



Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), julio-agosto 2024,
Volumen 8, Número 4.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i4

**TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO INTENSIVO DE
LA GLUCEMIA CON SULFONILUREAS E INSULINA
EN COMPARACIÓN CON EL TRATAMIENTO
CONVENCIONAL E INCREMENTO DE RIESGOS DE
COMPLICACIONES EN PACIENTES CON DIABETES
TIPO 2**

**INTENSIVE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF
GLYCEMIA WITH SULFONYLUREAS AND INSULIN
COMPARED TO CONVENTIONAL TREATMENT AND
INCREASED RISK OF COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH
TYPE 2 DIABETES**

Dr. C. Juan Carlos Lema Balla, PhD. ESP. MSC.
Hospital Fibuspam, Ecuador

Dr. M. Gustavo Patricio Valdivieso Caraguay. MD. ESP.
Neurosur-Ec, Ecuador

Mgs. Marlon Patricio Cazorla Martínez. ESP.
Hospital Santa Cecilia , Ecuador

Dr. M. Edwin Rubén Pilalumbo Choloquina. MD. ESP.
Clínicas y Hospitales de la Red de Especialidades Médicas Provida , Ecuador

Dr. C. José Roberto Lema Balla, PhD. ESP. MSC.
Hospital Fibuspam, Ecuador

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i4.13132

Tratamiento Farmacológico Intensivo de la Glucemia con Sulfonilureas e Insulina en Comparación con el Tratamiento Convencional e Incremento de Riesgos de Complicaciones en Pacientes con Diabetes Tipo 2

Dr. C. Juan Carlos Lema Balla, PhD. ESP.
MSC.¹

cirplasio2021@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-2573-7426>

Hospital Fibuspam
Riobamba, Ecuador

Dr. M. Gustavo Patricio Valdivieso Caraguay.
MD. ESP.

guspavalca87@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-3614-9133>

Neurosur-Ec
Loja, Ecuador

Mgs. Marlon Patricio Cazorla Martínez. ESP.

marloncazorla2023@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0009-9741-0682>

Hospital Santa Cecilia
Latacunga, Ecuador

Dr. M. Edwin Rubén Pilalumbo Choloquina.
MD. ESP.

neuropilalumbo@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-9316-2943>

Clínicas y Hospitales de la Red de
Especialidades Médicas Provida, Latacunga,
Ecuador.
Latacunga, Ecuador

Dr. C. José Roberto Lema Balla, PhD. ESP.
MSC.

jose.lema@hgl.mspz3.gob.ec

<https://orcid.org/0000-0002-1401-7503>

Hospital Fibuspam
Riobamba, Ecuador.

RESUMEN

La diabetes tipo 2 (DM2) es una enfermedad hiperglucémica crónica causada por más de dos cambios patogénicos: la resistencia a la acción periférica de la insulina (RI) y la insuficiencia pancreática. La RI generalmente se inicia y mantiene durante el curso de la enfermedad y puede mejorar con cambios en el estilo de vida y ciertos medicamentos. La insuficiencia pancreática requiere intervenciones médicas más intensivas y fármacos que requieren dosis más altas, tratamientos combinados y combinaciones de insulina. El tratamiento debe ser individualizado, aunque las recomendaciones de las guías de práctica clínica (GPC) suelen sugerir decisiones más o menos cerradas. En esta investigación nos proponemos un análisis comparativo de dos formulaciones de tratamiento y la comparación entre ellas. Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura para determinar el número de directrices existentes. Una búsqueda amplia. La información se limitó a guías de práctica clínica relacionadas con los tratamientos, con el siguiente mecanismo: “Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y tratamiento farmacológico”. De igual forma se han incluido las guías de Canadá, Reino Unido, el Consenso de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), las guías europeas y las guías españolas; todos fueron revisados intencionalmente.

Palabras Claves: diabetes mellitus tipo 2, sulfonilureas e insulina, tratamientos convencionales

¹ Autor principal

Correspondencia: cirplasio2021@gmail.com

Intensive Pharmacological Treatment of Glycemia with Sulfonylureas and Insulin Compared to Conventional Treatment and Increased Risk of Complications in Patients with Type 2 Diabetes

ABSTRACT

Type 2 diabetes (T2DM) is a chronic hyperglycemic disease caused by more than two pathogenic changes: resistance to the peripheral action of insulin (IR) and pancreatic insufficiency. IR usually begins and is maintained over the course of the disease and may improve with lifestyle changes and certain medications. Pancreatic insufficiency requires more intensive medical interventions and drugs that require higher doses, combination treatments and insulin combinations. Treatment must be individualized, although the recommendations of clinical practice guidelines (CPG) usually suggest more or less closed decisions. In this research we propose a comparative analysis of two treatment formulations and the comparison between them. A systematic search of the literature was conducted to determine the number of existing guidelines. A broad search. The information was limited to clinical practice guidelines related to treatments, with the following mechanism: "Type 2 diabetes mellitus (DM2) and pharmacological treatment." Likewise, the guidelines from Canada, the United Kingdom, the Consensus of the Latin American Diabetes Association (ALAD), the European guidelines and the Spanish guidelines have been included; all were intentionally reviewed.

Keywords: diabetes mellitus type 2, sulfonylureas and insulin, conventional treatments



INTRODUCCIÓN

La diabetes tipo 2 (DM2) es una enfermedad hiperglucémica crónica causada por más de dos cambios patogénicos: la resistencia a la acción periférica de la insulina (RI) y la insuficiencia pancreática. La RI generalmente se inicia y mantiene durante el curso de la enfermedad y puede mejorar con cambios en el estilo de vida y ciertos medicamentos. La insuficiencia pancreática requiere intervenciones médicas más intensivas y fármacos que requieren dosis más altas, tratamientos combinados y combinaciones de insulina. El enfoque terapéutico de la hiperglucemia en la DM2 no se ajusta a directrices consistentes basadas en evidencia. El tratamiento debe ser individualizado, aunque las recomendaciones de las guías de práctica clínica (GPC) suelen sugerir decisiones más o menos cerradas.

El objetivo final es intentar reducir las complicaciones microvasculares y macrovasculares, así como la mortalidad prematura, lo que requiere un abordaje integral del conjunto de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, dislipidemia, tabaquismo y control glucémico). La elección de un fármaco oral específico (o una combinación) se basa en el mecanismo de acción fisiopatológico, las recomendaciones generales de la GPC, revisiones sistemáticas y el análisis de datos de ensayos clínicos y estudios observacionales, aunque cabe señalar que en algunos En algunas situaciones es particularmente difícil recomendar el uso de una determinada clase de agentes orales sobre otra, dada la falta de evidencia de ensayos clínicos controlados aleatorios que comparen directamente las diferentes clases de medicamentos. En general, los aspectos a considerar son: a) potencia o eficacia en la disminución de la hemoglobina glucosilada (HbA1c); b) seguridad, especialmente el riesgo de hipoglucemia; c) fisiopatología de la diabetes, evaluando el predominio de la resistencia a la insulina versus la deficiencia de insulina; d) grado de control previo; e) complicaciones o patologías asociadas del paciente; f) efectos secundarios y tolerancia; g) influencia sobre el peso; h) impacto preferencial sobre la glucemia basal o posprandial; i) costo, y j) preservación de las células beta. (Menéndez, S. A. (2010)

En la mayoría de las personas con diabetes tipo 2 (DM2) el objetivo del tratamiento no es solo evitar síntomas, sino prevenir la aparición de complicaciones a medio/largo plazo, por lo que el paciente puede no percibir los beneficios del tratamiento, salvo la reducción de peso (en los fármacos que la producen) o la consecución de los objetivos de control. (Saheb Kashaf M, McGill ET, Berger ZD. 2017)



La diabetes tipo 2 no tiene una aparición repentina y los pacientes pueden sufrir hiperglucemia asintomática durante años antes de ser diagnosticados. Por este motivo y debido a la dificultad de mantener los cambios en el estilo de vida, a la mayoría de los pacientes se recomienda la prescripción conjunta, desde el diagnóstico, del tratamiento farmacológico acompañado de cambios en el estilo de vida. Sin embargo, dado que el paciente puede estar muy atento a las recomendaciones de dieta y ejercicio y que los niveles de HbA1c no son demasiado elevados ($< 8\%$), se puede evaluar la eficacia del tratamiento inicial exclusivamente no farmacológico para 3. 6 meses.

En esta investigación nos proponemos un análisis comparativo de dos formulaciones de tratamiento y la comparación entre ellas.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura para determinar el número de directrices existentes. Una búsqueda amplia. La información se limitó a guías de práctica clínica relacionadas con los tratamientos, con el siguiente mecanismo: “Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y tratamiento farmacológico”.

De igual forma se han incluido las guías de Canadá, Reino Unido, el Consenso de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), las guías europeas y las guías españolas; todos fueron revisados intencionalmente.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El tratamiento de la diabetes mellitus II es variable y depende esencialmente del grado de insuficiencia de insulina endógena. La deficiencia absoluta de insulina no suele ser lo suficientemente grave como para alterar las necesidades de insulina basal (excepto en la diabetes secundaria a enfermedad pancreática grave o pancreatectomía casi total); Por tanto, estos pacientes muestran resistencia a la cetoacidosis, excepto cuando se añade un estrés muy intenso. La glucemia en ayunas representa un indicador aproximado del grado de insuficiencia de insulina. Los pacientes con diabetes mellitus II y otros tipos son más vulnerables a complicaciones crónicas relacionadas con la duración y gravedad de la hiperglucemia. El tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus II está determinado por el nivel de hemoglobina glucosilada. Siempre debe ir acompañado de cambios en el estilo de vida, principalmente medidas dietéticas y ejercicios físicos. (Dennis L. Kasper, Eugene Braunwald).



Además, se debe individualizar según las características de los pacientes y establecer los objetivos de control glucémico. Al seleccionar los medicamentos, se recomienda seguir un enfoque centrado en el paciente, teniendo en cuenta la efectividad, el costo, los efectos adversos, los efectos sobre el peso, las comorbilidades, el riesgo de hipoglucemia y las preferencias del paciente. (Sacyl. 2010). La obesidad es el factor de riesgo más fuerte para el desarrollo de diabetes mellitus II (RR = 2,9). También se ha comprobado que la mayor duración de la obesidad y el momento de su aparición (en la edad adulta) afectan la probabilidad de desarrollar diabetes mellitus II. La asociación de obesidad abdominal, hipertensión, tolerancia reducida a la glucosa y dislipidemia (aumento de VLDL, disminución de HDL) conduce a un aumento del riesgo cardiovascular y constituye lo que se denomina síndrome plurimetabólico. Probablemente el origen de este síndrome sea la presencia de resistencia a la insulina en el tejido adiposo, hígado y músculos. (Marín L, Márquez L et al. 2009).

El IMC (peso en kg/talla en m²) es el parámetro aceptado por la OMS para conocer el estado nutricional del paciente. En presencia de obesidad o sobrepeso aumenta el riesgo cardiovascular y la resistencia a la insulina, con consecuencias sobre el control glucémico. El 80% de los diabéticos tipo II tienen un IMC superior a 27 en el momento del diagnóstico. (Sacyl. 2010.)

La hiperglucemia persistente es el fenómeno central de todas las formas de diabetes. El tratamiento debe tener como objetivo reducir los niveles de azúcar en sangre lo más cerca posible de lo normal.

Procedamos de la siguiente manera:

1. Evite descompensaciones agudas, cetoacidosis o síndrome hiperosmolar.
2. Alivio de los síntomas cardinales (poliuria / polidipsia / astenia / pérdida de peso con polifagia).
3. Minimizar el riesgo de desarrollar o progresar retinopatía, nefropatía y/o neuropatía diabética.
4. Evitar la hipoglucemia
5. Mejorar el perfil lipídico de los pacientes.
6. Disminución de la mortalidad.

Para el tratamiento farmacológico de la diabetes se encuentran disponibles insulina en sus diversas presentaciones y antidiabéticos orales. Entre estos últimos se encuentran actualmente a la venta sulfonilureas, biguanidas, inhibidores alfa-glucosilados, repaglinidas y tiazolidinedionas. (Alfaro J. 2010.)



Si después de un período de al menos 3 a 6 meses con medidas no farmacológicas no se obtiene un control glucémico adecuado, se debe considerar el inicio de tratamiento farmacológico. Los hipoglucemiantes orales deben prescribirse a modo de prueba y controlarse la respuesta, utilizando la HbA1c como medida de eficacia. (Casallas J. 2013.)

Las sulfonilureas pueden considerarse agentes hipoglucemiantes orales de primera línea en personas de peso normal o con contraindicaciones para la metformina. Sin embargo, las SU provocan aumento de peso y riesgo de hipoglucemia por cada 100 pacientes tratados en un año. (Sacyl. 2013.) Son derivados de sulfonamidas, en los que la estructura de sulfonilurea constituye el grupo esencial para la actividad hipoglucemiante. Diferentes sustituciones en el anillo de benceno y en el grupo de la urea han dado lugar a compuestos que difieren significativamente en potencia y propiedades farmacocinéticas.

Propiedades químicas.

Las sulfonilureas se dividen tradicionalmente en dos grupos o generaciones de fármacos. Todos los miembros de esta clase de fármacos son arilsulfonilureas sustituidas. Se diferencian por sustitución en la posición para del anillo de benceno y por un residuo de nitrógeno de la fracción de urea. El primer grupo de sulfonilureas incluye tolbutamida, acetohexamida, tolazamida y clorpropamida. Ha surgido una segunda generación de sulfonilureas hipoglucemiantes. Estos compuestos (gliburida [glibenclamida], glipizida y gliclazida) son mucho más potentes que los fármacos anteriores. (Marín L, Márquez L, et al. 2009 è Protocol for the management of arterial hypertension and diabetes mellitus. 2004).

Las sulfonilureas causan hipoglucemia al estimular la liberación de insulina de las células β pancreáticas. Sin embargo, sus acciones en el tratamiento de la diabetes son más complejas. La administración aguda de sulfonilureas en pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente aumenta la liberación de insulina del páncreas. (Marín L, Márquez L, et al. 2009, Protocolo para el manejo de la hipertensión arterial y diabetes mellitus. 2004, Protocolo de Atención a la Diabetes Mellitus. 2011.)

Es necesario distinguir entre acción a corto plazo y acción a largo plazo: a corto plazo, las sulfonilureas provocan la liberación de insulina preformada en las células β del páncreas porque aumentan su sensibilidad a la glucosa. Para ello, las sulfonilureas actúan con alta afinidad sobre los receptores asociados con los canales del ion potasio (K^+) sensibles al trifosfato de adenosina (ATP), que se unen



específicamente a la proteína receptora de sulfonilurea (SUR1). La meglitinida, una parte de la glibenclamida que no es una sulfonilurea, también puede unirse a estos receptores, que también estimulan la liberación de insulina. Como resultado de esta acción, el canal se cierra y la despolarización resultante facilita la secreción de insulina. Las células β deben ser funcionales.

Esta acción liberadora se ve potenciada por otros estímulos, como la propia glucosa, aunque también es detectable en células β que han perdido sensibilidad a la glucosa. Los canales de K-ATP con proteína SUR1 no son exclusivos de las células β pancreáticas, sino que se encuentran en otros tejidos y órganos, como vasos sanguíneos, corazón, cerebro, etc. A largo plazo, la tolerancia a la glucosa mejora, pero los niveles plasmáticos de insulina, tanto basal como posglucosa, no permanecen elevados, sino que pueden disminuir. Así, se cree que la acción prolongada de los agentes hipoglucemiantes orales se debe no sólo a la acción secretora de la insulina en el páncreas, sino también a un aumento o potenciación de la acción de la hormona en los tejidos. (Casallas J. 2004)

Tradicionalmente se ha considerado el uso de terapia combinada en caso de fracaso de la monoterapia, lo que ocurre en el 30% de los diabéticos.

La historia natural de la enfermedad y la pérdida de la función de las células beta se suman al fracaso secundario de la monoterapia, que puede ocurrir estimado en un 10% anual. Las directrices canadienses de 2008 introdujeron un nuevo concepto en el algoritmo de tratamiento: si el paciente tenía una HbA1c > 9 , se iniciaba inmediatamente el tratamiento farmacológico combinado o insulina. Posteriormente, la Asociación Estadounidense de Endocrinólogos propuso iniciar la terapia combinada con HbA1c más alta, más del 7,6% y, si la terapia dual no es efectiva, cambiar a terapia triple con medicamentos orales o agregar insulina. Comité de Expertos en Guías de Práctica Clínica de la Asociación Canadiense de Diabetes. (Asociación Canadiense de Diabetes 2008)

El grupo de trabajo de la Asociación Española de Diabetes (SED), en "Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2", recomienda el inicio de terapia combinada si la HbA1c es superior al 8,5%. (Sociedad Española de Diabetes. 2010).

La glitazona, la sulfonilurea de segunda generación y la metformina logran reducciones similares de la HbA1c cuando se usan solas: una reducción absoluta de alrededor del 1%. La repaglinida logra



reducciones similares a las de las sulfonilureas. La combinación de tratamientos tiene un efecto aditivo, produciendo una reducción de la HbA1c del 1% mayor que la monoterapia.

Respecto a los efectos secundarios más comunes:

- La hipoglucemia es más común en pacientes que toman sulfonilureas de segunda generación que en aquellos que toman metformina o glitazonas.
- La acarbosa produce síntomas gastrointestinales entre el 15% y el 30% de los casos, tasa similar a la metformina y mucho mayor que la producida por glitazonas y sulfonilureas.
- La insuficiencia cardíaca congestiva es más común si las glitazonas se usan solas o en combinación.
- La acidosis láctica la producen la metformina, las sulfonilureas y otros antidiabéticos orales en similar proporción.

Los estudios clínicos demuestran que la metformina, las sulfonilureas, las glitazonas y la repaglinida tienen un efecto similar en la reducción de la HbA1c entre 1,0 y 1,5 %. Por otro lado, la nateglinida y la acarbosa reducirán la glicación entre un 0,5 y un 1,0%. Los análogos del GLP-1 y los inhibidores de la DPP-4, en comparación con el placebo, reducen la HbA1c en un 0,97 y un 0,74%, respectivamente.

En cuanto al peso, los inhibidores de DPP-4 son neutros, mientras que los análogos de GLP-1 reducen el peso en 1,4 kg en comparación con el placebo y los inhibidores de DPP-4. 4,8 kg en comparación con la insulina. (Sherifali, D., et al 2010) La elección de la sulfonilurea como segundo fármaco se basa en: a) el bajo precio de la sulfonilurea en comparación con otros fármacos, b) cambios marginales en el control glucémico y complicaciones a largo plazo, yc.) Riesgo absolutamente bajo de hipoglucemia grave que requiera atención médica. (Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud. 2010.)

En tratamientos a largo plazo, la gliclazida mejora la sensibilidad a la insulina de los tejidos periféricos (músculo esquelético e hígado), resultando en una mayor utilización de la glucosa celular, inhibición de la gluconeogénesis hepática y activación de la síntesis de glucógeno muscular. Aunque no se han descrito los mecanismos exactos, estos efectos de la gliclazida probablemente se deben a una reducción de la glucotoxicidad después de la mejora del estado hiperglucémico. (Palmer KJ, Brogden RN. Gliclazide. 1993.) La estimulación de la secreción de insulina pancreática y los efectos periféricos de la gliclazida



dan como resultado una disminución de los niveles de glucosa plasmática en ayunas y posprandial, así como de la HbA1c un rango de 1,5 a 2%. (Elena OG, Margarita CP, Susana AG. 2008.)

Las sulfonilureas (SU) son un grupo de fármacos hipoglucemiantes ampliamente utilizados en el tratamiento de la DM2. Estos son los fármacos de elección en caso de contraindicación o intolerancia a la metformina (4,5). Actúan estimulando la secreción de insulina pancreática, por lo tanto, son eficaces sólo si la actividad de las células β pancreáticas se mantiene al mínimo. Las SU más utilizadas son glibenclamida, glimepirida y gliclazida. (Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. 2012. 5. Nathan DM, Buse JB et al. 2006.).

La insulina y las glitazonas agregadas a MET + SU se asocian con un aumento de peso significativo (entre 1,9 y 5 kg) (Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud. 2013.) Las sulfonilureas se usaban anteriormente para tratar la diabetes en el mecanismo de acción de la Los años cincuenta consisten en estimular. La secreción de insulina por la célula beta del páncreas, a través de su unión a un canal de potasio dependiente de ATP. (Lief C et al. 1992.)

Los efectos secundarios de las sulfonilureas incluyen hiperinsulinemia, aumento de peso e hipoglucemia, esta última es la más peligrosa porque en situaciones de reducción de la ingesta de alimentos sin reducir la dosis de sulfonilureas, puede ocurrir hipoglucemia esto requiere tratamiento hospitalario, especialmente con sulfonilureas de vida media larga.

Otros efectos secundarios menores son los trastornos gastrointestinales. La insulina aún debería usarse en el tratamiento de la DM1, y en un número importante de diabéticos tipo 2, ya que se usó por primera vez en humanos en los años 1920, es una proteína de 51 aminoácidos adaptada de dos cadenas que se obtiene hoy mediante ingeniería genética.

Existen muchos preparados comerciales que se diferencian en las sustancias que añaden para modificar sus características farmacocinéticas (inicio, pico y duración de acción). La insulina se puede administrar mediante jeringa, dispositivos tipo pluma o bombas de infusión continua. (Alfaro J. 2010)

El tratamiento farmacológico de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 puede incluir el uso de sulfonilureas e insulina. Aquí hay un resumen de cómo funcionan y se usan estos medicamentos: Sulfonilureas Estimulan la segunda fase de la secreción de insulina después de la ingestión. En la mayoría de guías se consideran el tratamiento de elección tras el fracaso de la monoterapia con



metformina, debido a su amplia experiencia y a la eficacia demostrada en ensayos clínicos, donde han demostrado la prevención de complicaciones microangiopáticas. Su principal limitación es el riesgo de hipoglucemia, especialmente con glibenclamida y clorpropamida. Se prefieren el glucósido 8 de liberación sostenida, la glimepirida o la glipizida. Su verdadero efecto sobre la mortalidad cardiovascular es controvertido. La duración del efecto puede ser más corta que la de las glitazonas, al menos como monoterapia (Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. 2006.)

Insulina-sulfonilurea: Una combinación útil puede ser la administración de insulina intermedia o lenta antes de acostarse con una vida media corta SU antes de las 3 comidas; También se puede combinar con glimepirida, que se puede administrar en una única dosis diaria. Con esta dieta se obtiene un control metabólico similar al de dos o tres inyecciones de insulina, pero conlleva un menor aumento de peso. El paciente ideal para este régimen es aquel que no tiene sobrepeso, que no está controlado con SU sola o en combinación con metformina. . (Franch J, Goday A, Mata M et al. (2004. , McIntosh A, Home PD, Brown F et al. 2001.).

Tratamiento con medicamentos orales Los medicamentos orales son el tratamiento de elección para casi todos los diabéticos en quienes la dieta y el ejercicio fracasan. Aún no existe un estándar claro a utilizar en función del tipo de paciente, pero se han desarrollado diferentes algoritmos para tomar decisiones de tratamiento.

Los pacientes con niveles basales de glucosa en sangre inferiores a 140 mg/dL se benefician más de los medicamentos que no causan hipoglucemia, como la metformina, la troglitazona o los inhibidores de la alfa-glucosidasa. Quienes sufren principalmente de hiperglucemia basal (valores más elevados antes del desayuno que en la cena) deben utilizar metformina.

Si su hiperglucemia predominante es principalmente posprandial y mayor antes de la cena que por la mañana, se pueden utilizar inhibidores de la alfa-glucosidasa. En pacientes con resistencia significativa a la insulina, se debe utilizar troglitazona o, si no está disponible, metformina, independientemente del perfil glucémico. Las biguanidas actúan principalmente a dos niveles: en el músculo, aumentando la absorción de glucosa en las células, y en el hígado, disminuyendo la producción de glucosa al disminuir la neoglucogénesis, la glucogenólisis o ambas. Por otro lado, parecen tener un efecto anorexigénico,



contribuyendo a la pérdida de peso en personas obesas. Los efectos secundarios más frecuentes se producen a nivel gastrointestinal y pueden provocar, especialmente al inicio del tratamiento, diarrea, dolor abdominal, náuseas y vómitos y, con menor frecuencia, cambios en el gusto o malabsorción de vitamina B12.

El principal peligro de las biguanidas es la posibilidad de producir acidosis láctica que puede ser mortal. Este riesgo era mayor con fenformina, siendo muy bajo con las biguanidas actualmente disponibles en el mercado español (Tabla IV) siempre y cuando no se utilicen en pacientes en los que existe alguna contraindicación (Rojas E. 1997): insuficiencia renal, insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, infecciones graves o alcoholismo y en general situaciones que favorezcan una mala perfusión tisular. Por esta razón, deben suspenderse antes de cirugías mayores o técnicas de imagen que impliquen el uso de contraste intravenoso y pueden reintroducirse 48 horas después del procedimiento.

Inhibidores de la Alfa-Glucosidasa

Los inhibidores de la alfa-glucosidasa actúan inhibiendo las enzimas límite de los enterocitos que hidrolizan los oligosacáridos en disacáridos y monosacáridos, que luego se absorben. El efecto es un retraso en la absorción de polisacáridos complejos, pero el área bajo la curva no cambia. De hecho, los sistemas enzimáticos más distales se activan y contribuyen a la hidrólisis de los polisacáridos. Así, estos fármacos reducen el azúcar en sangre después de comer, siempre que la dieta sea rica en carbohidratos complejos (Braun D, Schonherr U, Mitzkat HJ. 1996).

Los principales efectos secundarios ocurren a nivel gastrointestinal (dolor abdominal, hinchazón y diarrea), dependen de la dosis, generalmente.

El primero de estos fármacos que tuvo aplicación clínica fue la troglitazona. Actúa a nivel muscular y hepático, reduciendo la resistencia a la insulina y, en menor medida, reduciendo la producción hepática de glucosa. El inicio de acción de la troglitazona es muy lento. Se absorbe mal si se toma en ayunas, por lo que debe administrarse con las comidas principales.

El efecto de reducir la resistencia periférica a la insulina es más fuerte que el de las biguanidas y se produce en dosis más bajas que el efecto de reducir la producción hepática de glucosa. Los efectos secundarios de la troglitazona son raros, incluido el aumento de peso, la retención de líquidos y la



hemodilución. Se ha descrito un efecto idiosincrásico con una incidencia de 1/60.000 consistente en insuficiencia hepática grave que puede provocar la muerte, por lo que se recomienda monitorización periódica de las transaminasas, más frecuentemente al inicio del tratamiento (Bell D. 1998). Por lo tanto, está contraindicado en pacientes con enzimas hepáticas elevadas más de tres veces el límite superior normal. La repaglinida es un nuevo antidiabético oral (autorizado el año pasado) que representa una nueva entidad estructural en esta clase de fármacos llamados "meglitinidas", aunque su mecanismo de acción es similar al de las sulfonilureas. Su indicación aprobada es el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DMNID no insulino dependiente) en pacientes cuya hiperglucemia no se controla con dieta, ejercicio y pérdida de peso o en aquellos tratados con metformina como terapia coadyuvante cuando el tratamiento por sí solo no ha sido eficaz con metformina.

En general podemos decir que dependiendo de las características del paciente, habría antidiabéticos orales de elección u otros. Así, en los pacientes obesos se preferirán las biguanidas, en los de peso normal podremos iniciar tratamiento con sulfonilureas, y en aquellos con mal control de la diabetes, sobre todo a costa de la glucemia postprandial, los alfa-inhibidores serán la repaglinida, que esencialmente tiene un control de la diabetes. La eliminación biliar, puede ser una buena alternativa en pacientes con insuficiencia renal. Las tiazolidinedionas prometen ser muy útiles en el tratamiento de pacientes con resistencia grave a la insulina. Como ya se ha comentado, la elección de uno u otro medicamento de cada grupo debe basarse en si el paciente presenta otros problemas de salud (insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, etc.).

Sulfonilureas

Las sulfonilureas son medicamentos que estimulan la secreción de insulina por las células beta del páncreas. Son eficaces en las etapas tempranas de la diabetes tipo 2, cuando todavía hay una función significativa de las células beta. Algunos ejemplos de sulfonilureas incluyen glibenclamida, glipizida y gliclazida.

Ventajas

- Reducción de la glucemia basal y posprandial.
- Disminución de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) en un 1.5-2%¹.



Desventajas

- Riesgo de hipoglucemia.
- Aumento de peso.

Insulina

La insulina es una hormona que regula los niveles de glucosa en la sangre. En pacientes con diabetes tipo 2, la insulina puede ser necesaria cuando otros medicamentos no logran controlar adecuadamente la glucemia. La insulina puede administrarse en diferentes formas, como insulina basal (de acción prolongada) o insulina prandial (de acción rápida).

Ventajas

- Control efectivo de la glucemia.
- Flexibilidad en el ajuste de dosis según las necesidades individuales².

Desventajas

- Riesgo de hipoglucemia.
- Posible aumento de peso.

Insulina

En pacientes con una HbA1c basal $> 9\%$ ⁷, las modificaciones en el estilo de vida y la metformina u otro fármaco oral en monoterapia no logran el objetivo de control, por lo que se recomienda iniciar tratamiento con 2 hipoglucemiantes orales. En personas con hiperglucemia grave, es mejor combinar medicamentos orales e insulina o iniciar una terapia completa con insulina. El uso únicamente de agentes orales, que tardan más en controlar la hiperglucemia, sería la opción a considerar en situaciones menos graves. Siempre debe incluirse una SU u otro secretagogo por su acción más rápida y efecto sobre la secreción de insulina. La insulinización completa se elige en pacientes con control metabólico más débil o si existen contraindicaciones-riesgos para el uso de medicamentos orales, por ejemplo en presencia de procesos concomitantes que agravan la situación o en caso de sospecha de destrucción autoinmune de la célula beta.

La combinación de medicamentos orales e insulina basal proporciona control en la mayoría de situaciones, es más fácil de manejar que la insulina total y facilita la posible reanudación del tratamiento con hipoglucemia oral sola.



Esto puede ocurrir dentro de 1 a 3 semanas, cuando la glucotoxicidad mejora y el efecto de los agentes hipoglucemiantes orales es máximo. La combinación de monoterapia con insulina durante la noche con medicamentos orales produce un control similar a la monoterapia con insulina, con menos aumento de peso. Los análogos lentos de la insulina reducen el riesgo de hipoglucemia, especialmente por la noche, pero son más caros. Existe controversia sobre si se debe continuar el tratamiento con SU debido a la falta de efectos sinérgicos y al mayor riesgo de hipoglucemia. Además, la asociación con glitazonas puede aumentar el efecto sobre la retención de líquidos con edema y también con IC.

Terapia Combinada

En muchos casos, se utiliza una combinación de sulfonilureas e insulina para mejorar el control glucémico. Esta combinación puede ser útil para reducir la dosis de insulina necesaria y minimizar los efectos secundarios.

El tratamiento convencional de la diabetes tipo 2 se basa en varios pilares fundamentales:

1. Alimentación saludable: Seguir una dieta equilibrada y controlada en carbohidratos es crucial para mantener los niveles de glucosa en sangre dentro de los rangos deseados.
2. Ejercicio regular: La actividad física ayuda a mejorar la sensibilidad a la insulina y a controlar el peso.
3. Pérdida de peso: Mantener un peso saludable puede mejorar significativamente el control de la diabetes.
4. Medicamentos: Dependiendo del caso, se pueden recetar medicamentos orales como la metformina, sulfonilureas, o inhibidores de la DPP-4, entre otros.
5. Insulina: En algunos casos, puede ser necesario el uso de insulina para controlar los niveles de glucosa en sangre.
6. Monitoreo de glucosa: Es importante realizar un seguimiento regular de los niveles de glucosa en sangre para ajustar el tratamiento según sea necesario.

Comparar los tratamientos intensivos de la glucemia con sulfonilureas e insulina frente al tratamiento convencional es crucial para entender sus beneficios y riesgos.



Comparación de los resultados del tratamiento combinado con sulfonilureas e insulina y los tratamientos convencionales

Tratamiento Intensivo con Sulfonilureas e Insulina

- Control Glucémico: El tratamiento intensivo con sulfonilureas e insulina puede lograr un control glucémico más estricto en comparación con el tratamiento convencional¹.
- Riesgos: Este enfoque puede aumentar el riesgo de hipoglucemia, especialmente con el uso de sulfonilureas¹. Además, puede haber una mayor ganancia de peso asociada con el uso de insulina¹.
- Complicaciones: Aunque el control glucémico estricto puede reducir las complicaciones microvasculares, el riesgo de hipoglucemia severa es una preocupación significativa¹.

Tratamiento Convencional

- Control Glucémico: El tratamiento convencional generalmente implica un control glucémico menos estricto, lo que puede resultar en niveles de glucosa en sangre más altos en comparación con el tratamiento intensivo².
- Riesgos: Menor riesgo de hipoglucemia en comparación con el tratamiento intensivo².
- Complicaciones: Puede haber un mayor riesgo de complicaciones microvasculares a largo plazo debido a un control glucémico menos estricto².

Comparación de Riesgos y Complicaciones

- Hipoglucemia: Mayor riesgo con el tratamiento intensivo debido al uso de sulfonilureas e insulina¹.
- Ganancia de Peso: Más común con el tratamiento intensivo, especialmente con insulina¹.
- Complicaciones Microvasculares: Menor riesgo con el tratamiento intensivo debido a un mejor control glucémico².

Intervención terapéutica en diabetes mellitus 21

Enfoque paso a paso para el tratamiento de la diabetes mellitus 2

Dieta:

- Cantidad de calorías adecuadas para su actividad física, edad, sexo y relación talla-peso.
- La composición se adapta en función de su peso, la presencia de factores de riesgo (HTA, dislipidemia) o complicaciones macro y microvasculares.
- Se puede permitir el consumo moderado de alcohol con las comidas (máximo 3 unidades por día).



- La cantidad diaria de grasa en la dieta debe ser inferior al 30% del total de calorías y la cantidad de ácidos grasos saturados inferior al 10%. (Gæde P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parking HH, Pedersen O. 2003).

Actividad física:

- Valora lo que haces habitualmente y adapta las recomendaciones a tus posibilidades y preferencias.
- Para tener en cuenta los riesgos que pueden surgir en cuanto a complicaciones (cardiopatía isquémica, neuropatía, retinopatía, hipoglucemia, etc.)
- Se recomienda realizar ejercicios de intensidad ligera o media (dependiendo de la situación básica para cada persona) durante al menos 30 minutos y al menos 3 días a la semana (ibídem).

Farmacoterapia

- En el ensayo clínico prospectivo de 10 años del UKPDS, fue evidente que el control glucémico intensivo permitió una reducción significativa de las complicaciones microvasculares, sin diferencias entre los pacientes tratados con sulfonilurea e insulina (Franch J, Goday A, Mata M et al. 2004)

Sin embargo, en el grupo de pacientes obesos tratados con metformina y sometidos a control glucémico intensivo también se obtuvo una reducción significativa del riesgo de infarto de miocardio, por lo que es el tratamiento de elección en este grupo de pacientes (McIntosh A, 2001).

Actualmente, existen cinco grupos de antidiabéticos orales que tienen los siguientes mecanismos de acción (Franch J, Goday A, Mata M et al. 2004)

- Estimulan la secreción de insulina: sulfonilureas y secretagogos de acción rápida (glinidas).• Reducir la resistencia a la insulina:

- Biguanida y Glitazona.

- Reducir o ralentizar la absorción de glucosa: inhibidores de la α -glucosidasa. Sulfonilureas (SU)

Estimula la secreción de insulina preformada en el páncreas. En los ancianos, los de vida media corta (glipicida o gliquidona) son la opción.

Los efectos secundarios más comunes de la SU son el aumento de peso y la hipoglucemia. Los alimentos interfieren con su absorción (a excepción de la glimepirida), porque el medicamento se administrará al menos 30 minutos antes de tragarlo. Son el fármaco de elección para pacientes que no tienen sobrepeso. (Lancet 1998, Franch J, Goday A, Mata M et al. 2004, McIntosh A, 2001)



Contraindicaciones:

- Diabetes con deficiencia de insulina: tipo 1 o secundaria a enfermedad pancreática
- Embarazo
- cirugía mayor o enfermedad grave
- Historial de reacciones adversas a las sulfonamidas (sulfilurea)
- Enfermedades del hígado (si es leve, se puede usar glipizida)
- Enfermedad renal (si es leve, se pueden usar gliquidona, gliclazida y glimepirida)

Biguanidas:

Metformina Inhibe la gluconeogénesis hepática. Es el fármaco de elección para pacientes con sobrepeso u obesidad. No provoca aumento de peso y es el único agente antidiabético oral que ha demostrado una reducción de las complicaciones macrovasculares a largo plazo. (Franch J, Goday A, Mata M et al. 2004., McIntosh A, 2001.) El efecto secundario más común es la diarrea, que ocurre en aproximadamente el 30% de los pacientes; la diarrea depende de la dosis y es autolimitada y transitorio. Nunca producir hipoglucemia como monoterapia. Contraindicaciones: Insuficiencia renal y/o hepática.

Alcoholismo durante el embarazo o la lactancia, enfermedad aguda grave o cirugía mayor, dentro de las 24 a 48 horas posteriores al uso de contraste yodado. Insuficiencia cardíaca congestiva grave

Tiazolidinedionas (glitazonas). Actualmente existen dos: Pioglitazona, Rosiglitazona (troglitazona) retirado debido a toxicidad hepática grave). Su acción se realiza aumentando la absorción y utilización de la glucosa en los músculos y tejidos grasos, aumentando la sensibilidad a la insulina. Su eficacia es menor que la de la sulfonilurea y la metformina. Su principal indicación sería en combinación en pacientes obesos en los que fracasa la monoterapia con metformina o sulfonilurea. No provocan hipoglucemia, pero producen retención de líquidos que puede provocar anemia dilutiva, insuficiencia cardíaca descompensada o edema. También suelen provocar un ligero aumento de peso. La rosiglitazona aumenta el colesterol total, LDL y HDL, mientras que la pioglitazona sólo aumenta el HDL y reduce los triglicéridos. La FDA también aprobó el uso de glitazonas en combinación con insulina, pero no en Europa.



Contraindicaciones:

- Diabetes tipo 1 Embarazo o lactancia Insuficiencia cardíaca
- Trastornos hepáticos (verifique las enzimas hepáticas).

Inhibidores de la Alfa Glucosidasa: Acarbosa y Miglitol Actúan retardando la absorción de carbohidratos a nivel intestinal. Son útiles en casos de hiperglucemia posprandial con azúcar en sangre basal. Nunca causan hipoglucemia como monoterapia.

Cuando se utiliza en combinación con sulfonilureas, secretagogos o insulina puede producirse hipoglucemia, que se tratará con glucosa oral, pero no con sacarosa (azúcar), porque tardará un tiempo en ser eficaz, ya que se retrasa su absorción. Su efecto secundario más común es la hinchazón, que ocurre en el 30% de los casos.

Contraindicaciones:

- Embarazo o lactancia
- Trastornos gastrointestinales

Secretagogos de acción rápida (glinidas):

Repaglinida y Nateglinida

Producen una liberación posprandial de insulina a través de un receptor diferente al de las sulfonilureas. Son útiles para controlar la hiperglucemia posprandial y tienen un riesgo menor de hipoglucemia que las sulfonilureas. La repaglinida es más potente que la nateglinida.

Se debe advertir a los pacientes que no tomen la dosis si se saltan una comida, ya que producen una liberación rápida y de corta duración de insulina, que puede provocar hipoglucemia. También pueden ser útiles en pacientes con horarios y distribuciones de comidas irregulares.²² Pueden usarse en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal. Sus efectos secundarios son hipoglucemia y ligero aumento de peso.

Contraindicaciones

- Diabetes tipo 1 o secundaria a enfermedad pancreática
- Embarazo o lactancia
- Insuficiencia hepática



Repaglinida no debe combinarse con gemfibrozilo

Insulina. Criterios de insulinización:

- Contraindicaciones para el uso de medicamentos orales.
- Control metabólico deficiente ($HbA1c > 8\%$) a pesar de la dosis completa de medicación oral.
- Pérdida de peso que no puede explicarse por una dieta baja en calorías, persistencia de síntomas cardinales o cetonuria.
- Embarazo o lactancia. Temporalmente en caso de descompensación hiperglucémica aguda, enfermedad febril intercurrente, tratamiento con corticoides, cirugía mayor, infarto agudo de miocardio o traumatismo grave.

Trastornos gastrointestinales Secretagogos de acción rápida (glinidas)

Repaglinida y Nateglinida Producen la liberación posprandial de insulina a través de un receptor diferente al de las sulfonilureas.

Son útiles para controlar la hiperglucemia posprandial y tienen un riesgo menor de hipoglucemia que las sulfonilureas. La repaglinida es más potente que la nateglinida. Se debe advertir a los pacientes que no tomen la dosis si se saltan una comida, ya que producen una liberación rápida y de corta duración de insulina, que puede provocar hipoglucemia. Hiperglucemia posprandial con niveles bajos de azúcar en sangre basal. Nunca causan hipoglucemia como monoterapia. Cuando se utiliza en combinación con sulfonilureas, secretagogos o insulina puede producirse hipoglucemia, que se tratará con glucosa oral, pero no con sacarosa (azúcar), porque tardará un tiempo en ser eficaz, ya que se retrasa su absorción. Su efecto secundario más común es la hinchazón, que ocurre en el 30% de los casos.

Contraindicaciones:

- Embarazo o lactancia.

CONCLUSIONES

Finalmente, en el tratamiento terapéutico de la DM2 no debemos olvidar que para la prevención o el retraso de las complicaciones micro y especialmente macrovasculares, es fundamental el control precoz de otros factores de riesgo que muchas veces las acompañan, como la hipertensión arterial, la dislipidemia y el consumo de alcohol, tabaco y otras malas costumbres. Determinar qué tratamiento es el más adecuado para cada paciente en función de su diagnóstico y complicaciones es la disyuntiva de



cada especialista.

Pudiendo elegir una combinación de sulfonilureas e insulina para mejorar el control glucémico. Esta combinación puede ser útil para reducir la dosis de insulina necesaria y minimizar los efectos secundarios. O puede emplear los tratamientos convencionales que además exigen de los pacientes un cambio en el estilo de vida que demanda dietas y consumo de alimentos saludables y ejercicios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alfaro J. 2010. Tratamiento de la Diabetes Mellitus. Sistema Nacional de Salud Hospital Puerta de Hierro. Madrid España. Dirección Disponible en: <http://www.msc.es/farmacia/infmedic>.
- Bell D. 1998. Prudent Utilization of the Presently Available Treatment Modalities for Type 2 Diabetes. *The Endocrinologist*; 332-341.
- Braun D, Schonherr U, Mitzkat HJ. 1996. Efficacy of acarbose monotherapy in patients with type 2 diabetes: A double-blind study conducted in general practice. *Endocrinol Metab*;3:275.
- Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* ;32(suppl 1):S1S201
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2010. Second-Line Therapy for Patients With Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: A Systematic Review and Cost Effectiveness Analysis. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2013. Third-line pharmacotherapy for type 2 diabetes: update. CADTH optimal use report. Vol. 3. N.º 1b. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
- Casallas J. 2013. Recomendaciones sobre las prácticas clínicas sobre diabetes American Diabetes Association (ADA). www.intramed.net. Protocolo de atención de hipertensión arterial y diabetes mellitus. Ministerio de Salud. Nicaragua. 2004
- Casallas J. 2013. Recomendaciones sobre las prácticas clínicas sobre diabetes American Diabetes Association (ADA). www.intramed.net.
- Dennis L. Kasper, Eugene Braunwald. Principios de Medicina Interna. Capítulo 20. 16a Edición en Español.



- Elena OG, Margarita CP, Susana AG. 2008. Actualización del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud.
- Franch J, Goday A, Mata M et al. 2004. Criterios y pautas de terapia combinada en la diabetes tipo 2. *Avances en Diabetología*. 2004;20:77-112
- Gæde P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parkin HH, Pedersen O. 2003. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*;348:383-393.
- Guías de Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2, 2013. con Medicina Basada en Evidencia. Edición.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. 2012. American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*,5.
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al; 2006. ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*.;355:2427-43.
- Lancet.1998. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).; 352:837–853.
- Lief C et al. 1992. Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care*;15:737-754.
- Marín L, Márquez L, et al. 2009. Diabetes Mellitus en los Estudiantes de Medicina del área clínica de la Universidad de Oriente. Núcleo Anzoátegui. Puerto La Cruz. Abril .
- Marín L, Márquez L, et al. 2009. Diabetes Mellitus en los Estudiantes de Medicina del área clínica de la Universidad de Oriente. Núcleo Anzoátegui. Puerto La Cruz. Abril
- McIntosh A, Home PD, Brown F et al. 2001. Clinical guidelines and evidence review for Type 2 diabetes: management of blood glucose. [Internet]. Sheffield: ScHARR, University of Sheffield.
- Menéndez, S. A. 2010. Panorama de los tratamientos actuales disponibles para los pacientes con diabetes tipo 2. Algoritmo terapéutico de la ADA/EASD. Seguridad y tolerabilidad. *Atención Primaria*, 42, 24-32.



- Nathan DM, Buse JB, et al. 2006. American Diabetes Association (ADA), European Association for the Study of Diabetes (EASD). Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care*.
- Palmer KJ, Brogden RN. Gliclazide. 1993. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs*.
- Protocolo de atención de hipertensión arterial y diabetes mellitus. 2004. Ministerio de Salud. Nicaragua.
- Rojas E. 1997. Biguanidas, antidiabéticos y acidosis láctica. *Rev Clin Esp*;8:568-573
- Sacyl. 2010. Boletín de Información Terapéutica. Abordaje Terapéutico y Control Glucémico en Diabetes Mellitus tipo 2. No 3.
- Saheb Kashaf M, McGill ET, Berger ZD. 2017. Shared decision- making and outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Patient Educ Couns*. 2017;100:2159---71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pec..06.030>
- Sherifali, D., Nerenberg, K., Pullenayegum, E., Cheng, J. E., & Gerstein, H. C. 2010. The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes care*, 33(8), 1859-1864.
- Sociedad Española de Diabetes. 2010. Documento de consenso Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Av Diabetol*;26:331-8.

