan fibras<sup>125</sup>. Entre los efectos adversos menos frecuentes se encuentran descritos: deficiencia de vitaminas liposolubles, reacciones de hipersensibilidad, nefro y hepatotoxicidad<sup>126</sup>.

## INSULINOTERAPIA EN LA DMT2

### Insulinas humanas y análogos de la insulina

**- Etapa evolutiva de la enfermedad en la que están indicados.** 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, como adelgazamiento y cetosis, enferme-



dades intercurrentes, cirugía o glucemias superiores a 240 mg/dl en ayunas y/o HbA1c mayor a 9%.

**2.** Como tratamiento complementario en pacientes tratados con ejercicio, dieta y diferentes fármacos que no han alcanzado las metas de tratamiento individualizado (**D**)<sup>127</sup>.

#### **- Indicación de insulino terapia transitoria**

Se indica en las siguientes situaciones clínicas:

. En pacientes con hiperglucemia sintomática, aún con niveles glucémicos y de HbA1c menores a los mencionados.

. Personas con DMT2 que presenten descompensación glucémica severa por una situación médica y/o quirúrgica. La evolución del estado clínico o la afección intercurrente determinarán la transitoriedad o permanencia del tratamiento. Ejemplos: embarazo (**A**), cirugías (**D**), infecciones graves (**D**), tratamiento con fármacos hiperglucemiantes (**D**), traumatismo graves (**D**), quemaduras (**D**), desnutrición (**A**), alimentación por vías de excepción, infarto de miocardio (**B**), ACV (**B**) y en todos aquellos pacientes internados en situación crítica (**A**) y no crítica no mencionadas previamente.

#### **- Indicación de insulino terapia definitiva**

Se indica en las siguientes situaciones clínicas:

**1.** Como tratamiento en pacientes tratados con ejercicio, dieta y diferentes fármacos que no hayan alcanzado las metas de tratamiento individualizado (**D**)<sup>1</sup>.

**2.** Insuficiencia renal crónica, dependiendo de su etapa evolutiva, insuficiencia hepática e insuficiencia cardíaca (clases funcionales grados III y IV de la American Heart Association).

**3.** Ante situaciones que limiten el uso de los agentes orales, tales como intolerancia, alergia, toxicidad o contraindicaciones.

#### **- Consideraciones adicionales**

. Alimentación: se debe adecuar la ingesta de hidratos de carbono a la farmacocinética de las insulinas para evitar hipo o hiperglucemias, recomendando el valor calórico adecuado para atenuar el aumento de peso que pueda resultar de su uso.

. Actividad física: la insulino terapia no contraindica el ejercicio pero se debe tener precaución respecto del sitio de inyección, tipo, farmacocinética y dosis de la insulina o el análogo elegido, en relación a las características de la actividad física y el horario de su realización.

. Monitoreo de la glucemia capilar: el automonitoreo glucémico es la única forma efectiva de ajustar la dosis de insulina; toda persona con DMT2 que inicia la insulino terapia debe tener acceso a

este método y a la cantidad suficiente de tiras reactivas para lograr los objetivos terapéuticos (**D**). La frecuencia y el momento de las mediciones se determinarán de acuerdo al esquema elegido.

#### **- Aspectos educativos**

Se deben reforzar conceptos respecto de:

**1.** Las técnicas de aplicación de insulina y del 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 médicas que requieren atención especial. Entre las primeras se deben considerar a los pacientes institucionalizados (cárceles, hogares de menores, instituciones geriátricas y psiquiátricas), conducción de vehículos, trabajos con horarios rotativos, etc. Entre las segundas, la amaurosis, trastornos cognitivos, alteraciones de la conducta alimentaria, etc.

- **Estrategias para la insulinización.** En la DMT2 se pueden utilizar todas las insulinas y análogos disponibles; todos tienen la misma eficacia en el grado de control glucémico. Una de las fortalezas de los análogos radica en la posibilidad de llegar a iguales objetivos glucémicos con menos riesgo de hipoglucemias.

- **Insulinización basal.** La insulinización basal se puede lograr utilizando insulina de acción intermedia (NPH) o los análogos lentos glargina, detemir o degludec. Es recomendable por costos iniciar con insulina NPH y progresar a análogos lentos de presentarse condiciones o situaciones que determinen su indicación, tales como la presencia de hipoglucemias sobre todo nocturnas.

Con relación al aumento de peso, observable con la insulino terapia, existen algunos estudios no concluyentes que muestran menor ganancia con el análogo detemir en comparación con insulina NPH o el análogo glargina<sup>128,129</sup>. Tampoco se ha demostrado efecto beneficioso sobre el peso con el análogo degludec.

No existen contraindicaciones para el uso de ningún análogo lento en la DMT2 salvo situaciones puntuales como alergia al fármaco.

No hay evidencias de diferente eficacia entre la insulina NPH y los análogos lentos; los estudios realizados con el objetivo de registrar la equivalencia o ensayos de no inferioridad demostraron una eficacia similar, con la ventaja de

haber presentado menor frecuencia de hipoglucemias nocturnas<sup>130</sup>. Por otro lado las evidencias relacionadas con costo-efectividad de los análogos no son concluyentes, por lo que se estima conveniente precisar las situaciones individuales en las que se los utilice<sup>131</sup>.

Respecto de la insulinización basal en las embarazadas, la misma puede realizarse de acuerdo a las evidencias, con cualquiera de los aprobados a tal efecto: la insulina NPH o el análogo detemir (**A**)<sup>132</sup>.

- **Insulinización basal-bolo (prandial)**. Se puede lograr con la utilización de insulina regular o de los análogos ultra rápidos lispro, aspártica o glulisina. Es recomendable por costos iniciarla con insulina regular y progresar a la utilización de análogos ultra rápidos de presentarse condiciones o situaciones que así lo ameriten, tales como hipoglucemias o necesidad de mayor flexibilidad con relación a las ingestas.

No existen contraindicaciones para el uso de análogos ultra rápidos en la DMT2, salvo situaciones especiales como alergia.

Con respecto a la insulinización prandial en las mujeres embarazadas, la misma puede realizarse de acuerdo a las evidencias con insulina regular o el análogo aspártica (**A**)<sup>133</sup>.

- **Esquema de titulación sugerido**. Al iniciar la insulinización basal se recomienda mantener la terapia anterior, evaluando cuál de los ADs se debería reducir de dosis o suspender, teniendo especial cuidado con los insulino-secretagogos por el riesgo de hipoglucemias (**A**). No se recomienda la asociación de insulina con TZDs porque se acentúa el riesgo de edemas, siendo esto de particular importancia en pacientes con insuficiencia cardíaca (**A**)<sup>134</sup>.

El inicio de la insulino-terapia basal en pacientes con DMT2 puede realizarse con una dosis de insulina NPH antes de dormir, con recaudos respecto a que el horario elegido sea siempre el mismo. En ciertos pacientes cuando la situación así lo requiera, también se puede iniciar con un análogo de acción lenta en el mismo horario (ver: "Estrategias para la insulinización").

La dosis inicial propuesta es de 0,2 UI/kg de peso actual o directamente 10 UI (**A**). Se debe medir la glucemia en ayunas todos los días para ajustar la dosis, proceso conocido como titulación<sup>135,136</sup>; el objetivo para la glucemia matinal será alcanzar un rango de entre 80 y 130 mg/dl. El régimen de insulina se realizará acorde a las situaciones mencionadas previamente.

Se propone el siguiente esquema de titulación manteniendo el monitoreo glucémico matinal diario y ajustando la dosis cada tres días:

. Utilizando insulina NPH o el análogo glargina:

**1.** Si luego de tres controles sucesivos se registra una glucemia promedio mayor a 130 mg/dl, sin haberse observado valores menores a 80 mg/dl, se aumentará en 2 UI la dosis de insulina basal nocturna.

**2.** Si se registran promedios glucémicos superiores a 180 mg/dl, el aumento de la dosis será de 4 UI<sup>134</sup>.

. Con el uso del análogo detemir se sugiere la modificación de a 3 UI por vez<sup>137</sup>.

. Con el uso del análogo degludec se sugiere ajustar semanalmente tomando el promedio glucémico de los últimos tres días<sup>138</sup>.

. En caso de producirse hipoglucemias o glucemias de ayuno inferiores a 80 mg/dl se disminuye la insulina basal en 4 unidades o en un 10% si la dosis fuera superior a 60 UI.

. Si las glucemias se mantienen entre 80 y 130 mg/dl se sugiere no modificar la dosis de la insulina o el análogo.

Si luego de tres meses se logra el objetivo de HbA1c, se continuará con el tratamiento instaurado; de no lograrse con una sola dosis basal, la elección del tipo y la estrategia para la aplicación dependerá del momento del día en el que, de acuerdo al monitoreo, se registre el mayor descontrol glucémico.

De registrarse glucemias postprandiales superiores a 160 mg/dl a las dos horas post-inicio de la ingesta, se recomienda el uso de insulina regular o análogos de acción ultra rápida de acuerdo al siguiente esquema de titulación:

. Comenzar con 4 U previo a la o las comidas que presentan glucemias superiores a 160 mg/dl y ajustar la dosis de a 1 ó 2 UI cada tres días, acorde al resultado del automonitoreo glucémico postprandial.

. Si se detectan hiperglucemias previas a las comidas principales sin glucemias postprandiales fuera de objetivo se deberá ajustar la insulinización basal<sup>139</sup>.

Se recomienda el uso de insulinas o análogos premezclados en las siguientes situaciones:

**1.** Pacientes con un estilo de vida ordenado, con poca variación en el contenido y horario de las comidas, que no requieran mayor flexibilización del tratamiento.

**2.** Pacientes que no tienen acceso o no adhieren a un monitoreo frecuente.

## CIRUGÍA BARIÁTRICA

En DMT2 se deberá considerar esta técnica en personas con IMC >35 kg/m<sup>2</sup>, siempre que no hayan respondido al tratamiento mediante cambios en el estilo de vida **(B)**.

Estas personas deben tener monitoreo médico estricto realizado por un equipo multidisciplinario conformado por psicólogos, Lic. en Nutrición, diabetólogo y cirujano especializado en este tipo de intervención. Se debe preparar adecuadamente al paciente para la intervención, efectuando un seguimiento a posteriori durante un período no menor a dos años.

El By Pass Gástrico en Y de Roux es la técnica de elección en pacientes con DMT2, además ha demostrado ser eficaz la manga gástrica, también llamada gastrectomía vertical o *sleeve*<sup>140</sup>. Luego de un estudio de metaanálisis se concluyó que el 78% de personas con DMT2 tuvo una completa resolución de su diabetes, lo cual se mantuvo durante dos años de seguimiento; los logros fueron mayores con cirugías de by pass gástrico que con restricción de la capacidad gástrica.

Adicionalmente existen evidencias que mediante la cirugía de by pass gástrico hay una reducción de la glucemia independiente y aditiva a sus efectos sobre el peso corporal.

Este tipo de cirugía es costosa y no carente de riesgos; a largo plazo se pueden presentar deficiencias de vitaminas y minerales, osteoporosis y raramente hipoglucemia. Estos riesgos pueden minimizarse por medio de un seguimiento y control a largo plazo por parte de un equipo interdisciplinario.

En cuanto a la cirugía metabólica, podría indicarse en pacientes con DM con IMC entre 30 y 34,9 y mal control de la enfermedad, después de haber implementado los mejores tratamientos farmacológicos disponibles, combinando drogas antidiabéticas orales e inyectables (ADs) e insulina<sup>141</sup>.

## ALGORITMO DE TRATAMIENTO PARA LA DMT2

**- Tiempos recomendados para generar ajustes en el tratamiento.** Las guías de tratamiento de la DMT2 elaboradas por distintas instituciones muestran discrepancias acerca de cuándo y cómo iniciar o ajustar la terapéutica medicamentosa<sup>142,143</sup>; otro punto de discusión es el tiempo que se debería esperar cuando no se logran los objetivos de control para asociar otros fármacos intensificando el tratamiento.

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 medicación deberá estar dentro de los tres a seis meses con el fin de alcanzar las metas que se hayan propuesto para la HbA1c.

Los consensos de la ADA (American Diabetes Association) y de la EASD (European Association for Study of Diabetes) han establecido un algoritmo para el manejo de la glucemia en pacientes con DMT2 teniendo en cuenta las características de las intervenciones individuales, sus sinergias, sus costos y las particularidades propias de cada paciente<sup>144</sup>.

El objetivo del tratamiento será lograr y mantener la glucemia en niveles lo más cerca posible del rango de tolerancia normal a la glucosa, siempre que las condiciones clínicas del paciente lo justifiquen **(E)**<sup>140</sup>.

La acción máxima de la metformina se observa a los dos meses de su prescripción, por lo que su titulación debe hacerse cada dos meses; si no se logra el objetivo metabólico se debe agregar un segundo fármaco **(A)**<sup>140,145</sup>.

Se debe considerar una incorporación más rápida o temprana de otros agentes, incluyendo la insulina, en pacientes que persisten con hiperglucemias sintomáticas.

Las guías de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD)<sup>127</sup> recomiendan iniciar el tratamiento con fármacos en toda persona con DMT2 que no haya logrado alcanzar las metas de control glucémico después de un período de tres a seis meses con cambios terapéuticos en el estilo de vida (CEV); pero si no se observa una reducción gradual de las glucemias que permita predecir que la persona alcanzará 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 nivel de descontrol permita anticipar que los CEV no alcanzarán para reducir gradualmente las glucemias ni para alcanzar las metas en ese período.

El ajuste de la dosis de los fármacos para la DMT2 deberá hacerse en forma temprana si no se alcanza la meta de control metabólico acordada (ver más adelante).

La progresión desde la monoterapia a terapia combinada deberá 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 tres a seis meses. La combinación es en general más eficaz y tiene menor riesgo de efectos secundarios que el tratamiento con dosis máximas del medicamento inicial, especialmente si son fármacos elegidos por poseer efectos complementarios con fundamentos fisiopatológicos.

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 un período de tres a seis meses, considerando que la combinación de fármacos producirá mayor eficacia o bien que la administración de menores dosis de cada uno mejorará la tolerabilidad o aumentará la seguridad. Algunas guías plantean aún en estas situaciones la terapéutica secuencial<sup>140</sup>.

Según las recomendaciones de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la salud (GDPS 2014, <http://www.redgdps.org/>), los objetivos terapéuticos deberán orientarse a un abordaje global e integral para la disminución del riesgo cardiovascular, de las complicaciones agudas y crónicas, y para mejorar la calidad de vida.

Debido al progresivo deterioro en el control de los pacientes con DM, la mayoría requiere terapias combinadas de fármacos para mantener los objetivos glucémicos en el largo plazo: a los nueve años el 75% requiere tratamiento combinado para lograr una HbA1c <7%. Las terapias de combinación tienen un efecto aditivo y reducen la HbA1c más que la monoterapia; asimismo se deberá recurrir a la combinación cuando la monoterapia no sea suficiente para alcanzar los objetivos terapéuticos<sup>64,77,146,147</sup>.

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

1. De tres a seis meses, hasta alcanzar el objetivo de HbA1c y luego al menos cada seis meses.

2. En cualquier momento, cuando no se logran los objetivos glucémicos o ante la presencia de efectos colaterales, como hipoglucemias frecuentes y/o severas.

**- Elección de la monoterapia inicial.** Se recomienda la metformina como el fármaco de elección de primera línea para el tratamiento de personas con DMT2, tanto en aquellas con sobrepeso u obesidad<sup>1752</sup> como con peso normal pero control glucémico inadecuado<sup>140,141,11,12,148</sup>.

El tratamiento inicial con metformina se justifi-

ca por la baja tasa de eventos adversos observados con esta droga, especialmente baja respecto de la incidencia de hipoglucemias, su efecto neutro en el peso corporal, la amplia disponibilidad y su perfil de seguridad cardiovascular.

Se deberá seleccionar otro fármaco alternativo en casos de falta de tolerabilidad o 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 hombres.

4. FG menor a 60 ml/minuto: según las guías NICE, en pacientes que ya tomaban metformina se puede mantener igual dosis con FG entre 45 y 59 ml/min, reduciendo al 50% en pacientes con FG entre 30-44 ml/min. Cuando se decide iniciar metformina en pacientes con FG entre 30-59 ml/min, se sugiere administrar dosis medias o bajas<sup>149</sup>.

5. Insuficiencia hepática.

6. Acidosis metabólica.

7. Condiciones clínicas asociadas con hipoxemia como insuficiencia cardíaca descompensada, EPOC, etc.

8. Deshidratación.

9. Alcoholismo. Adelgazamiento, con IMC <20 Kg/m<sup>2</sup>.

**- Combinación de metformina con otros fármacos.** Numerosos estudios controlados aleatorizados, metaanálisis, revisiones y consensos de diversas organizaciones avalan la eficacia de la combinación de metformina con SUs, acarboza, TZDs, meglitinidas, iDPP-4, aGLP-1, iSGLT-2 e insulina<sup>35,50,150</sup>. 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 recibirá y otros factores como costo y facilidad para la dosificación.

Las precauciones y contraindicaciones para la asociación de fármacos con metformina son las mismas que para cada uno de ellos por separado, por ejemplo:

1. El agregado de SUs y meglitinidas puede favorecer la aparición de hipoglucemias.

2. El agregado de acarboza puede potenciar los efectos adversos gastrointestinales y/o reducir aún más la absorción de la vitamina B12.

3. El agregado de TZDs puede inducir incremento de peso y retención hídrica.

4. En el caso de aGLP-1 puede aparecer intolerancia gastrointestinal.

5. Los iSGLT-2 aumentan la incidencia de infecciones genitales y se ha comunicado la presentación de casos de cetoacidosis diabética<sup>151</sup>.

6. Sumada a estos dos últimos, la asociación de SUs aumenta la incidencia de hipoglucemias<sup>140,141</sup>.

La Sociedad Argentina de Diabetes recomienda: no excluir primariamente ningún fármaco para su posible asociación con metformina; la elección se realizará de acuerdo a las características del paciente. La secuencia respecto de la combinación de fármacos deberá definirse especialmente por el riesgo de hipoglucemia, el impacto sobre el peso, la fragilidad del paciente, las comorbilidades y disponibilidad o accesibilidad al fármaco.

La Sociedad Argentina de Diabetes destaca que:

1. Debido al deterioro progresivo del control de la DM, en la mayoría de los pacientes cuando no se alcanzan los objetivos glucémicos se hace necesario combinar dos o tres fármacos.

2. Se podrá utilizar cualquier fármaco autorizado 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 (medida por su efecto sobre la HbA1c y la glucemia), los efectos cardiovasculares y la relación costo-efectividad.

Para la elección de una terapia combinada de inicio, se tendrá en cuenta el control metabólico inicial del paciente, la presencia clínica de descompensación, la expectativa de vida y las comorbilidades.

Se podrá utilizar una combinación de tres fármacos en aquellos pacientes en quienes no se han

alcanzado los objetivos de HbA1c con el uso de dos fármacos. Se ha comprobado que la terapia triple permite acceder a objetivos glucémicos adecuados cuando no se consiguen con la terapia doble.

**- Para elegir la mejor combinación de fármacos**

1. Se debe desestimar la asociación de drogas con similares mecanismos de acción.

2. Se debe evitar combinar fármacos cuando no representen un aumento significativo de la eficacia y/o exista una riesgosa potenciación de sus efectos secundarios.

3. En pacientes sin insulina se puede adicionar un tercer fármaco con diferente mecanismo de acción si no se alcanza el objetivo con el segundo fármaco.

4. En pacientes con insulina se debe intensificar la insulinización hasta alcanzar las metas de HbA1c.

La Tabla 4 presenta los objetivos glucémicos que la SAD considera aplicables acorde al grado funcional del paciente según los criterios tanto para A1c como para glucemia en ayunas y postprandial<sup>1152,153,154</sup>.

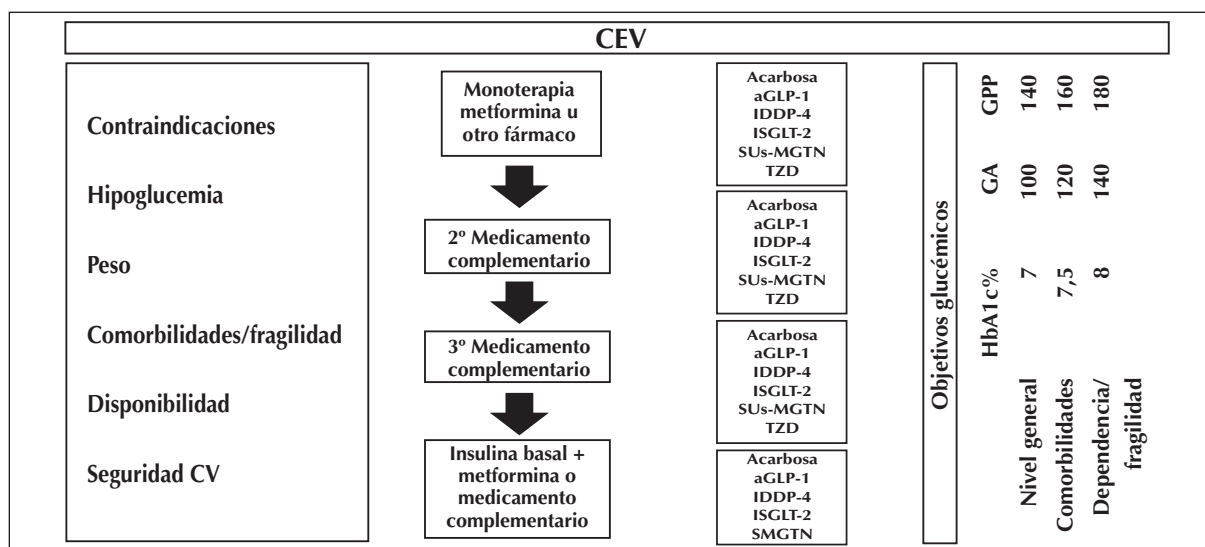
|                        | HbA1c | GA   | GPP  |
|------------------------|-------|------|------|
| Nivel general          | <7%   | <100 | <140 |
| Comorbilidades         | <7,5% | <120 | <160 |
| Dependencia/fragilidad | <8%   | <140 | <180 |

**Tabla 4:** Objetivos glucémicos.

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

**Algoritmos propuestos**

A continuación se describen dos propuestas para orientar la toma de decisiones respecto del tratamiento de la DMT2:



**Gráfico 2:** Algoritmo 1.



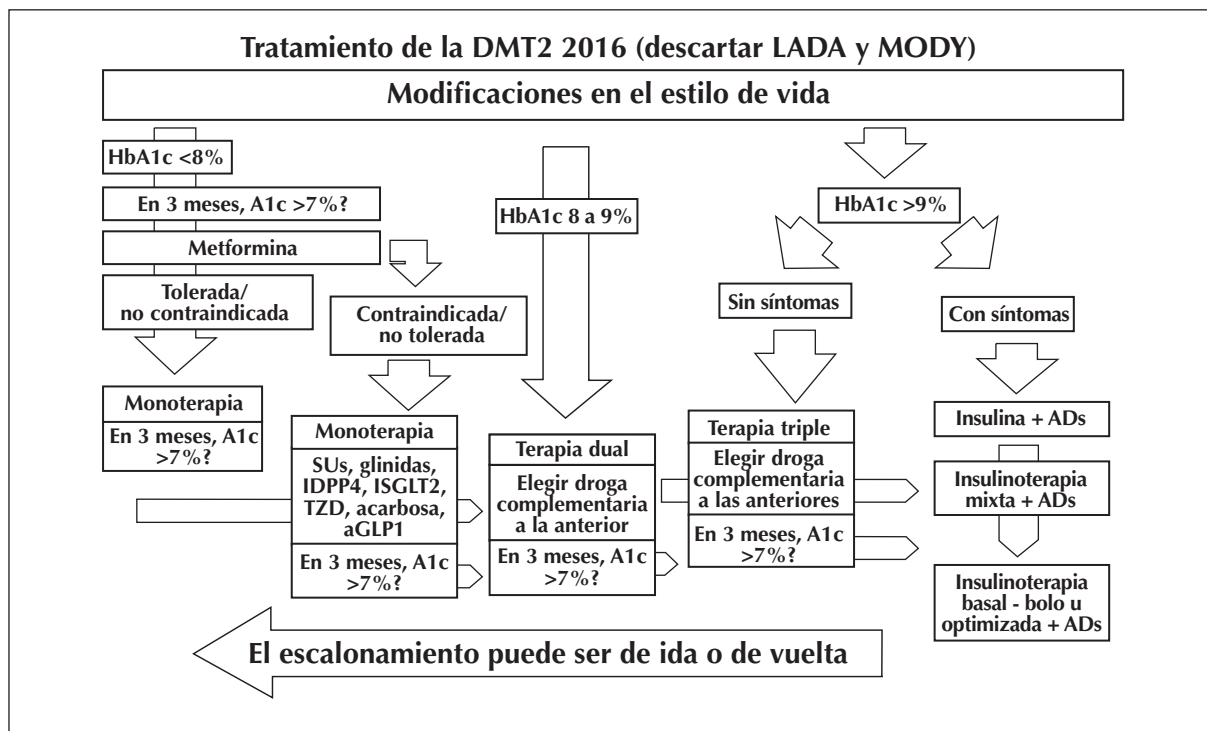


Gráfico 3: Algoritmo 2.

| Droga         | Costo | Riesgo de hipoglucemia | Efecto en el peso | Descenso % HbA1c |
|---------------|-------|------------------------|-------------------|------------------|
| Sulfonilureas | B-M   | Alto                   | Aumenta           | 0,9-2,5          |
| Metformina    | B     | Bajo                   | Neutro            | 1,5-2            |
| TZD           | M     | Bajo                   | Aumenta           | 0,5-1,5          |
| iDPP-4        | A     | Bajo                   | Neutro            | 0,5-0,8          |
| iSGLT-2       | A     | Bajo                   | Disminuye         | 0,5-1,0          |
| aGLP-1        | MA    | Bajo                   | Disminuye         | 0,5-1,0          |

B = bajo / M = medio / A = alto / MA = muy alto.

Tabla 5: Tabla comparativa respecto de los aspectos más relevantes, de las drogas de uso más frecuente en nuestro medio durante su uso clínico.

Confiamos que este trabajo contribuirá a optimizar el tratamiento de las personas con DMT2 en nuestro medio.

### BIBLIOGRAFÍA

- Aschner P, Aguilar Salinas C, Aguirre L, et al. Diabetes in South and Central America: An update. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103 (2): 238-243.
- Han Cho N, Colagiuri S, Distiller L, Dong B, Dunning T, Gadsby R, Goel A, Munshi M, Sinclair A, Sinay I. IDF Global guideline for managing older people with type 2 diabetes. International Diabetes Federation: Brussels, Belgium; 2013.
- IDF Diabetes Atlas, 6<sup>th</sup> Ed., International Diabetes Federation: Brussels, Belgium; 2013.
- Guariguata L, Whiting DR, Hambleton J, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2014; 2:137-149.

- 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).
- Sereday M, González C, Giorgini D, De Loredo 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.
- Primera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Primera Edición. Buenos Aires, Ministerio de Salud de la Nación, 2006. Disponible en: <http://estadistica.cba.gov.ar/LinkClick.aspx?fileticket=dSgrqG0E0iY%3D&tabid=390&language=es-AR>.
- Segunda Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Primera Edición. Buenos Aires, Ministerio de Salud de la Nación, 2011. Disponible en: [http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000570cnt-2014-10\\_encuesta-nacional-factores-riesgo-2011\\_informe-final.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000570cnt-2014-10_encuesta-nacional-factores-riesgo-2011_informe-final.pdf)
- Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para Enfermedades No Transmisibles. Primera Edición. Buenos Aires, Ministerio de Salud de la Nación, Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, 2015. Disponible en: [http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000544cnt-2015\\_09\\_04\\_encuesta\\_nacional\\_factores\\_riesgo.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000544cnt-2015_09_04_encuesta_nacional_factores_riesgo.pdf)
- 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.
- 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.
- The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369:145-154.



13. Standards of Medical Care in Diabetes 2015. *Diabetes Care* 2015; 38:S1-S93.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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. Disponible en: <http://www.solesdebuenosaires.org.ar/Guias/MS-695-09%20Guia%20Diabetes.pdf>.
18. 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-209 S.
19. 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, Pub 3, CD004097,10:1002/1465-1858.
20. 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.
21. Abbott WG, Boyce VL, Grundy SM, Howard BV. Effects of replacing saturated fat with complex carbohydrate in diets of subjects with NIDDM *Diabetes Care*, 1989. 12: 102-107.
22. 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.
23. 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.
24. Riccardi G, Rivellese A, Pacioni D, Genovese S, Mastranzo P. Separate influence of dietary carbohydrate and fibre on the metabolic control in diabetes. *Diabetologia* 1984, 26: 116-121.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Ekinci EI, Clarke S, Thomas MC, Moran JL, Cheong K, Macisaac RJ, Jerums G. Dietary salt intake and mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011, 34: 703-709.
29. Garg A. High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1998; 67 (Suppl 1): 577-582.
30. 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.
31. 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.
32. Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, Kathryn L, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, Williams T, William M, Gracely EJ, Stern L. A low carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med* 2003, 348: 2074-2081.
33. Tsihlias EB, Gibbs AL, McBurney MI, Wolever TM. Comparison of high and lowglycemicindex breakfast cereals with monounsaturated fat in the long-term dietary management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*, 2000. 72: 439-449.
34. Farmer A, Montori V, Dinneen S, Clar C. Fish oil in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001: CD003205.
35. Canadian Diabetes Association. Clinical Practice Guidelines 2008, 1-201. Disponible en: <http://www.diabetes.ca/for-professionals/resources/2008-cpg>.
36. Gill JM, Cooper AR. Physical activity and prevention of type 2 diabetes mellitus. *Sports Med*. 2008; 38: 807-814.
37. 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* 004; 80308-80316.
38. Miller WC, Kocaja 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.
39. Lee IM, Djoussé L, Sesso HD, Wang L, Buring JE. Physical activity and weight gain prevention. *JAMA*. 2010; 303: 1173-1179.
40. 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.
41. 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: S 137-42.
42. 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.
43. No authors listed, Diabetes Prevention Program Group. *Diabetes Care* 1999; 23:623-634.
44. 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.
45. Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 3: CD002968.
46. 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.
47. Kelley DE, Goodpaster BH. Effects of exercise on glucose homeostasis in type 2 diabetes mellitus. *Med Sci Sports Exerc*. 2001; 33 (6 Suppl): S 495-501.
48. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a metaanalysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2002; 136: 493-503.
49. Ekelund U, Ward HA, Norat T, Luan J, May E, Weiderpass E, Sharp SS, et al. Physical activity and all-cause mortality across levels of overall and abdominal adiposity in European men and women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study (EPIC). *Am J Clin Nutr* 2015 doi: 10.3945/ajcn.114.100065.

50. 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.
51. Foretz M, Guigas B, Bertrand L, Pollak M, Viollet B. Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell Metab.* 2014; 20 (6): 953-66.
52. Bailey C, Turner R. Metformin, review article. *New Engl J Med* 1996, 334: 574-579.
53. Bloomgarden Z. Approaches to treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2008; 31: 1697-1703.
54. Cusi K, De Fronzo R. Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabetes Rev* 1998, 6: 89131.
55. De Fronzo R, et al. Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med* 1995, 333: 541-549.
56. Kothny W, Foley J, Kozlovski P, Shao Q, Gallwitz B, Lukashevich V. Improved glycaemic control with vildagliptin added to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, obesity and metabolism* 2013, 15: 252-257.
57. Brackett C. Clarifying metformin's role and risks in liver dysfunction. *Pharm D J Am Pharm Assoc* 2010; 50: 407-410.
58. 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.
59. Hundal R, Inzucchi SE. Metformin: new concepts, new uses. *Drugs* 2003,63: 1879-1894.
60. Iki-Jarvinen H. Metformin prevents weight gain by reducing dietary intake during insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 1999, Suppl 1: 53-54.
61. Johanssen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM, meta-analysis. *Diabetes Care* 1999, 22: 33-37.
62. Chiquette E, Ramirez G, DeFronzo R. A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 2097-2104.
63. 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.
64. 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.
65. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland EJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes: a randomized trial of pioglitazone: the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macro Vascular Events). *Lancet* 2005, 366: 1279-1289.
66. Nissen S, Wolski N. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457-2471.
67. Home P, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, et al. RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes. A multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet.* 2009 20; 373: 2125-2135.
68. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, et al. 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.
69. 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.
70. Completion of the Post-Marketing Commitment to Submit Data to the FDA. First Word Pharma, 28, August 2014. Disponible en: <http://www.firstwordpharma.com/node/1232261#axzz3BIGF2Jfp>.
71. Scherthaner G, Currie CJ, Scherthaner GH. Do we still need pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes? *Diabetes Care* 2013; 36: 155-161.
72. 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.
73. 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.
74. Saad MF, Kahn SE, Nelson RG, Pettitt DJ, Knowler WC, Schwartz MW, et al. Disproportionately elevated proinsulin in Pima Indians with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990, 70: 1247-1253.
75. 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.
76. Schopman JE, Simon AC, Hoefnagel SJ, Hoekstra JB, Scholten RJ, Holleman F. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014; 30 (1): 11-22.
77. Simpson SH, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Eurich DT, Johnson JA. Dose response relation between sulfonylureas drugs and mortality in type 2 diabetes. *CMAJ* 2006: 169-174.
78. Rosenstock J, Hassman DR, Madder RD, Brazinsky S, Farrell J, Khutoryansky N, Hale P. Repaglinide versus nateglinide monotherapy: a randomized, multicenter study. *Diabetes Care* 2004, 27: 1265-1270.
79. Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L, Purkayastha D, Baron MA. PRE-SERVE-beta: two year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care* 2005, 28: 2093-2099.
80. Nathan D. Finding new treatments for diabetes: How many, how fast, how good. *N Engl J Med:* 2007, 356: 5: 437-440.
81. Ruiz M, Matrone A, Alvarinas J, Burlando G, Tesone P, Jorge A. Estudio multicéntrico para determinar eficacia y tolerancia de acarbose en pacientes con diabetes no insulino dependiente. *Prensa Med Arg.* 1996; 83: 392-398.
82. Chiasson JL, Gomis R, Hanefeld M, Josse RG, Karasik A, Lakso M, and The STOP-NIDDM Trial Research Group. The STOP-NIDDM Trial: An international study on the efficacy of an  $\alpha$ -glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data. *Diabetes Care,* 1998, 21: 1720-1725.
83. 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 Opin* 2008, 24: 275-286.
84. Van del Koppel S, Choe E, Sweet B. Managed care perspective on three new agents for type 2 diabetes. *J Manag Care Pharm* 2008,14: 363-380.

85. Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, Li Calzi S, Khoury N, Nousemeh 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.
86. Prospecto: Información para el usuario. Victoza 6 mg/ml solución inyectable en pluma precargada. Fecha de la última revisión: 03/2015.
87. 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 Opin* 2009, 25: 1019-1027.
88. Zinman B, Gerich J, Buse J, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 2009, 32: 1224-1230.
89. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 2247-2257, 2015.
90. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. For the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. June 13, 2016 DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).
91. Girard J. The incretins from the concept to their use in the treatment of type 2 diabetes. Part A: Incretins. *Diabetes Metab* 2008; 34: 550-559.
92. Hvidberg A, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 (proglucagon 78-107 amide) on hepatic glucose production in healthy man. *Metabolism* 1994; 43: 104-108.
93. Nauk M. Effects of subcutaneous glucagon-like peptide 1 (GLP-1 – 7-36 amide) in patients with NIDDM. *Diabetologia* 1996; 29: 1546-52.
94. Herman GA, et al. Effect of a single oral dose of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase.4 inhibitor, on incretin and plasma glucose levels after an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91: 4612-4619.
95. Arechavaleta R. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 160-168.
96. Scheen AJ, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26: 540.
97. Valensi P, et al. Treatment maintenance duration of dual therapy with metformin and sitagliptin in type 2 diabetes. The ODYSSEE observational Study. *Diabetes Metab* 2015; 41: 231-238.
98. Herman W, Johnson J, et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: a 54-week study. *Curr Med Opin* 2009; 25: 569-583.
99. Herman W, et al. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10246 patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord* 2010; 22: 10-17.
100. Richter B, Bandeira-Echtler E, et al. Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Data base Syst*, 2008. Rev 2: CD006739.
101. Egan A, Blind E, et al. Pancreatic safety of incretin-based FDA and EMA assessment. *N Eng J Med* 2014; 27: 370-379.
102. SAVOR-TIMI 53. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Eng J Med* 2013; 3: 1317-1326.
103. TECOS Study group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (TECOS). *N Engl J Med* 2015, 373 (3): 232-242.
104. Kishimoto M. Tenueligliptin: a DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013; 6: 187-195.
105. Bailey T. Options for combination therapy in type 2 diabetes: comparison of the ADA-EASD position statement and AACE-AACE algorithm. *Am J Med* 2013;126: S10-20.
106. Vivian EM. Dapagliflozin: a new sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor for treatment of type 2 diabetes. *Am J Health-Syst Pharm*. 2015; 72: 361-372.
107. Skrtic M, Cherney DZI. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition and the potential for renal protection in diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015; 24: 96-103.
108. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Med*. 2013; 11-43.
109. Abdul-Ghani M. Where does combination therapy with an SGLT2 inhibitor plus a DPP-4 inhibitor fit in the management of type 2 diabetes? *Diabetes Care* 2015; 38: 373-375.
110. Rosenstock J, Hansen L, Zee P, et al. Dual add-on therapy in type 2 diabetes poorly controlled with metformin monotherapy: a randomized double-blind trial of saxagliptin plus dapagliflozin addition versus single addition of saxagliptin or dapagliflozin to metformin. *Diabetes Care* 2015;38: 376-383.
111. Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, et al. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over two years. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16: 124-136.
112. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo controlled, Phase 3 trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 2217-24.
113. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, et al. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int* 2014; 85: 962-71.
114. Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1020-31.
115. Majewski C, Bakris GL. Blood pressure reduction: an added benefit of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 429-430.
116. Foote C, Perkovic V, Neal B. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes. *Diab Vasc Dis Res* 2012; 9: 117-123.
117. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diabetes & Vascular Disease Research* 2015; 12: 90-100.
118. Zinman B, Wanner D, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. For the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *NEJM* DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
119. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2014; 124: 499-508.
120. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, et al. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications* 2013; 27: 473-478.
121. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, et al. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications* 2013; 27: 479-484.
122. Geerlings S, Fonseca V, Castro-Diaz D, et al. Genital and urinary tract infections in diabetes: impact of pharmacologically-induced glucosuria. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103: 373-381.



123. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA* 2014; 311(1):74-86.
124. NIH, Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU. MedlinePlus. Información de salud para usted. Disponible en: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a601244-es.html>
125. Cavaliere H, Florianol, Medeiros-Neto G. Gastrointestinal side effects of orlistat maybe prevented by concomitant prescription of natural fibers (psyllium mucilloid). *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25(7):1095-1099.
126. U.S. Food and Drug Administration, Questions and answers: orlistat and severe liver injury. Disponible en: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugssafetyinformationforpatientsandproviders/ucm213040.htm>
127. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Revista de la ALAD*, 2006, 14: 129-134.
128. 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.
129. Fritsche A, Haring H. At last, a weight neutral insulin? *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28 (Suppl 2): S 41-46.
130. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007, Issue 2 Art. N° CD005613. DOI: 10.1002/14651858.CD005613.pub3.
131. Chris G, Cameron MS, Heather A, Bennett B. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus, *CMAJ* 2009; 180 (4): 400-407.
132. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, Duran Garcia S, Brøndsted L, Jovanovic L, et al. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 2012-2017.
133. Mathiesen ER. Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy. A randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diabetes Care* 2007; 30: 771-776.
134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. Philis-Tsimikas A, Brod M, Niemeier M, Ocampo Francisco AM, Rothman J. Insulin degludec once-daily in type 2 diabetes: simple or step-wise titration (BEGIN: once simple use). *Adv Ther* 2013; 30: 607-22.
139. 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.
140. Schauer P, Bhatt DL, Kirwan JF, Wolski K, Kashyap SR. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes-3-year outcomes. *N Engl J Med* 2014; 370:2002-2013.
141. Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Sociedad Argentina de Nutrición (SAN), Sociedad Argentina de Cirugía de la Obesidad (SACO). Consenso Argentino de Cirugía Metabólica. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes*, Vol. 49, N° 3, 2015: 95-110.
142. Clinical practice guidelines for treatment of diabetes mellitus. Expert Committee of the Canadian Diabetes Advisory Board. *CMAJ*. 1992; 147: 697-712.
143. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes, 2008, 1-43 [http://care.diabetesjournals.org/content/31/Supplement\\_1/S12.full](http://care.diabetesjournals.org/content/31/Supplement_1/S12.full)
144. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient centered approach update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 140-149.
145. AACE/ACE Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology- Clinical Practice Guidelines for Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan 2015. *Endocrine Practice*, Vol. 21 (suppl 1).
146. Rosenstock J, Hassman DR, Maddar RD, Brazinsky S, Farrell J, Khutoryansky N, Hale PM. Repaglinide versus nateglinide monotherapy: a randomized, multicenter study. *Diabetes Care* 2004, 27: 1265-1270.
147. 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.
148. Hundal R, Inzucchi SE. Metformin: new concepts, new uses. *Drugs* 2003, 63: 1879-1894.
149. Nice guidelines (NG28), type 2 diabetes in adults: management, 2015. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/chapter/1-Recommendations>.
150. Johanssen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Meta-analysis. *Diabetes Care* 1999, 22: 33-37.
151. FDA Drug Safety Communication: FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood, 2015. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm446845.htm> /European Medicines Agency confirms recommendations to minimise ketoacidosis risk with SGLT2 inhibitors for diabetes, 2015. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/SGLT2\\_inhibitors/human\\_referral\\_prac\\_000052.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/SGLT2_inhibitors/human_referral_prac_000052.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f).
152. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2016. *Diabetes Care* 2016;39 (Suppl. 1):S1-S109.
153. Sociedad Argentina de Diabetes. Guía del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 año 2010; [www.diabetes.org.ar/wp-content/uploads/2015/02/2010\\_10\\_SAD\\_Guia\\_del\\_Tratamiento\\_de\\_la\\_DM2.pdf](http://www.diabetes.org.ar/wp-content/uploads/2015/02/2010_10_SAD_Guia_del_Tratamiento_de_la_DM2.pdf).
154. International Diabetes Federation. Managing Older People With Type 2 Diabetes. Global Guideline 2013; [www.idf.org/sites/default/files/IDF-Guideline-for-older-people-T2D.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/IDF-Guideline-for-older-people-T2D.pdf).