

La diabetis: efectes favorables i desfavorables dels tractaments combinats de la diabetis mellitus tipus 2

Carlos Manuel Bosch Herrera

Màster en bioinformàtica i bioestadística

Àrea 2.

Nom Consultora: Ivette Olivares Castiñeira

Nom Professor responsable de l'assignatura: Marc Maceira Duch

Data Lliurament: 01/2021



Aquesta obra està subjecta a una llicència de [Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 3.0 Espanya de Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/)

FITXA DEL TREBALL FINAL

Títol del treball:	La diabetis: efectes favorables i desfavorables dels tractaments combinats de la diabetis mellitus tipus 2
Nom de l'autor:	<i>Carles Manuel Bosch Herrera</i>
Nom del consultor/a:	Ivette Olivares Castiñeira
Nom del PRA:	Marc Maceira Duch
Data de lliurament (mm/aaaa):	<i>01/2021</i>
Titulació o programa:	<i>Màster en Bioinformàtica i Bioestadística</i>
Àrea del Treball Final:	Àrea 2
Idioma del treball:	<i>Català</i>
Paraules clau	<i>Diabetis, Antidiabètic oral, Glucosa</i>
Resum del Treball (màxim 250 paraules): <i>Amb la finalitat, context d'aplicació, metodologia, resultats i conclusions del treball</i>	
<p>La diabetis és una malaltia crònica que es caracteritza per la presència de nivells elevats de glucosa en sang. Això passa perquè el pàncrees no produeix suficient insulina o perquè l'organisme no pot utilitzar eficaçment la insulina que produeix.</p> <p>La insulina és l'hormona que permet que la glucosa penetri en les cèl·lules i pugui ser utilitzada per produir energia, de manera que, si cal o no actua convenientment, la glucosa s'acumula a la sang.</p> <p>El tractament inicial de la diabetis de tipus 2 (DM2) és mitjançant el control de pes corporal, tenir una dieta sana i fer exercici moderat..</p> <p>Quan aquestes mesures no funcionen és necessari l'ús de tractament mèdic i cal recórrer a fàrmacs antidiabètics, els anomenats hipoglucèmics orals per aconseguir un control adequat del sucre en sang.</p> <p>Aquests es poden administrar per separat, monoteràpia, o combinats amb altres fàrmacs antidiabètics o amb insulina per tal d'assolir un benefici terapèutic màxim</p> <p>La motivació per a aquest treball és conèixer més sobre aquesta malaltia, les causes, tractaments actuals i possibles tractaments futurs. En aquest treball es pretén donar a conèixer en que consisteix la diabetis i els possibles tractaments farmacològics d'aquesta malaltia així com l'impacte que té sobre la societat i els avantatges i desavantatges de possibles tractaments combinats de fàrmacs i esbrinant quina és la millor opció.</p> <p>Es conclou que el millor tractament consisteix amb una dieta equilibrada, exercici físic moderat i una combinació d'antidiabètics orals, i si és el cas, amb insulina tot i que això dependrà de cada pacient.</p>	

Abstract (in English, 250 words or less):

Diabetes is a chronic disease characterized by high levels of glucose in the blood. This occurs because the pancreas does not produce enough insulin or because the body cannot effectively use the insulin it produces.

Insulin is the hormone that allows glucose to enter cells and can be used to produce energy, so that, if it is absent or does not work properly, glucose accumulates in the blood.

The initial treatment for type 2 diabetes (DM2) is by controlling body weight, eating a healthy diet and exercising moderately.

When these measures do not work, the use of medical treatment is necessary and antidiabetic drugs, called oral hypoglycemics, must be used to achieve adequate control of blood sugar.

These can be given separately, alone, or in combination with other antidiabetic drugs or insulin to achieve maximum therapeutic benefit.

The motivation for this work is to know more about this disease, its causes, current treatments and possible future treatments. This work aims to make known what diabetes is and the possible pharmacological treatments for this disease as well as the impact it has on society and the advantages and disadvantages of possible combined drug treatments and finding out which is the best option.

It is concluded that the best treatment consists of a balanced diet, moderate exercise and a combination of oral antidiabetics, and if so, with insulin although this will depend on each patient.

Índex

1. INTRODUCCIÓ	2
1.1. Context i justificació del treball	2
1.1.1. Justificació del Treball Final de Màster	4
1.2. Objectius del treball	5
1.2.1. Objectius generals	5
1.2.2. Objectius específics	5
1.3. Enfocament i mètode seguit	5
1.4. Planificació del treball	6
1.4.1. Tasques	7
1.4.2. Calendari	8
1.4.3. Diagrama de Gantt	9
1.4.4. Fites	10
1.5. Anàlisi de riscos	10
1.6. Resum dels productes obtinguts.	11
1.7. Descripció del contingut de la memòria.	11
2. VISIÓ GLOBAL DE LA MALALTIA	12
2.1. La malaltia.	12
2.2. Causes de la diabetis	13
2.3. Síntomes de la diabetis.	15
2.4. Complicacions més habituals de la diabetis	17
3. IMPACTE DE LA MALALTIA A LA SOCIETAT	20
3.1. Prevalença de la diabetis	20
3.2. Cost de la diabetis	21
3.3. Grau de coneixement, compliment i satisfacció amb el tractament.	22
3.4. Detecció precoç de diabetis tipus 2.	23
3.4.1. Factors de risc de desenvolupar diabetis tipus 2.	24
4. TRACTAMENT DE LA MALALTIA	30
4.1. Tractament amb insulina	30
4.1.1. Classes d'insulina	31
4.2. Antidiabètics orals.	32
4.3. Tractaments monoteràpia i combinats amb antidiabètics orals	40
4.3.1. Tractaments monoteràpia	40
4.3.2. Tractament combinat amb antidiabètics orals	42
4.4. Tractament combinat amb antidiabètics orals i insulina	44
4.5. Trobar la millor combinació de fàrmacs i tractament idoni	45
5. Conclusions	46
6. Glossari	48
7. Bibliografia	52
8. Annexos	55

Títol:

La diabetis: efectes favorables i desfavorables dels tractaments combinats de la diabetis mellitus tipus 2

1. INTRODUCCIÓ

1.1. Context i justificació del treball

La diabetis és una malaltia crònica greu caracteritzada per la presència de nivells alts de glucosa en sang (glucèmia). Això passa perquè el pàncrees no produeix suficient insulina o perquè l'organisme no pot utilitzar eficaçment la insulina que produeix. La insulina és l'hormona que permet que la glucosa penetri en les cèl·lules i pugui ser utilitzada per produir energia, per la qual cosa, si falta o no actua convenientment, la glucosa s'acumula en la sang. La diabetis pot provocar complicacions, tant agudes com cròniques, incrementant el risc general de mort prematura. A més de ser un greu problema de salut, l'alta prevalença de diabetis en la societat actual implica un greu impacte econòmic^{1,2}.

Perquè la insulina sigui efectiva ha de complir-se que el pàncrees segregui insulina en quantitat suficient i que les cèl·lules la identifiquin i permetin la seva acció. Hi ha diferents tipus de diabetis³. Els principals són:

Diabetis tipus 1 (DM1): també anomenada insulinodepenent, juvenil o d'inici en la infància, es caracteritza per la pèrdua de la capacitat de sintetitzar insulina del pàncrees pel fet que la massa de cèl·lules beta es veu atacada total o parcialment per un mecanisme autoimmune i requereix l'administració diària d'aquesta hormona.

Es desconeix encara la causa de la DM1 i no es pot prevenir amb el coneixement actual. Comença a manifestar-se en la infància y la joventut. La DM1 Suposa entre el 5% i el 10% de tots els casos de diabetis diagnosticats en el món. Acostuma a afectar a nens, adolescents i adults joves⁴.

Diabetis tipus 2 (DM2): també anomenada no insulinodepenent o d'inici en l'edat adulta, es deu a una utilització ineficaç de la insulina. Aquest tipus representa la majoria dels casos mundials i es deu en gran manera a un pes corporal excessiu (obesitat) i a la inactivitat física (sedentarisme).

Està caracteritzada per una resistència dels teixits a la insulina fent que el metabolisme no sigui capaç de metabolitzar la glucosa correctament, a més a més actualment es coneix també una reducció de la massa de cèl·lules beta.

Els símptomes poden ser semblants als de la DM1, però sovint menys intensos. En conseqüència, la malaltia pot diagnosticar-se quan ja té diversos anys d'evolució i ja han aparegut complicacions. Fins fa poc, aquest tipus de diabetis només s'observava en adults, però en l'actualitat també s'està manifestant en nens. És la més freqüent i pot suposar un 90% dels casos de DM⁴.

És més freqüent a partir dels quaranta anys i comprèn al 85-90% de les persones amb diabetis. Inicialment no necessiten insulina per controlar la seva malaltia, encara que en molts casos per fracàs secundari als hipoglucemians orals, acaben requerint-la.

Diabetis gestacional és la presència de glucèmia alta durant l'embaràs en dones que abans de la gestació no tenien diabetis (en la majoria dels casos després del part torna als seus límits normals). Això és degut al fet que les hormones presents durant l'embaràs poden dificultar el treball que realitza la insulina apareixent una alteració en el metabolisme dels hidrats de carboni i per això la glucosa s'eleva (hiperglucèmia)⁴.

La diabetis gestacional pot comportar complicacions com macrosomies (nens excessivament grans) i complicacions en el naixement, per la qual cosa és important controlar els nivells de sucre. Aquestes hipotètiques complicacions es poden presentar amb nivells de glucosa que fora de la gestació serien considerats normals.

Encara que en la major part dels casos desapareix després de donar a llum, es considera un factor de risc per desenvolupar diabetis en el futur, per la qual cosa ha de fer-se un seguiment d'aquestes dones, que han de rebre recomanacions sobre un estil de vida adequat per minimitzar el risc en el futur. Es calcula que pot afectar al voltant del 5% de les dones embarassades i constitueix a prop del 90% d'embarassos complicats amb diabetis.

Diabetis deguda a altres causes com a alteracions genètiques en la funció de les cèl·lules beta, defectes genètics en l'acció de la insulina, malalties del pàncrees endocrí (com la fibrosi quística) i diabetis induïda per fàrmacs o productes químics.

Complicacions: Tots els tipus de diabetis poden provocar complicacions en moltes parts de l'organisme i incrementar el risc general de mort prematura. Entre les possibles complicacions s'inclouen: atacs cardíacs, accidents cerebrovasculars, insuficiència renal, amputació de cames, pèrdua de visió i danys neurològics. Durant l'embaràs, si la diabetis no es controla de forma adequada, augmenta el risc de mort fetal i altres complicacions.

Les complicacions a curt termini produïdes per una descompensació aguda de la malaltia serien el coma hipoglucèmic o la cetoacidosi.

No obstant això, els majors problemes deriven de les complicacions a llarg termini: les complicacions cròniques. Aquestes complicacions es produeixen fonamentalment, per l'alteració que produeix l'excés de sucre sobre els valors sanguinis de petit calibre (microangiopaties, que afecten la retina, al ronyó i al sistema nerviós) o els de calibre major (macroangiopaties com la cardiopatia isquèmica, la malaltia cerebrovascular o complicacions gastrointestinals, dermatològica o les disfuncions sexuals).

Hi ha tres situacions metabòliques prèvies a la DM2 que suposen un alt risc de desenvolupar-la⁴.

Glucosa alterada en dejú: Els valors de glucosa plàsmica en dejú són de 100-125 mg/DL (5.6-6.9 mmol/L)

Intolerància a la glucosa: Els valors de glucosa plàsmica són de 140-199 mg/DL (7.8-11.0 mmol/L) a les dues hores d'haver realitzat el test de Sobrecàrrega Oral a la Glucosa.

HbA1c: Els valors d'hemoglobina glicosilada són de 5.7-6.4%. Aquells individus amb HbA1c>6% han de ser considerats de molt alt risc, precisant un seguiment continuat.

1.1.1. Justificació del Treball Final de Màster

La motivació per a aquest treball és conèixer més sobre aquesta malaltia, les causes, tractaments actuals i possibles tractaments futurs. En aquest treball es pretén donar a conèixer en què consisteix la diabetis i els possibles tractaments farmacològics d'aquesta malaltia així com l'impacte que té sobre la societat i els avantatges i desavantatges de possibles tractaments combinats de fàrmacs i esbrinant quina és la millor opció.

La diabetis es reconeix com un problema sanitari greu, ja que sovint resulta un increment de la morbidimortalitat, fonamentalment per patologia cardiovascular, insuficiència renal i amputacions de les extremitats.

La diabetis es la quarta causa de mort a la majoria dels països desenvolupats, però també és una nova epidèmia pels països en vies de desenvolupament.

De fet cada cop es troben més casos de diabetis. La OMS, en 1995, partint de xifres de 135 milions de persones amb diabetis en tot el món ja preveia que a 2025 hi hauria 300 milions de persones amb aqueta malaltia. Tanmateix aquesta xifra ja es va superar a 2014 arribant-se als 387 milions d'afectats la qual cosa equival a un 8.3% de prevalença. Actualment es considera que cap el 2035 tindrem 592 milions d'afectats sent l'increment més acusat als països menys desenvolupats.

Als Estats Units la prevalença va augmentar a 9,3% en 2012, la qual cosa suposa gairebé 30 milions de persones (8.1 milions estaven sense diagnosticar). Si mirem el majors de 65 anys el nombre d'afectats puja al 25.9%.

A Espanya a 1995 teníem 2.1 milions de persones amb diabetis. A 2011 un estudi va concloure que un 13.8% de les persones majors de 19 anys tenien diabetis tipus 2, la qual cosa equivalia a més de 3 milions de persones. D'aquest percentatge només el 7.8% estava diagnosticat mentre que un 6% addicional no ho estava^{1,3}.

Tot això ens indica que calen esforços per millorar aquestes xifres i cal estudiar més aquesta malaltia per trobar solucions.

Aquestes xifres tant elevades i creixents es deuen al l'estil de vida cada cop més sedentari i a la dieta de la població en general, especialment la dels nens. Per tant cal incidir juntament amb la medicació a millorar l'estil de vida amb una dieta saludable i un exercici físic moderat per millorar aquesta malaltia.

1.2. Objectius del treball

1.2.1. Objectius generals

1. Obtenir una visió global de la diabetis
2. Veure l'impacte d'aquesta malaltia a la societat
3. Estudiar el tractament per tractar la malaltia i trobar la millor combinació de fàrmacs pel tractament idoni

1.2.2. Objectius específics

1. Obtenir una visió global de la malaltia
 - 1.1. La malaltia
 - 1.2. Causes de la diabetis
 - 1.3. Síntomes
 - 1.4. Malalties associades i complicacions a llarg termini
2. Veure l'impacte d'aquesta malaltia a la societat
 - 2.1. Incidència en la població i prevalença de la diabetis
 - 2.2. Cost de la diabetis
 - 2.3. Grau de coneixement de la diabetis, compliment i satisfacció
 - 2.4. Factors de risc de desenvolupar la diabetis. Test de Findrisk
3. Estudiar el tractament per tractar la malaltia
 - 3.1. Tractament amb insulina
 - 3.2. Antidiabètics orals
 - 3.3. Tractaments monoteràpia i combinats amb antidiabètics orals
 - 3.4. Tractament combinat amb antidiabètics orals i insulina
 - 3.5. Trobar la millor combinació de fàrmacs i tractament idoni
 - 3.6. Combinació de fàrmacs, dieta i exercici físic

1.3. Enfocament i mètode seguit

Primer es farà un recorregut per la literatura científica per poder analitzar l'estat de l'art d'aquesta malaltia i després es desenvoluparan els diferents punts dels objectius: Partint d'una visió global de la malaltia s'analitzaran els diferents tractaments i l'impacte d'aquesta malaltia a la societat així com el cost que suposa el seu tractament.

En quan a la prevalença ens basarem en estudis existents a la bibliografia i en dades proporcionades per l'OMS. La prevalença és un terme en epidemiologia que es refereix a la proporció de persones, que en una població determinada i en un temps concret estan afectats per la malaltia. No s'ha de confondre amb la incidència que es la proporció de persones, prèviament

sanes, que desenvolupen la malaltia en una població determinada durant un període de temps, generalment un any.

El 2014 es va fer un estudi⁵ en el que es va analitzar el coneixement, compliment i satisfacció de persones amb diabetis. La mostra utilitzada va ser de 652 pacients diagnosticats de diabetis i aquests emplenaven un qüestionari amb diferents preguntes relacionades amb la seva malaltia. Analitzarem aquest estudi i veurem com influeix el coneixement de la malaltia en el grau d'adherència i satisfacció en el tractament.

En quan al cost s'analitzarà quin valor representa per cada persona amb diabetis i el seu entorn el diagnòstic i tractament de la malaltia. La diabetis, per avui, és una malaltia crònica (no es cura), persistent (per tota la vida) i requereix una participació activa en el tractament per part del malalt i té uns costos no sempre fàcils de quantificar. Apart dels costos personals també hi ha uns costos socials tant directes (hospitalització, consultes externes, atenció a domicili,...) com costos indirectes (incapacitat laboral, jubilacions anticipades, mortalitat precoç,...). Els costos sanitaris o costos directes inclouen complicacions agudes de la malaltia. Aquestes complicacions també seran analitzades¹³.

Segons l'OMS esta ben demostrat que el cost humà i econòmic de la diabetis es podria reduir notablement si s'invertís en prevenció, sobre tot en el diagnòstic precoç, per a evitar l'aparició de complicacions.

S'estudiarà el Test de Findrisk que consisteix en unes poques preguntes que serveixen per veure la predisposició a desenvolupar diabetis i s'analitzen vuit factors de risc obtenint-se una puntuació final que indica el risc de desenvolupar la malaltia. S'analitzen quins son aquests factors de risc i els resultats del test de Findrisk^{1,11} que es va fer l'any 2017 sobre més de 20000 persones de les quals poc més del 41% eren d'Espanya.

En quan als tractaments per la diabetis es veuran quin són els principals antidiabètics orals i quin és el seu mecanisme d'acció. Aquests antidiabètics orals poden actuar sols (monoteràpia) o combinats amb altres antidiabètics o amb insulina per tal de rebaixar el grau d'hemoglobina glicosilada (HbA1c), un paràmetre que té en compte la glucèmia mitjana existent durant les darreres 8 setmanes a la seva determinació. Aquesta glucosa mitjana que circula en sang és un paràmetre útil per veure l'estat del pacient. Finalment s'analitzarà alguna combinació de tres antidiabètics orals i es veurà la seva efectivitat en el descens de la HbA1c. Es buscarà alguna combinació d'antidiabètics orals que juntament amb una dieta saludable i exercici físic moderat sigui efectiva pel tractament de la diabetis.

1.4. Planificació del treball

A la planificació del treball es mostres les diferents tasques de cada fase per tal d'assolir els objectius d'aquest treball i elaborar les diferents entregues i l'autoavaluació del projecte.

1.4.1. Tasques

- **Fase 0 (10 dies)**
 - **Tasca 0.** Definició dels continguts del treball
- **Fase 1 (12 dies)**
 - **Tasca 1.** Elaboració del Pla de Treball. Redacció d'un document amb els objectius del projecte, les tasques a realitzar i la duració prevista de cadascuna d'elles, la metodologia a seguir i fites amb les dates clau corresponents.
- **Fase 2 (24 dies)**
 - **Tasca 2.** Cerca i obtenció de dades sobre la prevalença de la malaltia.
 - **Tasca 3.** Cerca a la literatura científica d'informació sobre la diabetis: tipus, símptomes i causes de la diabetis.
 - **Tasca 4.** Malalties associades i complicacions a llarg termini.
 - **Tasca 5.** Cerca a la literatura científica d'informació sobre el diferents tractaments per tractar la diabetis mellitus.
 - **Tasca 6.** Determinar el cost que suposa aquesta malaltia.
 - **Tasca 7.** Analitzar el grau d'incidència i prevalença de la malaltia.
 - **Tasca 8.** Analitzar el grau de coneixement compliment i satisfacció en la població.
 - **Tasca 9.** Identificar els factors de risc de la malaltia
 - **Tasca 10.** Realització d'un informe de seguiment del projecte amb els resultats obtinguts fins el moment així com els contratemps, dificultats i alteracions de la planificació sorgits durant la realització de la primera fase.
- **Fase 3 (20 dies)**
 - **Tasca 11.** Anàlisi dels resultats obtinguts en el tractament combinat amb antidiabètics orals i en el tractament combinat amb antidiabètics orals insulina.
 - **Tasca 12.** Efectes favorables i desfavorables dels tractaments combinats de la diabetis mellitus tipus 2.

- **Tasca 13.** Elaboració del segon informe de seguiment estructurat de forma similar al primer informe.
- **Fase 4 (16 dies)**
 - **Tasca 14.** Redacció de la memòria. Tasca que s'inicia a principis de la fase anterior i que s'estén, pel tancament de la memòria 16 dies més des de la finalització de la tercera fase.
- **Fase 5 (11 dies)**
 - **Tasca 15.** Elaboració de la presentació (4 dies).
 - **Tasca 16.** Defensa virtual del projecte (7 dies).

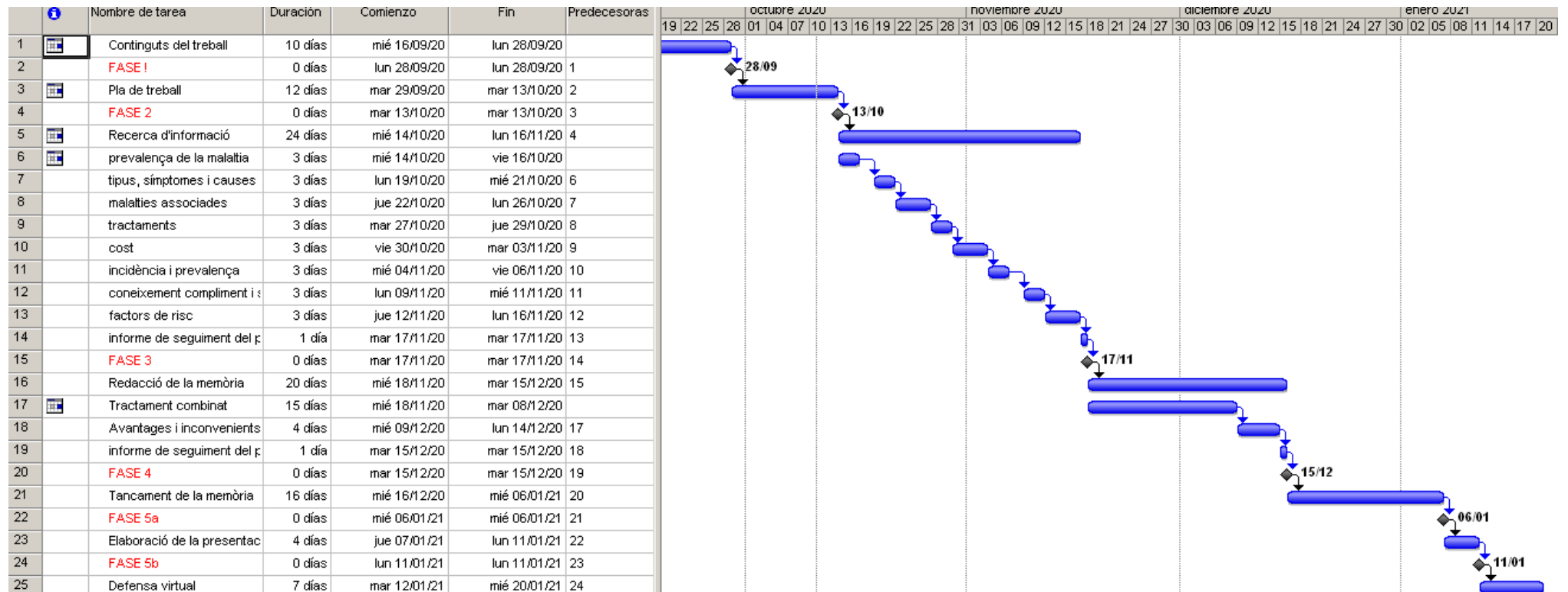
1.4.2. Calendari

A continuació es mostra el calendari dels mesos d'octubre a gener amb la corresponent planificació del Treball Final de Màster. S'indiquen totes les tasques planificades per a la consecució dels objectius del projecte així com el temps de dedicació per cadascuna d'elles (Diagrama de Gantt).

També s'indiquen les fites i la data a la que de no haver-se assolit les tasques corresponent, s'hagués vist afectat negativament l'avançament del projecte. Com a pla de contingència s'ha suposat que els caps de setmana no es treballarà a no ser que si les circumstàncies ho demanden fos necessari.

Les diferents fases corresponen als períodes que dura cada PAC. La data final de fase correspon al lliurament de la mateixa. Dintre de cada tasca s'especifica l'objectiu que s'assolirà.

1.4.3. Diagrama de Gantt



1.4.4. Fites

En aquest apartat s'indiquen les dates clau en les que determinades tasques haurien d'estar finalitzades perquè el projecte pugui seguir avançant sense posar en risc la consecució dels objectius establerts. El retard en l'assoliment de qualsevol de les fites podria afectar a les tasques següents així com al compliment de les dates de lliurament previstes. A continuació es detallen les fites, dates clau i fase del projecte en que estan incloses:

- Definició dels continguts del treball (28-09-20) – Final de la fase 0 – PAC0
- Lliurament del pla de treball (13-10-20) – Final de la fase 1 – PAC1
- Lliurament del primer informe de seguiment (16-11-20) – Final de la fase 2 – PAC2
- Lliurament del segon informe de seguiment (14-12-20) – Final de la fase 3 – PAC3
- Lliurament de la memòria (05-01-21) – Final de la fase 4 – PAC4
- Lliurament de la presentació (10-01-21) – Final de la fase 5a – PAC5a
- Defensa del TFM (20-01-21) – Final de la fase 5b – PAC5b

1.5. Anàlisi de riscos

A la majoria de projectes hi ha factors i events no desitjats que poden amenaçar al correcte avenç del projecte o inclús impedir l'assoliment dels objectius plantejats. A continuació s'indiquen alguns dels problemes que podrien sorgir durant la realització del projecte:

1. Falta de temps. Possiblement és el risc més important ja que el treball es realitza en un termini molt ajustat. Si és possible cal finalitzar les tasques tant aviat com sigui possible per disposar d'un marge i poder assumir imprevistos. També s'ha deixat el marge dels caps de setmana.
2. Planificació incorrecta. Priorització errònia de les tasques que comporti dedicar, innecessàriament, excessiu temps a tasques que poden solapar-se amb altres més crítiques.
3. Falta d'informació específica. Falta de tests i treballs experimentals de comparació de tractaments.
4. Malaltia o events familiars no previstos podrien retardar la planificació inicial.
5. Problemes de hardware. Possibles problemes amb l'ordinador.

1.6. Resum dels productes obtinguts.

Aquest treball suposa el lliurament de diferents entregues distribuïdes en 5 PACS que inclouen:

1. Pla de Treball. Es el present document. En aquest es defineixen de forma clara els objectius del projecte, s'estableixen les tasques necessàries per assolir amb èxit els objectius plantejats i es fixa l'ordre i la durada de les diferents tasques. També s'inclou una valoració de possibles riscos que podrien aparèixer a mesura que avança el projecte.
2. Memòria. Constituirà el document principal on es reflexarà tot el treball realitzat. Detallarà el procediment seguit, els resultats obtinguts i les conclusions del projecte.
3. Presentació virtual. Exposició que inclourà els aspectes més rellevants del treball. Se presentaran les diverses fases del treball de manera resumida.

A més s'inclourà una autoavaluació del projecte, document redactat a la finalització del projecte i que inclourà una valoració crítica del mateix, grau d'assoliment dels objectius i aspectes a millorar.

1.7. Descripció del contingut de la memòria.

El contingut d'aquesta memòria s'ha dividit en tres blocs: visió global de la malaltia, impacte d'aquesta en la societat i possibles tractaments de la diabetis. Començarem explicant que és la diabetis i els diferents tipus que podem trobar. A continuació veurem quins són els símptomes d'aquesta malaltia i les seves causes així com les complicacions que es poden presentar.

Veurem com es pot mesurar el risc de desenvolupar aquesta malaltia i quin és l'impacte de la diabetis tant a Espanya com al món.

Comentarem també com es tracta la malaltia i en què consisteix el control metabòlic. Finalment, veurem les conclusions que podem treure d'aquest treball.

2.VISIÓ GLOBAL DE LA MALALTIA

2.1.La malaltia.

Segons la OMS la diabetis mellitus es defineix com “una malaltia crònica que apareix quan el pàncrees no produeix insulina suficient o quan l'organisme no utilitza eficaçment la insulina que produeix”. L'efecte de la diabetis no controlada és la hiperglucèmia, és a dir, l'augment de sucre a la sang.²

La diabetis mellitus és doncs una malaltia de caràcter crònic que es caracteritza per una falta de disponibilitat de la insulina, hormona encarregada del correcte control dels nivells de glucèmia en l'organisme. La insulina redueix la concentració de glucosa en sang i facilita el pas d'aquesta cap als teixits. El glucagó és l'enzim que s'encarrega de facilitar l'alliberament de glucosa des de les nostres reserves cap a la sang. Les dues hormones, insulina i glucagó, són secretades pel pàncrees i estan controlades per la somatostatina.

Es poden diferenciar quatre tipus de diabetis segons la seva etiologia. Es fa referència a diabetis mellitus tipus 1 quan es produeix una destrucció autoimmune de les cèl·lules beta pancreàtiques i diabetis de tipus 2 quan es produeix de manera conjunta una resistència a la insulina juntament amb un defecte en la secreció. Tots dos tipus de diabetis deuen diferenciar-se de la diabetis mellitus gestacional que es produeix durant l'embaràs. A més dels tres tipus de diabetis mellitus esmentats, hi ha altres molt menys comuns.

Aquests altres tipus específics de diabetis son deguts a altres motius, com alteracions genètiques en la funció de les cèl·lules β , defectes genètics en l'acció de la insulina, malalties del pàncrees exocrí (com fibrosi quística) i diabetis induïda per fàrmacs o productes químics⁴.

La diabetis és una malaltia molt comú. S'estima que al món hi ha al voltant de 422 milions de persones amb diabetis. De fet s'estima que aquesta xifra pugi fins a 640 milions al 2040. Aquesta malaltia s'està convertint en una epidèmia mundial i esta relacionada amb el ràpid augment del sobrepès, l'obesitat i la inactivitat física. La OMS considera que el 50% de les persones que tenen diabetis estan sense diagnosticar. Es calcula que les morts per diabetis augmentaran més d'un 50% en els propers 10 anys i serà la setena causa mundial de mort per l'any 2030.²

En 2013, per primera vegada en la seva història, l'Organització Mundial de la Salut (OMS) va incloure aquesta malaltia entre les deu que més morts provoquen, amb 1,4 milions de persones mortes anualment per causes relacionades amb ella.

També a nivell mundial, el cost de tractar la diabetis o les seves complicacions s'ha incrementat un 208% en els últims nou anys, estimant-se a dia d'avui al voltant dels 470.000 milions de dòlars.

Segons la OMS, en un estudi de 2016 la diabetis mellitus ocupa la setena posició entre les causes de mort⁴⁵

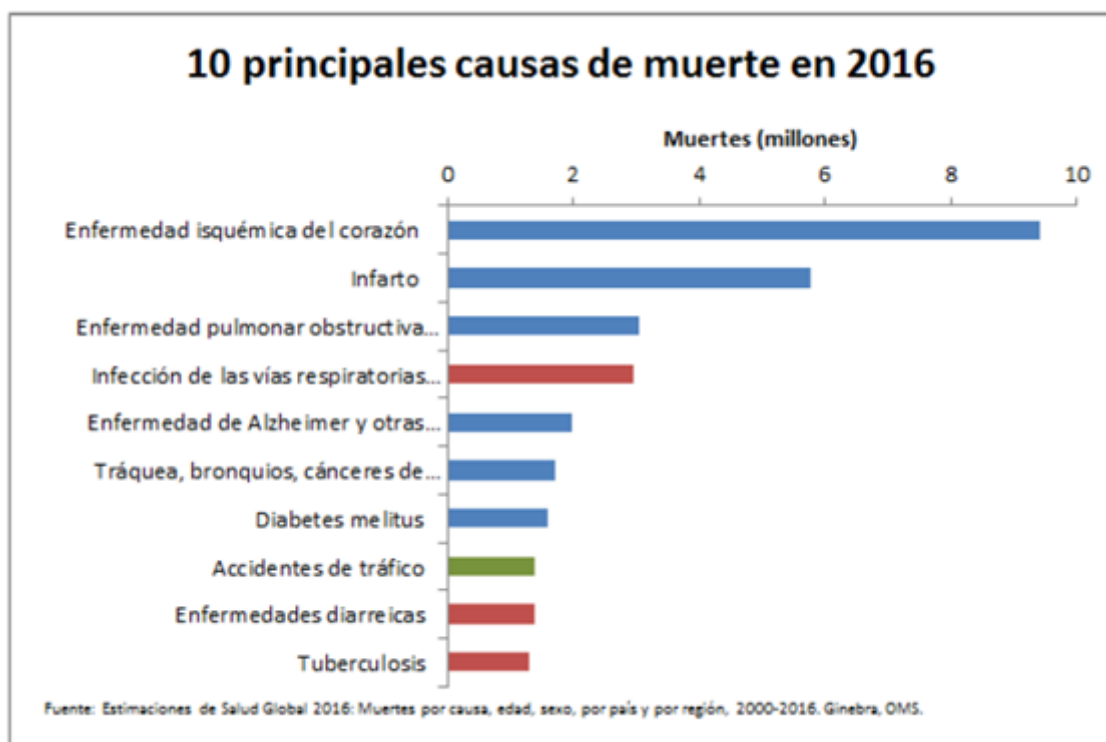


Figura 1. Principals causes de mort segons la OMS

La forma més freqüent de diabetis és la diabetis tipus 2 (85-90%). Es un tipus de diabetis casi exclusiva d'adults, tot i que actualment cada dia es veu més en nens i adolescents. Als EE.UU. de cada 10 diabètics menors de 18 anys, 2 ó 3 tenen diabetis tipus 2.

La diabetis tipus 1 és característica de persones joves. Pràcticament el 95% dels nens i adolescents que tenen diabetis a Espanya tenen diabetis tipus 1. Es calcula que a Espanya hi ha 29000 menors de 15 anys amb diabetis mellitus i cada any hi ha 1100 casos nous.¹

2.2.Causas de la diabetis

En la majoria dels casos, la causa específica de la diabetis no està clara. Hi ha factors de risc immutables, com ara l'edat (risc alt), canvis abans de la hiperglucèmia, antecedents familiars de diabetis, alteració de la tolerància a la glucosa, l'edat, etc., així com altres factors modificables, com l'obesitat, el tabaquisme, el sedentarisme, la pressió arterial alta o la dieta¹. És per això que l'exercici físic i una dieta saludable són essencials per a prevenir la malaltia i controlar-la després de diagnosticar-la.

Vegem quins són els factors que influeixen en els diferents tipus de diabetis:

- **Diabetis tipus 1**

Com es va esmentar anteriorment, la diabetis tipus 1 és una malaltia crònica habitual a la primera vida (infància i adolescència), ja que el pàncrees no pot produir prou insulina. Fins ara, la causa exacta de la diabetis tipus 1 no està clara i se sap que es combinen molts factors entre ells tenim els següents¹:

- **Factor genètic.** La susceptibilitat a la diabetis s'hereta, no la pròpia diabetis. Entre els nens i adolescents amb diabetis, només el 13% dels pares o germans tenen aquesta malaltia. Sabem que la raó no es deu completament a l'herència per les investigacions realitzades sobre bessons idèntics. Quan els bessons tenen diabetis tipus 1, només en la meitat dels casos l'altre bessó desenvoluparà la malaltia. Si la causa fos purament genètica, els dos bessons desenvoluparien aquesta malaltia.
- **Autoimmunitat.** Normalment, el sistema immunitari pot protegir el nostre cos, però en determinades malalties (com diabetis, lupus, artritis, etc.), el sistema immunitari pot danyar el nostre cos. En el cas de la diabetis, respon a les cèl·lules productores d'insulina. La manera de mostrar aquest fenomen a la sang és mesurant anticossos. Aquests anticossos solen desaparèixer de la sang gradualment després del diagnòstic de diabetis.
- **Dany ambiental.** Aquest factor pot ser un virus, toxines, alguna cosa a la dieta o alguna cosa que encara desconeixem. És el pont entre els factors genètics i l'autoimmunitat.

La manera de com es desenvolupa la diabetis tipus 1 és la següent^{1,4}:

- Una persona hereta, si té un progenitor diabètic, una certa predisposició (al voltant del 40%) a patir diabetis.
- Aquesta tendència d'heretar la predisposició a patir diabetis pot permetre a un virus o a un altre factor lesiu danyar les cèl·lules beta
- Les cèl·lules β danyades no es poden reconèixer i el cos humà respondrà produint anticossos contra algunes d'elles.
- S'activen els glòbuls blancs que es dirigeixen al pàncrees i lesionen més cèl·lules beta,

Sabem que la majoria de les persones que desenvolupen diabetis no ho fan d'un dia per a un altre. Es tracta d'un procés que pot durar anys, fins i tot iniciar-se des del naixement.

• **Diabetis tipus 2**

La diabetis tipus 2 és la diabetis més freqüent entre les persones majors de 40 anys. Tot i que augmenta molt la seva incidència en adolescents i fins i tot en preadolescents amb obesitat, també s'anomena diabetis en adults. En aquest tipus de diabetis, la capacitat de produir insulina no desapareix, però el cos presenta una resistència a aquesta hormona. En les primeres etapes de la malaltia, el pàncrees produeix quantitats normals o superiors d'insulina. Amb el pas del temps, la producció d'insulina del pàncrees pot disminuir.

Hi ha dues causes principals i ben conegudes de patir diabetis de tipus 2 ³⁷

- **Factor genètic o hereditari.** La diabetis tipus 2 té un risc genètic més elevat que la tipus 1. En gairebé tots els casos, el pare o l'avi pateix la malaltia. Els fills d'un progenitor diabètic tenen un 40% de risc de desenvolupar DM2, enfront del risc del 7% de la població i si els dos

progenitors són diabètics, el risc augmenta al 70%. El risc relatiu per a un germà està al voltant de tres³⁸. En el cas de bessons idèntics, si un té aquesta malaltia, l'altre té un 80% de probabilitats desenvolupar-la.

- **Estil de vida.** El 80% de les persones amb diabetis tipus 2 són obeses i porten una vida inactiva. El 20% restant sol tenir defectes genètics, cosa que condueix a la resistència a la insulina

Els pacients amb diabetis tipus 2 poden mantenir un nivell elevat de sucre en la sang durant diversos anys sense símptomes de diabetis. Quan es realitzen proves d'orina o sang per altres motius, el diagnòstic sol ser accidental. Els símptomes de la diabetis tipus 1, que anomenem a continuació, també poden estar presents³.

2.3. Síntomes de la diabetes.

Els principals símptomes de la diabetis tipus I són els que es descriuen a continuació. En el cas de la diabetis tipus II, no hi ha simptomatologia i la majoria de les vegades s'obté el diagnòstic a partir d'analítiques de rutina.^{1,3}

- **Poliúria:** quan els nivells de glucosa en sang són superiors a 180 mg/dl (llindar renal de la glucosa) apareix glucosa en l'orina (glucosúria) i es produeix una diüresi osmòtica que pot arribar als 3-4 l/dia. Al estar la glucosa alta en la sang, aquesta apareix a l'orina i per poder eliminar-se, necessita dissoldre's en quantitats molt grans d'aigua i per aquesta raó el diabètic orina molts cops.

- **Polidípsia:** sensació de set que presenta el pacient com a mecanisme compensador per a evitar la deshidratació. Per a compensar la pèrdua d'aigua per l'orina es té molta set, inclús de vegades es necessita beure líquids diversos cops durant la nit.

- **Polifàgia:** augment de la gana, causat per la pèrdua de calories per mitjà de l'orina (glucosúria). Al no poder utilitzar la glucosa, les cèl·lules reclamen energia i es tracta de compensar augmentant la quantitat d'aliment.

- **Astènia:** Es caracteritza per fatiga, com sensació de falta de energia i motivació, d'esgotament o cansament. La astènia pot afectar les funcions intel·lectuals: pèrdua de la memòria, menor atenció, concentració i vigilància.. Es presenta per l'alteració en el metabolisme dels macronutrients i del dèficit de glicogen hepàtic i muscular.

- **Pèrdua de pes:** es deu a la pèrdua de glucosa en orina i a l'augment de la lipòlisi. Encara que es mengi més, la glucosa no arriba a les cèl·lules i es perd pes

- **Pruïja:** l'augment de glucosa en sang ocasiona sequedat de pell i dona lloc a l'aparició de pruija. La pruija o el prurit és un formigueig peculiar o irritació incòmoda de la pell que comporta un desig de rascar la part en qüestió. Comunament es diu picor.

- **Infeccions:** la hiperglucèmia crònica és un medi de cultiu excel·lent per als bacteris, i és freqüent l'aparició d'infeccions urinàries, dèrmiques i respiratòries, entre altres.

- **Fatiga:** La falta d'energia que produeix la diabetis pot provocar estats de fatiga i cansament.

- **Irritabilitat:** La diabetis també pot afectar les emocions. Així mateix, les emocions que s'experimenten poden repercutir en els nivells de sucre. Per exemple, algú que experimenta baixos nivells de sucre en la sang sobtadament es pot tornar irritable, i aquest mal humor pot afectar també les relacions interpersonals. Un disgust provoca que el ritme cardíac augmenti, a l'igual que la pressió arterial i el flux sanguini. A més, es produeix agitació, sudoració, taquicàrdia o fins a un infart. Per a un pacient amb diabetis tipus 1, l'enuig pot produir danys en els ronyons i els teixits a l'haver un descontrol de la glucosa.²⁵

- **Visió borrosa:** Ja s'ha comentat que la diabetis afecta a la vista i això pot derivar en una visió borrosa. Quan es té diabetis, els nivells de sucre (o glucosa) en la sang són massa alts. Amb el temps, això pot danyar els ulls. El problema més comú és la retinopatia diabètica. És la causa més comuna de ceguesa entre els adults als Estats Units. La retina és un teixit sensible a la llum que es troba a la part posterior de l'ull. És necessària per veure amb claredat. La retinopatia diabètica danya els petits vasos sanguinis dins la retina i això pot provocar visió borrosa.²⁶

2.4. Complicacions més habituals de la diabetis

Si la diabetis no es controla de manera correcta i adequada es poden esdevenir tant complicacions cròniques com agudes.

Complicacions cròniques: La hiperglucèmia crònica lesiona diferents òrgans, especialment ulls, ronyons, nervis, cor, i en general les artèries. I són aquestes complicacions les responsables de la morbiditat dels pacients diabètics. Un control correcte de les glucèmies pot ajudar a retardar l'aparició i l'evolució posterior³.

Entre les complicacions cròniques, la diabetis comporta un gran risc de desenvolupar malalties cardiovasculars, de les que, de fet, moren més del 50% dels espanyols que la pateixen. A més, la diabetis és la primera causa de ceguesa, malaltia renal terminal i amputacions no traumàtiques de membres inferiors al nostre país.

Complicacions agudes:

Les complicacions agudes més freqüents són les hipoglucèmies, disminucions dels nivells de glucosa que es produeixen per un desajust entre la quantitat d'aquesta que entra a la sang i l'efecte de la medicació destinada a reduir-la.

- Coma diabètic: el coma diabètic és la conseqüència més greu de la diabetis i per això de perill mortal. En un coma diabètic poden presentar-se valors de glucosa en la sang de 1000 mg/dl o inferiors a +/-45mg/DL (els valors normals de glucosa en la sang són de 60 a 120 mg/dl. A més, ocorre una sobre acidificació de la sang (acidosi metabòlica). Aquest coma és ocasionat per infeccions, errors en l'alimentació (massa carbohidrats) o en el cas de diabètics que s'injecten insulina, per un dosatge erroni de la insulina.

- Hiperglucèmia: Elevació del nivell de glucosa en sang per sobre dels 180 mg/DL en valor postprandial. Sol ser conseqüència d'error en el dosatge d'insulina, excés d'hidrats de carboni en el menjar (que també podria considerar-se error en el dosatge d'insulina), o per prendre medicaments que eleven el nivell de glucosa en sang, tals com els anticonceptius orals o els corticoides.

- Hipoglucèmia: Disminució del nivell de glucosa en sang per sota dels 60 mg/DL. Pot ser conseqüència d'exercici físic no habitual o sobreesforç, sobredosi d'insulina, canvi en el lloc habitual d'injecció, ingesta insuficient d'hidrats de carboni, diarrea o vòmits, etc.

- Cetoacidosi diabètica: És més característica de la diabetis I, i és una descompensació per la deficiència d'insulina, que provoca hiperglucèmia, hipercetonèmia, cetonúria i acidosi metabòlica³. Es produeix pel dèficit d'insulina, que ocasiona una hiperglucèmia important, amb glucosúria i diüresi osmòtica amb pèrdua d'aigua i electròlits que dona lloc a la deshidratació del pacient. Alhora, hi ha un augment de la lipòlisi, i s'alliberen un gran nombre d'àcids grassos lliures que en arribar al fetge es transformen en cossos cetònics, responsables de l'acidosi metabòlica.

Els cossos cetònics o cetones són uns productes de rebuig dels greixos. Es produeixen quan el cos utilitza els greixos en comptes dels sucres per generar energia. En una persona amb diabetis es produeixen quan no n'hi ha prou insulina per entrar la glucosa dins les cèl·lules. Les cèl·lules creuran llavors que no hi ha sucre i utilitzaran els greixos com a font d'energia.

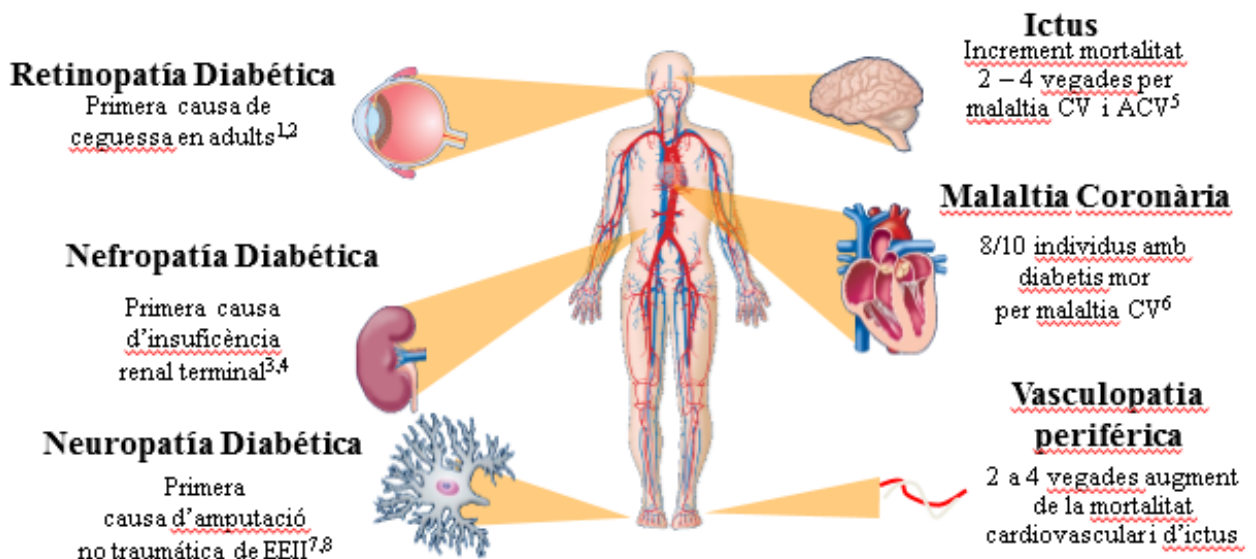
Quan una persona sense diabetis està en dejú durant moltes hores o està vomitant molt, també es poden produir cetones. En aquest cas es produeixen per falta de glucosa. En faltar el sucre les cèl·lules cremaran els greixos per obtenir l'energia que necessiten.

Els símptomes són: poliúria, polidipsia, nàusees, vòmits, astènia, anorèxia, deshidratació, taquicàrdia i hipotensió.

- Descompensació hiperosmolar: Apareix generalment en persones de mitjana edat o ancians diabètics tipus II o en persones que desconeixien que eren diabètics. Es produeix una hiperglucèmia, deshidratació i hiperosmolaritat sense aparèixer cetoacidosi, en quedar una mínima producció d'insulina suficient per a frenar l'aparició de la lipòlisi. Els símptomes. Són els mateixos de la cetoacidosi.³

Altres complicacions de la diabetis.

El 50% dels pacients amb diabetis tipus 2 tenen complicacions en el moment del diagnòstic



¹UK Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes Res* 1990; 13:1–11. ²Fong DS, et al. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl 1):S99–S102. ³The Hypertension in Diabetes Study Group. *J Hypertens* 1993; 11:309–317. ⁴Molitch ME, et al. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl 1):S94–S98. ⁵Kannel WB, et al. *Am Heart J* 1990; 120:672–676. ⁶Gray RP & Yudkin JS. Cardiovascular disease in diabetes mellitus. In *Textbook of Diabetes* 2nd Edition, 1997. Blackwell Sciences. ⁷King's Fund. *Counting the cost. The real impact of non-insulin dependent diabetes*. London: British Diabetic Association, 1996. ⁸Mayfield JA, et al. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl 1):S78–S79.

Figura 2. Complicacions de la diabetis

Malalties a conseqüència de la diabetis

Si els nivells elevats de glucosa en sang no es controlen de manera adequada poden comportar les següents malalties¹:

- Problemes oculars: Retinopatia
- Nefropatia: dany renal
- Neuropatia: dany dels nervis perifèrics: pèrdua de sensibilitat, principalment a les extremitats inferiors començant pels peus i cames.
- Alteracions vasculars: angiopaties. Cor i altres vasos sanguinis
- Peu diabètic
- Malaltia celíaca
- Alteracions tiroidees
- Malalties adrenals
- Problemes a la pell
- Esteatosis hepàtica: fetge gras

3.IMPACTE DE LA MALALTIA A LA SOCIETAT

3.1. Prevalença de la diabetis

Per a descriure en xifres la importància d'una malaltia, en aquest cas la diabetis, es fan servir dos termes epidemiològics la incidència i la prevalença.

La incidència és la proporció de persones, prèviament sanes per aquesta patologia, que desenvolupen la malaltia en una població determinada i durant un període de temps, generalment un any.

La prevalença és la proporció de persones que, en una població determinada i un temps concret, estan afectades per la malaltia.

A causa dels diferents criteris diagnòstics i de les poblacions molt diferents utilitzades en l'estudi, és difícil saber exactament la prevalença de la diabetis en la població general.

Algunes de les dades rellevants són les dades publicades a l'informe de la Federació Internacional de Diabetis (IDF) de 2013. Aquestes dades mostren que la prevalença de diabetis tipus 2 en adults (20-79 anys) és d'aproximadament el 8,5% dels adults de la població de 382 milions, dels quals tenim 198 milions d'homes i 184 milions de dones)¹.

Es creu que aquest nombre augmentarà a 592 milions el 2035.

Es considera que la diabetis és un greu problema de salut perquè sol conduir a un augment de la morbiditat i la mortalitat, principalment a causa de malalties cardiovasculars, insuficiència renal i amputació de les extremitats.

A la majoria de països desenvolupats, la diabetis és la quarta causa de mort, però també és una nova epidèmia per als països en desenvolupament i els països recentment industrialitzats.

Segons dades de l'Organització Mundial de la Salut, basades en el nombre de 135 milions de persones amb diabetis a tot el món el 1995, fins fa poc, es preveia que hi haurà prop de 300 milions el 2025. Tot i així, aquestes xifres es superen fàcilment i, per tant, el 2014 s'han vist afectades 387 milions de persones, la qual cosa equival a una prevalença del 8,3%. Calculen que el 2035 afegirem 205 milions més i el nombre total d'afectats serà de 592 milions. Es preveu que aquest creixement sigui més acusat als països subdesenvolupats.

A aquestes xifres, hauríem d'afegir el nombre de persones amb sobrecàrrega o obesitat amb diabetis o programes de prevenció de la diabetis amb una tolerància a la glucosa alterada.

A Espanya, la prevalença varia en diferents regions, oscil·lant entre el 6,1% i el 18,7%. El 1995 parlàvem de diabetis en 2,1 milions de persones. Segons la Diabetes Research, actualment, el 13,8% dels hispans majors de 18 anys pateixen diabetis tipus 2, que equival a 5,3 milions de persones. D'aquest percentatge, el 7,8% es va diagnosticar, però un altre 6% no es va diagnosticar. Dit d'una altra manera, s'han diagnosticat prop de 3 milions de persones, però 2,3 milions no saben que tenen la malaltia.

A la taula 1 es mostren dades globals de prevalença amb el % persones afectades majors de 18 anys i el nombre d'aquestes.

Dades globals de prevalença (%)		
	% de persones afectades majors de 18 anys	Nombre de persones afectades majors de 18 anys
Diabetis Mellitus (DM) total	13.8	5.301.314
DM coneguda	7.8	2.996.395
DM no coneguda	6.0	2.304.919
Tolerància anormal de la glucèmia	9.2	3.534.210
Glucèmia basal alterada	3.4	1.306.121
Obesitat (IMC >30 kg/m ²)	28.2	10.863.431

Taula 1: Dades globals de prevalença segons l'estudi diabet.es ²⁷

També s'estudien les diferències en el nombre de persones afectades per edat i gènere. Entre els 61 i els 75 anys, el 29,8% de les dones i el 42,4% dels homes tenen diabetis tipus 2.

La prevalença de diabetis tipus 2 augmenta amb l'edat, representant el 90-95% dels casos de diabetis recentment diagnosticats.

És important destacar que un gran nombre de persones no saben que tenen diabetis. El retard en descobrir-lo significa que quan es diagnostica el 50% de la malaltia, es produiran complicacions. Si pensem que la diabetis pot afectar a òrgans importants com els ronyons, la visió, el cor o el sistema nerviós, el diagnòstic i tractament de les complicacions és més eficaç si és precoç..

Aquest nombre elevat i creixent de casos es deu en gran mesura al sedentarisme de la població i al menjar.

3.2. Cost de la diabetis

Les despeses sanitàries degudes a la diabetis, l'any 2011 representaven l'11% de la despesa total sanitària al món segons l'IDF (Federació Internacional de Diabetis)²⁸. A més l'estudi SECCAID (Study: Spain estimated cost Ciberdem-Cabimer in Diabetes) va calcular que el cost directe total anual de la diabetis en 2012 va ser de 5.809 milions d'euros, una xifra que representava el 8.2% de la despesa total sanitària espanyola. La despesa farmacològica és la que més pes va tenir.¹²

S'estima que la diabetis i les seves complicacions són responsables de l'ocupació del 20-30% dels llits hospitalaris i representa entre el 8-9% de la despesa sanitària nacional.

Un recent estudi de la London School of Economics³⁶ quantifica en prop de 6.000 milions de euros l'any les despeses directes a Espanya, destinades principalment a tractaments i hospitalitzacions, el que suposa un cost anual per pacient de 1.708 euros¹

Els costos indirectes de la diabetis, corresponents a conceptes com l'absentisme laboral dels pacients, jubilacions anticipades o despeses socials que generen,

se situen en 17.630 milions d'euros l'any a Espanya, tal com es veu a la taula següent, amb la qual cosa el nostre país es troba només per sota d'Alemanya entre els cinc grans estats de la Unió Europea per població i rellevància econòmica^{2,4}. A la taula 2 es mostren els costos indirectes per països.

País	Costos
Alemanya	37.900 M
Espanya	17.630 M
Gran Bretanya	17.300 M
França	12.900 M
Itàlia	12.300 M

Taula 2: Costos indirectes de la diabetis³⁶

3.3. Grau de coneixement, compliment i satisfacció amb el tractament.

El nivell de coneixement dels pacients sobre la malaltia i la medicació influeix en el compliment⁷, la qualitat de vida i el grau de satisfacció⁸, mentre que una baixa satisfacció amb el tractament repercuteixen el compliment terapèutic, el nombre d'episodis d'hipoglucèmia i nivells d'hemoglobina glicosilada (HbA1c).⁹

El nivell de satisfacció amb els diferents tractaments s'ha relacionat amb la qualitat de vida del pacient diabètic però no s'han trobat estudis que relacionin el coneixement sobre la malaltia i el tractament amb la satisfacció dels pacients, avaluada mitjançant qüestionaris validats (DTSQ)¹⁰

El 2014 es va fer un estudi⁵ en el que es va analitzar el coneixement, compliment i satisfacció de persones amb diabetis. La mostra utilitzada va ser de 652 pacients diagnosticats de diabetis i aquests emplenaven un qüestionari amb diferents preguntes relacionades amb la seva malaltia en el que es va preguntar pel nivell de coneixement dels pacients sobre la malaltia i la medicació i com influïa aquest en el compliment⁷, la qualitat de vida i el grau de satisfacció⁸ trobant-se una relació directa.

S'han demostrat disminucions d'hemoglobina glicosilada, lípids, pressió arterial, etc..., com a conseqüència d'un ús adequat dels medicaments, de canvis d'hàbits de vida i de millores en el coneixement de la malaltia⁵.

L'adherència al tractament a llarg termini de les malalties cròniques com la diabetis és problemàtica tal com indiquen Van Dulman et al⁶ quan estudien l'adherència als tractaments mèdics. D'altra banda hi ha una alta variabilitat segons els estudis ja que s'empren diversos mètodes, es fan en països amb diferents recursos i per diferents professionals sanitaris. L'adherència està directament relacionada segons Di Matteo³⁹ et al amb els resultats obtinguts de forma que una mala adherència contribueix segons Simpson et al. A un augment de morbiditat i mortalitat.

En aquest estudi de 2014 es conclou que els pacients que coneixien adequadament el seu tractament van ser 196 (34.1%) i els complidors 432 (76.3%), no havent diferències per edat o sexe. El coneixement i el compliment tendeix a millorar amb el nivell d'estudis, tot i que no ho fa significativament.⁵

En aquest mateix estudi, s'indica que el grau de coneixement de la malaltia és inferior a l'obtingut en altres estudis en el mateix àmbit. La relació directa existent entre coneixement i edat, coneixement i nivell d'estudis i la no relació amb altres factors com sexe o temps d'evolució de la diabetis coincideix amb estudis anteriors en el mateix àmbit.

Segons el mateix estudi, les dades indiquen que el percentatge de coneixedors del seu tractament és molt inferior al percentatge de pacients complidors, la qual cosa es pot explicar pel fet de que pels pacients és possible portar a la pràctica les instruccions de com fer servir els medicaments, encara que no sàpiguem molt bé el per què.

La satisfacció amb el tractament és significativament menor en els pacients que utilitzen insulina en relació als que reben únicament tractament antidiabètic oral⁵.

A l'estudi citat⁵ es confirma que la satisfacció amb el tractament està directament relacionada amb el coneixement sobre la malaltia, i aquesta satisfacció no canvia amb l'edat ni amb el temps d'evolució.

3.4. Detecció precoç de diabetis tipus 2.

Bàsicament hi ha dos tipus d'estratègies de detecció precoç de la diabetis:

- L'estratègia poblacional
- L'estratègia d'alt risc

Dintre de l'estratègia poblacional hi ha tres possibles aproximacions:

1, Mesura de la glucèmia en dejú, estratègia que serveix fonamentalment per a determinar l'existència de "prediabetis" i de diabetis no diagnosticada o desconeguda.

2. Estimació del risc de diabetis incident (a llarg termini). Aquesta estratègia ignora l'estat glucèmic actual del pacient.

3. Aplicació de qüestionaris com a eina primària de cribratge i identificació de subgrups de població en els que és més eficient determinar més tard la glucèmia en dejú o postprandial.

La segona modalitat, estratègia d'alt risc, es basa fonamentalment en la utilització dels recursos i organitzacions d'assistència sanitària en l'atenció als pacients.

A Europa, per a detectar si una persona té risc o no de presentar diabetis en el futur s'utilitza l'escala FINDRISK (Finnish Diabetes Risk Score)^{1,5}.

Es va desenvolupar a Finlàndia i es basa en la recollida d'informació clínica i demogràfica i permet tant el cribratge com l'autocribratge no invasiu. Aquesta escala ha estat traduïda, adaptada i validada a nombroses poblacions europees. L'escala FINDRISK es compon de vuit preguntes amb puntuacions predeterminades i estima la probabilitat de desenvolupar diabetis tipus 2 en els propers 10 anys ¹¹. Costa només uns tres minuts de completar i s'ha utilitzat en moltes campanyes públiques de detecció de la diabetis.

3.4.1. Factors de risc de desenvolupar diabetis tipus 2.

Les variables Findrisk són:

1. Edat
2. Índex de massa corporal: $IMC = \frac{pes\ (kg)}{altura\ (m^2)}$
3. Perímetre de cintura
4. Activitat física
5. Consum de verdures i fruites
6. Consum de medicaments pel control de la hipertensió arterial
7. Antecedents de glucèmia elevada
8. Antecedents familiars de diabetis

A continuació es mostra el full del qüestionari Findrisk amb les puntuacions corresponents a cada pregunta. Es un test ràpid de fer i es convida al lector a que miri quina és la probabilitat que té de desenvolupar en els propers any diabetis mellitus tipus 2. La figura 3 mostra la fitxa de puntuació de l'escala Findrisk.

ESCALA FINDRISC

La prevención: el mejor tratamiento

La escala FINDRISC es un instrumento de cribaje inicialmente diseñado para valorar el riesgo individual de desarrollar DM2 en el plazo de 10 años. Las principales variables que se relacionan con el riesgo de desarrollar DM en esta escala son: edad, IMC, el perímetro de la cintura, hipertensión arterial con tratamiento farmacológico y los antecedentes personales de glucemia elevada.

Se trata de un test con ocho preguntas, en el cual cada respuesta tiene asignada una puntuación, variando la puntuación final entre 0 y 26 *.

Edad

Menos de 45 años	0 puntos
Entre 45-54 años	2 puntos
Entre 55-64 años	3 puntos
Más de 64 años	4 puntos

IMC (kg/m²)

Menos de 25 kg/m ²	0 puntos
Entre 25-30 kg/m ²	1 punto
Más de 30 kg/m ²	3 puntos

Perímetro abdominal (medido a nivel del ombligo)

Hombres	Mujeres	Puntuación
Menos de 94 cm	Menos de 80 cm	0 puntos
Entre 94-102 cm	Entre 80-88 cm	3 puntos
Más de 102 cm	Más de 88 cm	4 puntos

¿Realiza normalmente al menos 30 minutos diarios de actividad física?

Sí	0 puntos
No	2 puntos

¿Con qué frecuencia come frutas, verduras y hortalizas?

A diario	0 puntos
No a diario	1 punto

¿Le han recetado alguna vez medicamentos contra la HTA?

Sí	2 puntos
No	0 puntos

¿Le han detectado alguna vez niveles altos de glucosa en sangre?

Sí	5 puntos
No	0 puntos

¿Ha habido algún diagnóstico de DM en su familia?

No	0 puntos
Sí: abuelos, tíos o primos hermanos (pero no padres, hermanos o hijos)	3 puntos
Sí: padres, hermanos o hijos	5 puntos

PUNTUACIÓN TOTAL

Puntuación total	Riesgo de desarrollar diabetes en los próximos 10 años	Interpretación
Menos de 7 puntos	1 %	Nivel de riesgo bajo
De 7 a 11 puntos	4 %	Nivel de riesgo ligeramente elevado
De 12 a 14 puntos	17 %	Nivel de riesgo moderado
De 15 a 20 puntos	33 %	Nivel de riesgo alto
Más de 20 puntos	50 %	Nivel de riesgo muy alto

* Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. Diabetes Care 2003;26(3):725-31.

Figura 3. Fitxa de puntuació de l'escala Findrisk.

3.4.2. Resultats del test de Findrisk 2017

Les dades més recents que s'han trobat són de l'any 2017, en el que es van realitzar test de FINDRISK^{1,11} a **20.196 persones**. A Espanya es van realitzar **8.369**, que correspon al **41,44% del total**.

1. Edat

Les dades indiquen:

L'edat mitjana dels testats es de 43 anys

Menys de 45 anys: 54,87% (11.081)

45-54 anys: 22,11% (4.466)

55-64 anys: 15,56% (3.142)

Més de 64 anys: 7,46% (1.507)

ELS RESULTATS DE LA PUNTUACIÓ FINDRISK

Els resultats es classifiquen en cinc blocs, tal com es pot veure a la figura 4, i aquests donen aquests resultats:

Menys de 7 punts: Risc baix .: 31,77% (6.417)

Entre 7 i 11 punts: Risc lleugerament elevat .: 33,28% (6.722)

Entre 12 i 14 punts: Risc moderat .: 16,59% (3.350)

Entre 15 i 20 punts: Risc alt .: 15,85% (3.201)

Més de 20 punts: Risc molt alt .: 2,51% (506)

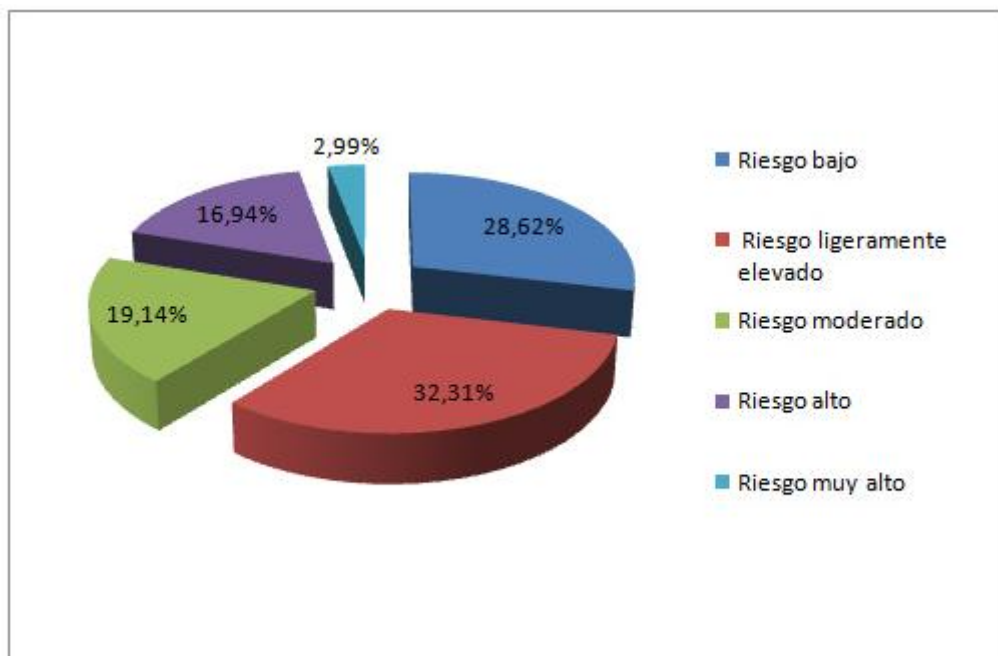


Figura 4. Resultats del test de Findrisk segons el grau de risc

2. Índex de massa corporal

Si analitzem l'índex de massa corporal (IMC) de la mostra, com s'indica a la figura 5, obtenim que l'índex mitjà de massa corporal dels testeats és de 44,69 kg / m² i aquest està distribuït de la manera següent:

Menor de 25 kg / m²: 43,86% (8.858)

Entre 25-30 kg / m²: 33,52% (6.769)

Mayor de 30 kg / m²: 22,62% (4.569)

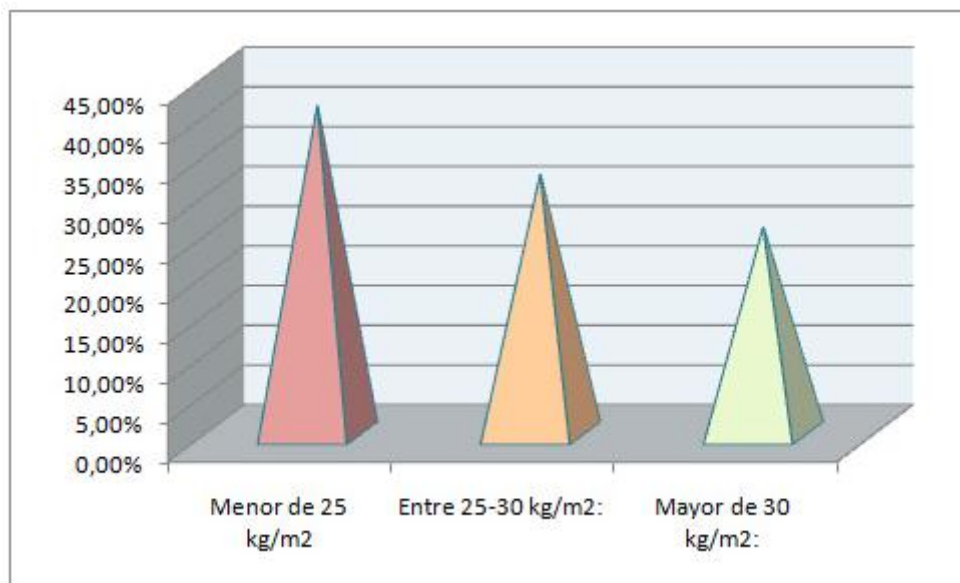


Figura 5. Distribució de l'índex de massa corporal (IMC)

3. Perímetre de cintura mesurat per sota de les costelles (Normalment a nivell del melic)

Homes:

Menys de 94 cm.:	18,49%	(3.735)
Entre 94 - 102 cm.:	21,91%	(4.424)
Més de 102 cm.:	8,93%	(1.803)

Dones:

Menys de 80 cm.:	18,62%	(3.760)
Entre 80 - 88 cm.:	17,09%	(3.451)
Més de 88 cm.:	8,93%	(3.023)

En la figura 6 veiem reflexades aquestes dades amb un diagrama de barres.

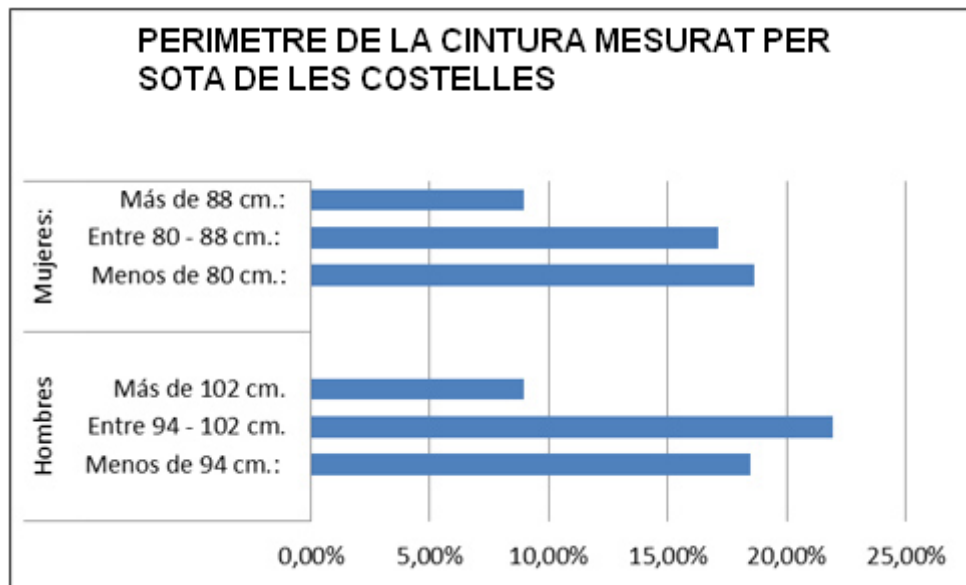


Figura 6. Perímetre de cintura mesurat per sota de les costelles

Les dones sembla que són les que tenen l'índex de major risc en relació a el perímetre de cintura

4. Realitza habitualment a el menys 30 minuts d'activitat física cada dia (o 4 hores setmanals), a la feina i / o en el temps lliure?

Sí: 47,94% (9.681)

No: 52,06% (10.515)

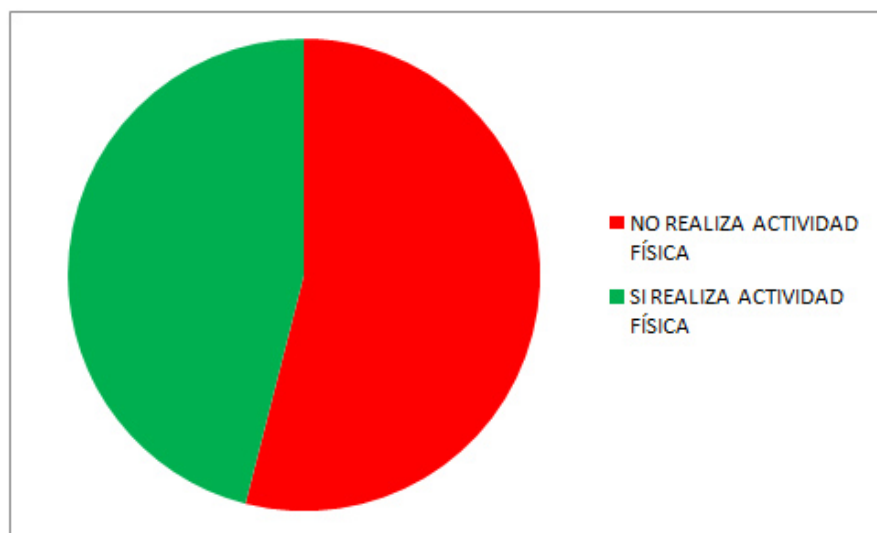


Figura 7. Distribució de l'activitat física realitzada

A la figura 7, veiem que una mica més de la meitat de la població analitzada no realitza 30 minuts d'activitat física diària.

5. Amb quina freqüència menja verdures o fruites?

Tots els dies: 53,04% (10.711)

No tots els dies: 46,96% (9.485)

6. Pren medicació per la hipertensió regularment?

No: 84,81% (17.129)

Sí: 15,17% (3.064)

7. Li han trobat alguna vegada valors de glucosa alts (per exemple, en un control mèdic, durant una malaltia, durant l'embaràs)?

No: 79,48% (16.052)

Sí 20,52% (4.144)

8. Se li ha diagnosticat (DM1 o DM2) a algun dels seus familiars pròxims o altres parents?

No: 39,32% (7.941)

Sí avis, tia, oncle, cosí germà: 29,17% (5.891)

Sí pares, germans o fills: 31,50% (6.361)

Aquestes dades indiquen, la necessitat d'una crida als professionals sanitaris, en el sentit que és possible utilitzar senzills qüestionaris com el FINDRISK per a identificar població de risc.

4. TRACTAMENT DE LA MALALTIA

4.1. Tractament amb insulina

La insulina

La insulina³⁰ és una hormona peptídica composta per 51 aminoàcids amb un pes molecular de 5808 Da. Es produeix als illots de Langerhans del pàncrees. El nom prové de la paraula insula, que significa "illa" en llatí. L'estructura de les diferents espècies animals és lleugerament diferent sent la d'origen porcí la més semblant a la dels humans. La figura 8 mostra la configuració hexamèrica de la insulina.

La insulina és una hormona que té efectes importants sobre el metabolisme i altres funcions de l'organisme. La insulina fa que el fetge, el múscul i les cèl·lules del teixit adipós absorbeixin sucre en la sang, que s'emmagatzema al fetge i al múscul en forma de glicogen i deixi d'utilitzar el greix com a font d'energia²⁵

Quan els nivells d'insulina són baixos o nuls, les cèl·lules humanes no poden captar glucosa i el cos comença a utilitzar greixos com a font d'energia, per exemple, transferint lípids del teixit adipós al fetge per tal de mobilitzar-los com a font d'energia. Per tant, el nivell d'insulina és el principal mecanisme de control metabòlic i la seva ubicació també s'utilitza com a senyal de control per altres sistemes corporals, com ara l'absorció d'aminoàcids per part de les cèl·lules. També té diversos efectes anabòlics sobre el cos. La figura 9 indica com actua la insulina en el nostre cos

La insulina s'utilitza mèdicament per tractar certes formes de diabetis perquè aquesta malaltia es produeix quan el control dels nivells d'insulina no funciona correctament. Els pacients que no desenvolupen diabetis tipus 1 confien en la insulina externa per sobreviure, normalment mitjançant injeccions subcutànies. D'altra banda, els pacients amb diabetis tipus 2 són resistents a la insulina, de manera que poden patir deficiències més relatives. Quan altres medicaments no poden controlar adequadament els nivells de sucre en sang, aquests pacients poden necessitar insulina.

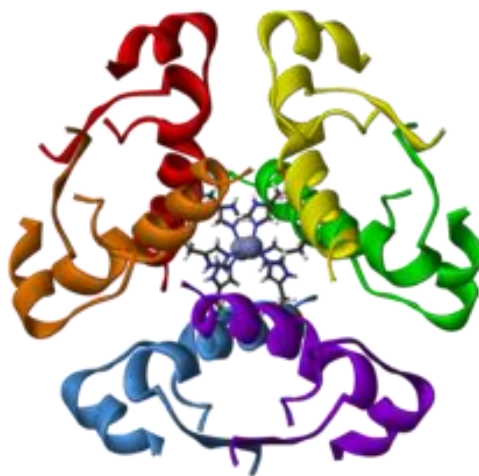


Figura 8. Configuració hexamèrica de la Insulina

HOW DOES INSULIN WORK?

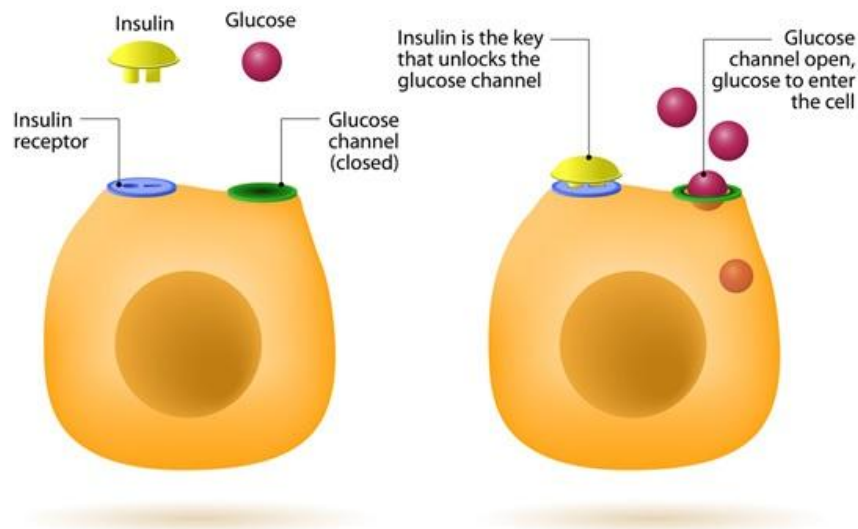


Figura 9. Actuació de la insulina

4.1.1. Classes d'insulina

Existeix diferents tipus d'insulina que es classifiquen en funció de quan de temps passa des de l'administració fins el punt de màxima activitat ^{31,32}

Insulina d'acció ultrarràpida (lispro)

Els anàlegs de la insulina són una classe d'insulina modificades molecularment que permeten canviar l'inici d'acció o la durada. L'inici d'acció d'aquestes insulines és als 10-15 minuts després de l'administració, i el punt màxim d'activitat és als 30-90 minuts. Arribant a durar entre 3 i 4 hores.

Insulina d'acció ràpida (regular)

També s'anomena insulina cristal·lina. L'inici d'acció és als 30-60 minuts de l'administració, i el punt màxim d'activitat és a les 2-3 hores. Amb una durada màxima de 5-7 hores. S'utilitza en els àpats.

Insulina d'acció intermèdia (NPH)

NPH o insulina basal. S'afegeix protrombina a la insulina humana per tal d'alentir el temps d'absorció, fent que la duració sigui de 10 a 13 hores. L'inici de l'efecte és a l'1-2 hores després de l'administració. El punt màxim d'acció apareix a les 4 – 7 hores.

Insulina d'acció lenta (Glargine)

És anàleg de la insulina intermèdia. La durada màxima és de 24 hores.

4.2. Antidiabètics orals.

El tractament inicial de la diabetis de tipus 2 (DM) és mitjançant el control de pes corporal, tenir una dieta sana i fer exercici moderat..

Quan aquestes mesures no funcionen és necessari l'ús de tractament mèdic i cal recórrer a fàrmacs antidiabètics, els anomenats hipoglucèmics orals per aconseguir un control adequat del sucre en sang.

Aquests es poden administrar per separat, monoteràpia, o combinats amb altres fàrmacs antidiabètics o amb insulina per tal d'assolir un benefici terapèutic màxim

Un antidiabètic o hipoglucemiant és aquell medicament que prevé o millora la diabetis mellitus. Els antidiabètics orals són fàrmacs que s'administren per via oral i actuen disminuint els nivells de glucèmia pel que també s'anomenen hipoglucemiants orals. Els antidiabètics orals s'utilitzen per tractar la diabetis mellitus tipus 2, al reduir la hiperglucèmia que es pateix.

Hi ha quatre grans famílies d'antidiabètics segons la forma d'actuar sobre la glucèmia:

1. Secretagogs, la seva acció consisteix en estimular la secreció d'insulina:
 - a) Sulfonilurees. Estimulen la secreció endògena d'insulina per part dels illots pancreàtics. És a dir, augmenten la secreció o alliberament d'insulina endògena a nivell pancreàtic

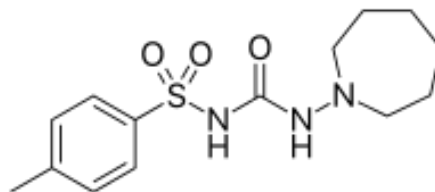


Figura 10. Estructura de les sulfonilurees

- b) Meglitinides. Actuen sobre les cèl·lules beta en un lloc diferent a les sulfonilurees. També augmenten la secreció d' insulina endògena a nivell pancreàtic. Són secretagogs d'acció ràpida.

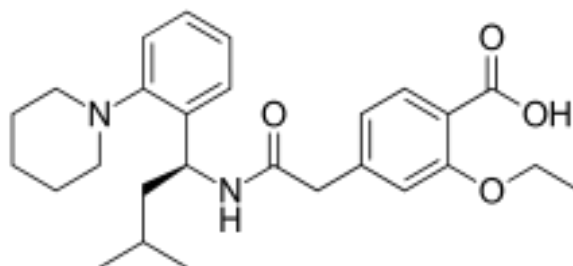


Figura 11. Estructura de les meglitinides

2. Sensibilitzants:

- a) Biguanides: Redueixen la síntesi hepàtica de glucosa, inhibeixen la seva absorció intestinal i augmenten la sensibilitat perifèrica de la insulina

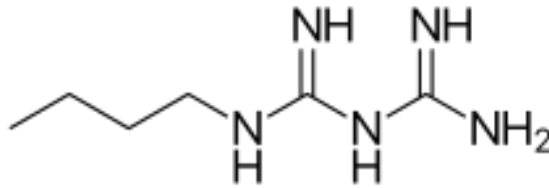


Figura 12. Estructura de les biguanides

També presenten una acció a nivell muscular, augmentant la utilització i la captació de glucosa,

- b) Tiazolidinediones (Glitazones): Milloren la sensibilitat cel·lular a la insulina

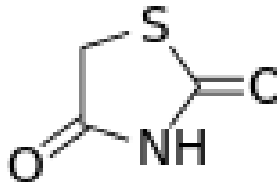


Figura 13. Estructura de les tiazolidinediones

Actuen en el múscul esquelètic i en el teixit adipós, disminuint la resistència a la insulina.

- c) Inhibidors de la alfa glucosidasa intestinal: Redueixen l'absorció de glucosa a l'intestí prim.

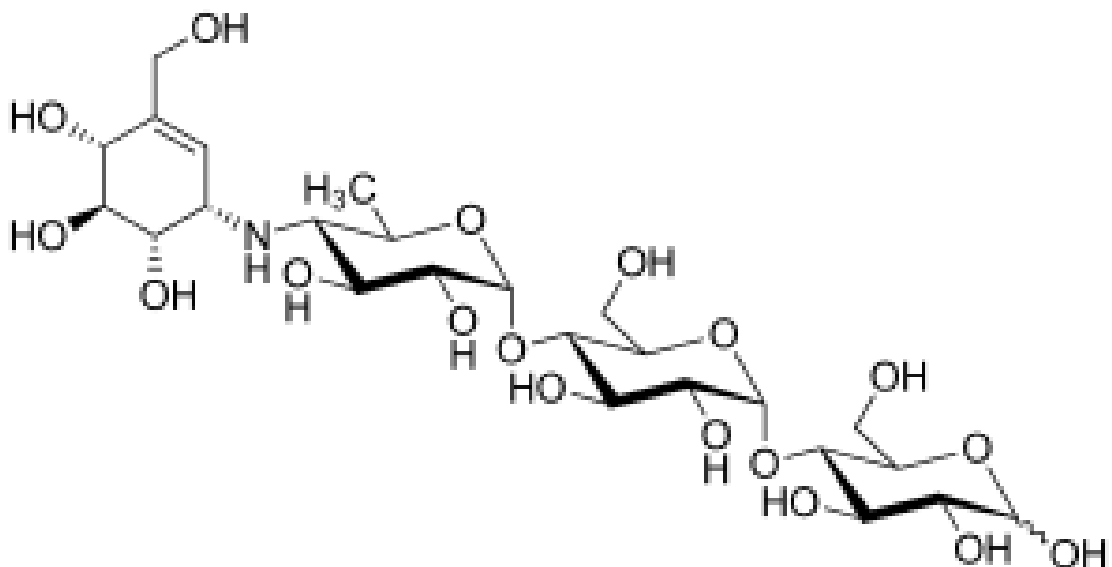


Figura 14. Estructura dels inhibidors de l'alfaglicosidasa

3. Anàlegs dels pèptids:

- a) Inhibidors de la di-peptidil-peptidasa-IV (iDPP-4) (gliptines): inhibeixen l'acció d'aquest enzim afavorint l'acció de les hormones anomenades incretines sobre els seus òrgans diana. Augmenten la secreció o alliberament d' insulina endògena a nivell pancreàtic Són també secretagogs

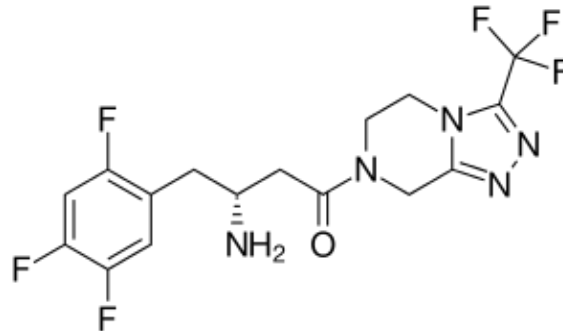


Figura 15. Estructura dels inhibidors de la dipeptidil-peptidasa IV

- b) Incretines: Són de dos tipus: pèptids similars al glucagó (GLP-1) i el polipèptid inhibidor gàstric (GIP). Tant el GLP-1 com el GIP s'inactiven ràpidament per l'enzim di-peptidil-peptidasa-IV (DPP-4).

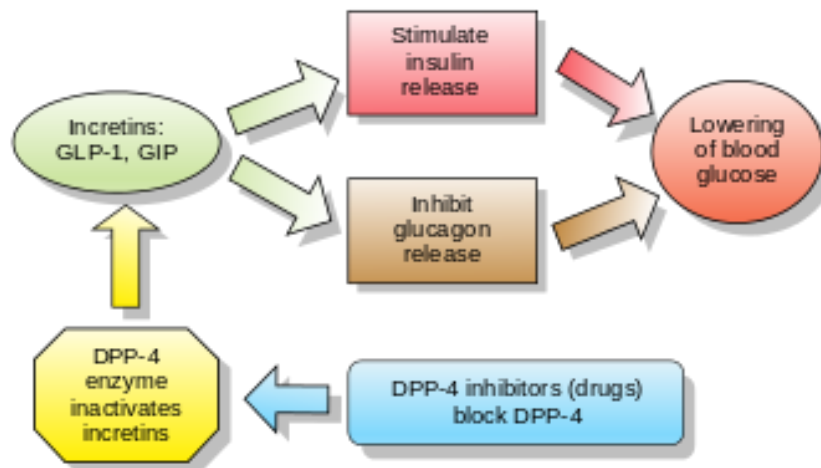


Figura 16. Esquema de l'acció de les incretines (Inhibidors GLP-1 i DPP-4)

Les dues incretinas principals són el polipèptid inhibidor gàstric (GIP) i el pèptid similar a el glucagó tipus 1 (GLP-1). Aquestes dues substàncies han estat objecte de nombroses investigacions per dissenyar nous fàrmacs que siguin útils en el tractament de la diabetis mellitus tipus 2.³³

El GIP és produït per les cèl·lules K que es troben en el duodè i la primera part de l'jejú, mentre que el GLP-1 se sintetitza per les cèl·lula L que es troben principalment en l'ili i el còlon. Tots dos són secretats en resposta a el consum d'aliments, sobretot els rics en greixos i hidrats de carboni.

Juntes, són responsables de l' "efecte incretinas" una resposta secretora d'insulina dues a tres vegades més gran després de l'administració oral de glucosa, en comparació amb l'administració intravenosa de glucosa. En subjectes amb diabetis tipus 2, aquest efecte incretina està disminuït o ja no està present.³⁴

Després del seu alliberament passen a sang i s'uneixen als seus receptors específics abans de ser metabolitzats per l'enzim dipeptidil peptidasa-IV, coneguda de manera abreujada per les seves inicials en anglès DPP-4.

Tant el GIP com el GLP-1 actuen sobre el pàncrees i estimulen la producció d'insulina. A causa d'això disminueixen la glucèmia, ja que la insulina és la principal hormona hipoglucemiant.

El GLP-1 té també altres accions: Inhibeix la secreció de glucagó (hormona que eleva la glucèmia), retarda el buidament de l'estómac i disminueix el consum de aliments.³⁵

4. Augmenten la eliminació de glucosa.

Glucosúrics (Gliflozines): Els inhibidors del cotransportador sodi-glucosa tipus 2 (I-SGLT2) bloquegen la recaptació de glucosa en els túbuls renals, produint pèrdua de glucosa per l'orina. Actuen doncs a nivell renal, disminuint la reabsorció de glucosa. Produeixen una lleu pèrdua de pes i una reducció lleu en els nivells de glucosa en sang amb poc risc d'hipoglucèmia. La infecció urinària és un efecte secundari comú.

Es poden indicar monoteràpies o teràpies combinades de medicaments, fonamentalment la metformina amb una sulfonilurea o insulina. Quan s'indica la combinació d'un antidiabètic oral amb la insulina, sempre es fa servir la insulina d'acció intermèdia o perllongada, anomenada NPH i en horari nocturn.

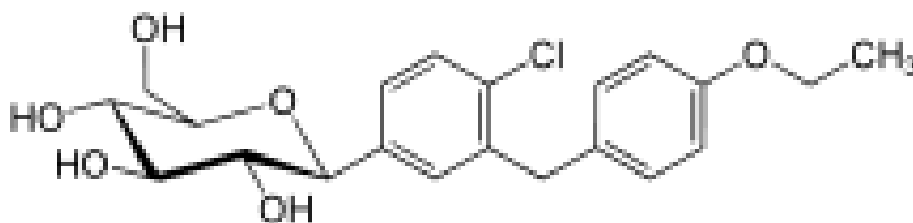


Figura 17. Estructura d'un glucosúric

A continuació es mostra una taula amb les principals característiques dels antidiabètics orals i insulina indicant quin és el principi actiu i les avantatges i inconvenients de cadascun d'ells així com el mecanisme d'acció i cost del tractament.

FAMILIA: FARMACOLOGIC	GRUP	FARMAC: PRINCIPI ACTIU	MECANISME D'ACCIÓ	AVANTATGES	INCONVENIENTS	COST
Biguanides		Metformina	Augmenten la acció perifèrica de la insulina. Disminució producció hepàtica de glucosa	Amplia experiència. No hipoglucèmies. ↓Events CV(UKPDS)	Efectes adversos GI Acidosi làctica (rara) Déficit vitamina B12 Contraindicacions: acidosi, hipòxia, deshidratació	Baix
Tiazolidindiones (Glitazonas)		Pioglitazona	Augmenten la acció perifèrica de la insulina. Augmenten la sensibilitat a la insulina	No hipoglucèmies. Durabilitat. ↑HDL ↓TG ↓Events CV(ProActive)	Augment de pes. Edemes/ICC Augmento risc fractures	Mig
Sulfonilurees		Clorpropamida Gliblencamida Gliclazida Glimepirida Glipentida Glipizida Gliquidona Glisentida	Augmenten la secreció d'insulina.	Amplia experiència ↓Complicacions microvasculars (UKPDS)	Hipoglucèmia Augment de pes. Dubtosa alteració del preconditionament isquèmic miocàrdic. Escasa durabilitat.	Baix
Meglitinides (Glinides)		Repaglinida Nateglinida	Augmenten la secreció d'insulina.	↓ Hiperglucèmies postprandials Dosificació flexible	Hipoglucèmia Augment de pes Dubtosa alteració del preconditionament isquèmic miocàrdic. Precisa múltiples dosis.	Baix
Inhibidors alfa-glucosidasa		Acarbosa Miglitol	Alenteix la digestió i absorció intestinal de carbohidrats	No hipoglucèmies. ↓ Hiperglucèmies postprandials. Possible ↓ events CV(STOP-NIDDM) Acció local	Eficàcia moderada (HbA1c) Efectes adversos GI Precisa múltiples dosis.	Baix
Inhibidors de l'enzim DPP-IV (Gliptines)		Sitagliptina Vildagliptina	↑Secreció d'insulina (glucosa dependent)	No hipoglucèmia. Ben tolerats	Urticaria/Angioedema Dubtós ↑ pancreatitis	Alt

	Saxagliptina Linagliptina Alogliptina	↓ Secreció de glucagó (glucosa dependent) Incrementen la acció de GLP-1		Dubtós augment ingressos hospitalaris por ICC	
Agonistes del receptor GLP-1 (anàlegs de les incretines)	Exenatida Liraglutida Lixisenatida Dulaglutida Albiglutida Taspoglutida	↑ Secreció d'insulina (glucosa dependent) ↓ Secreció de glucagó (glucosa dependent) ↓ Buidament gàstric Augmenten sacietat. Incrementen l'acció de GLP-1	No hipoglucèmia. Disminució de pes ↓ Hiperglucèmies postprandials. ↓ Alguns factors RCV Liraglutida ↓ events CV i benefici nefropatia(Leader)	Efectes adversos GI ↑ Freqüència cardíaca Dubtós ↑ pancreatitis Hiperplàsia cèl·lules C /Carcinoma medul·lar de tiroides en animals Injectable Requereix ajustos de dosis	Molt alt
Inhibidors de SGLT2 (Glifozines)	Canaglifozina Empaglifozina Dapaglifozina	Disminueixen la reabsorció de glucosa pel ronyó, augmentant la glucosúria. Inhibeixen el cotransportador de sodi i glucosa.	No hipoglucèmia. Disminució de pes ↓ Pressió arterial. Efectiu en qualsevol estadi. Canaglifozina y Empaglifozina (Canvas y Empa-Reg) ↓ events CV i benefici nefropatia	Infeccions genitourinàries. Poliúria Depleció de volum/hipotensió/Mareig Augment de LDL ↑ Creatinina (transitori) Canaglifozina ↑ risc d'amputacions i fractures	Alt
Insulines y anàlegs d'insulina	Anàlegs acció ràpida: Lispro, Aspart, Glulisina Insulina ràpida: Regular Humana Intermedia : NPH Anàlegs basals: Glargina, Detemir Degludec Premesclades	Augmenten la utilització i eliminació de glucosa. Disminueixen la producció hepàtica de glucosa.	Eficaces per a tots els individus Eficàcia teòricament il·limitada ↓ complicacions microvasculars (UKPDS)	Hipoglucèmia Augment de pes Dubtós efecte mitogènic Injectable Requereix ajustos de dosis Reticències per part dels pacients	Humanes: mig Anàlegs: alt

Taula 3: Resum dels principals grups d'antidiabètics orals.

DPP-IV: dipeptilpeptidasa IV; GLP-1: Péptit similar a glucagó; SGLT2. cotransportador de sodi i glucosa 2 - Cost mensual: baix<15€, mig, 15-30€, alt 31-60 €, molt alt > 60 €
Adaptat de Inzucchi SE, et al. Diabetes Care 2015; 38: 140-149

4.2.1. Característiques principals dels antidiabètics orals.³

Secretagogs d'insulina

- Sulfonilurees:
 - Estimula la secreció d'insulina a escala de la cèl·lula pancreàtica.
 - Administrar 30 minuts abans dels menjars.
 - Poden produir hipoglucèmies.
- Meglitinides:
 - Útil en el control de la glucèmia postprandial.
 - Estimula la secreció pancreàtica d'insulina.
 - Administrar 15 minuts abans dels menjars.
 - Poden produir hipoglucèmies.
- Sitalpliptina (inhibidors de la DPP-4)
 - El seu mecanisme d'acció és impedir l'acció de l'enzim DPP-4, encarregat de la degradació de la GLP-1 (GLP-1: anomenada *incretina*, és un pèptid intestinal alliberat per l'estímul del menjar, capaç d'estimular la secreció d'insulina, que es troba disminuït en les persones amb diabetis de tipus II).
 - Estimulen la secreció d'insulina quan la glucèmia és superior a 80 mg/dl.
 - Milloren la secreció d'insulina amb relació als menjars.
 - Inhibeixen la secreció de glucagó.
 - Augmenten la massa de les cèl·lules beta en cultius cel·lulars.
 - No produeix hipoglucèmies.
- Incretines (GLP-1 i GIP)
 - Millora la glucèmia en dejú, postprandial i l'hemoglobina glicosilada.
 - Disminueix la producció de glucagó a nivells normals, i es redueix la producció de glucosa.
 - Augmenta la sacietat i retarda el buidatge gàstric, i pot ajudar a la pèrdua de pes.
 - S'administra 2 vegades al dia per via subcutània, 60 minuts abans dels menjars. (Malgrat administrar-se per via subcutània l'hem inclòs dins dels antidiabètics orals pel seu mecanisme d'acció.)
 - Com a efectes adversos que presenta tenim les nàusees i hipoglucèmia si s'associa amb sulfonilurea (no amb metformina).

Sensibilizadors de l'acció de la insulina

- Biguanides:
 - La seva acció és antihiper glucemiant i no hipoglucemiant.
 - Actua augmentant l'entrada de glucosa en les cèl·lules musculars i en el fetge disminuint la producció de glucosa, en reduir la neoglucogènesi o la glucogenòlisi.
 - No produeixen hipoglucèmies.
 - S'administra després dels menjars.

- Tiazolidindiones (TZD) o glitazones
 - Millora la insulinoresistència, que dona lloc a un augment de la captació i utilització perifèrica de la glucosa intervinguda per la insulina en el múscul i el teixit adipós.
 - S'administra una única dosi, independent dels menjars.
 - No produeix hipoglucèmies.

Alentidors de l'absorció d'HC

- Inhibidors de les α -glucosidases:
 - Actuen retardant o reduint l'absorció d'hidrats de carboni, inhibint els enzims de les vellositats dels enteròcits encarregats de la hidròlisi dels oligosacàrids.
 - S'administra abans dels àpats.
 - No produeix hipoglucèmies, però si s'utilitzen juntament amb altres fàrmacs com insulina o sulfonilurees i es produeix una hipoglucèmia, no pot ser tractada amb disacàrids sinó amb glucosa pura.

Principals llocs on actuen els diferents grups d'antidiabètics orals.

FETGE → Producció hepàtica excessiva de glucosa

- Biguanides
- TZD
- Inhibidors de la DPP-4
- Anàlegs de GLP-1

PÀNCREES → Secreció insuficient d'insulina

- Sulfonilurees
- Meglitinides
- Inhibidors de la DPP-4
- Anàlegs de GLP-1

MÚSCUL I TEIXIT ADIPÓS → Resistència a la insulina

- TZD
- Biguanides

INTESTÍ → Absorció de glucosa

- Inhibidors de l' α -glucosidasa
- Biguanides

4.3.Tractaments monoteràpia i combinats amb antidiabètics orals

4.3.1.Tractaments monoteràpia

Els antidiabètics orals estan indicats en el tractament de la DM tipus 2 quan les mesures dietètiques i l'exercici físic no són adequats per aconseguir un control adequat de la glucèmia. Existeixen petites diferències entre ells quant a la seva prescripció:

L'elecció del tractament ha de ser personalitzada i dependrà de diversos factors:

- Característiques del pacient (obesitat, edat avançada, insuficiència renal ...).
- Progressió de la malaltia.
- Sensibilitat a la insulina.
- Risc d'hipoglucèmies.
- Si la hiperglucèmia és fonamentalment postprandial i / o hi ha alteració de la glucèmia basal.

La metformina és el medicament d'elecció en monoteràpia, juntament amb dieta i exercici, (excepte contraindicació o que no es toleri). Es disposa d'àmplia experiència d'ús i, a més, ha demostrat produir pèrdua de pes.

A continuació, i segons Goday Arno et al.¹⁴, es mostra la taula 4 amb els principals efectes dels tractaments amb monoteràpia:

Principales efectos de los fármacos orales en monoterapia

	SULFONILUREAS	SECRETAGOGOS DE ACCIÓN RÁPIDA	BIGUANIDAS (METFORMINA)	INHIBIDORES ALFAGLUCOSIDASAS (ACARBOSA Y MIGLITOL)	GLITAZONAS*
Mecanismo de acción	Aumento de la secreción	Aumento de la secreción de insulina posprandial inmediata	Reducción de la producción hepática de glucosa	Reducción de la absorción de hidratos de carbono complejos	Aumenta la captación de glucosa en la célula muscular
Descenso de glucemia	Preferentemente basal, 60-70 mg/dl	Preferentemente posprandial, 60-70 mg/dl	Preferentemente basal, 60-80 mg/dl	Preferentemente posprandial, 50-60 mg/dl	Preferentemente basal, 35-40 mg/dl
Descenso de HbA _{1c}	↓ 1,5-2%	↓ 1,5-2%	↓ 1,5-2%	↓ 0,5-1%	↓ 0,5-1,9%
Posología	30 min antes de las comidas (excepto glimepirida)	Al principio de las comidas	Con las comidas	Al principio de las comidas	Con las comidas
Hipoglucemias	Frecuentes (menor frecuencia con tolbutamida y glimepirida)	Poco frecuentes (menos que glibenclamida)	No produce	No producen	No producen
Cambios en el peso	Aumento	Discreto aumento (menor que glibenclamida)	Sin aumento o ligera reducción	Sin aumento	Aumento
Insulinemia	Incremento	Incremento menor que glibenclamida	Descenso	Sin cambios	Descenso
Efecto en los lípidos	No modifican	No modifica	↓ Tg, colesterol total y LDL, ↑ HDL	↓ Tg	↓ Tg, ↑ colesterol total, LDL y HDL
Otros efectos secundarios			Diarrea (30%), acidosis láctica si insuficiencia renal o hipoxia asociadas	Flatulencia (30%)	Hepatotoxicidad, anemia dilucional, edemas

*Rosiglitazona y pioglitazona: no disponibles todavía en España. Troglitazona: retirada del mercado internacional por hepatotoxicidad grave. (septiembre 2000).

Taula 4: Principals efectes dels fàrmacs orals en monoteràpia

4.3.2. Grups d'antidiabètic orals i indicacions d'ús:¹⁴

- **Biguanides** (metformina): indicada principalment en pacients que presenten sobrepès. Es pot utilitzar en monoteràpia o en associació amb altres antidiabètics orals o insulina en adults i en nens majors de 10 anys i adolescents en monoteràpia o en combinació amb insulina.
- **Sulfonilurees**: indicades en pacients amb normopès o sobrepès lleuger i poden utilitzar soles o combinades amb altres antidiabètics orals o amb insulina
- **Glinides**: indicades en el tractament de la DM no insulíndependent en monoteràpia o en associació amb la metformina quan la dieta, l'exercici i la disminució de pes són insuficients com per controlar la hiperglucèmia. En el cas de la nateglinida només s'utilitza en combinació amb la metformina.
- **Inhibidors alfa-glucosidases**: la acarbosa està indicada en el tractament de la diabetis com a coadjuvant en associació amb metformina, sulfonilurees o insulina. El miglitol està indicat sol o en associació amb sulfonilurees.
- **Glitazones (tiazolidindiones)**: indicades en monoteràpia quan existeix contraindicació de la metformina o en associació amb metformina o sulfonilurea, o amb insulina, o també en triple teràpia en combinació amb metformina i una sulfonilurea, especialment en pacients amb sobrepès.
- **Inhibidors de la DPP-4**: indicats per millorar els nivells de glucosa en sang, tant en monoteràpia com en teràpia doble (en associació amb metformina o sulfonilurea o tiazolidindiona) o com a teràpia triple (en combinació amb sulfonilurea i metformina o tiazolidindiona i metformina) o amb insulina.
- **Gliflozinas**: indicades en adults majors de 18 anys soles o en combinació amb altres antidiabètics inclosa la insulina

4.3.3. Punts clau en la selecció del tractament

Com ja s'ha indicat l'elecció del tractament ha de ser personalitzada i dependrà dels factors abans indicats.

El tractament de la DM2 sempre ha de començar amb dieta, pèrdua de pes i exercici.

- La metformina és el medicament d'elecció en monoteràpia, juntament amb dieta i exercici, (excepte contraindicació o que no es toleri). Es disposa d'àmplia experiència d'ús i, a més, ha demostrat produir pèrdua de pes.
- Les sulfonilurees constitueixen una segona opció de tractament. l'associació metformina amb sulfonilurea és la combinació més estudiada i amb major experiència d'ús. Els problemes de hipoglucèmia limiten a alguns casos la seva ocupació, sobretot aquelles sulfonilurees amb semivida llarga.

- glinides: controlen molt bé la hiperglucèmia postprandial i són una bona alternativa a les sulfonilurees en pacients amb horaris més irregulars, pel seu curt període d'acció.

- Inhibidors de la DPP-4: no són tractament de primera línia, tot i que en els últims anys s'han convertit en l'elecció després del fracàs amb metformina, ja que presenten avantatges enfront a sulfonilurees i metiglinidas causa al seu efecte neutre sobre el pes i la baixa incidència d'hipoglucèmies, el que els converteix en una opció atractiva en l'ancià o en pacients en els que la hipoglucèmia sigui inassumible. A l'ésser de recent comercialització, El seu perfil de seguretat a mitjà i llarg termini encara no és ben conegut.

- Anàlegs resistents de l'GLP-1: també de recent comercialització, amb la qual cosa l'experiència d'ús és limitada. No solen produir hipoglucèmia i tendeixen a reduir el pes objectiu, de gran interès en cas d'obesitat, però la seva tolerabilitat i l'haver de administrar per via subcutània limita el seu ús. Són una opció en la triple teràpia en lloc d'insulina en pacients obesos o en cas de problemes per a la insulinització.

- Tiazolidindiones: requereixen 10-12 setmanes per aconseguir la seva màxima eficàcia. El seu perfil d'efectes adversos (Edemes i insuficiència cardíaca congestiva) limita el seu ús.

- Inhibidors de les alfa-glucosidases: la seva associació amb metformina és segura, ja que no produeixen hipoglucèmies, però la seva eficàcia és molt limitada i la seva limitació principal és la intolerància digestiva. Per això no solen ser una alternativa a un segon fàrmac.

- Glifozinas: a l'ésser de recent comercialització, no es coneixen els seus efectes adversos i la seva toxicitat a llarg termini. No es recomanen en pacients majors de 75 anys, més susceptibles als seus efectes secundaris. Són de tercera línia quan altres tractaments no són adequats.

4.3.2.Tractament combinat amb antidiabètics orals

En la diabetis tipus 2 quan hi ha un fracàs primari o secundari en monoteràpia per assolir els objectius de control, es planteja un pas més en l'abordatge terapèutic com és realitzar un tractament combinat amb al menys dos fàrmacs per regla general amb diferent mode d'acció, bàsicament la combinació més idònia seria un fàrmac que estimulé la secreció d'insulina (secretagog) i un altre que disminuís la resistència a l'acció de la insulina.

El resultat és que s'arriba a millorar paràmetres intermedis (hemoglobina glicosilada) durant un cert temps però sense haver-se demostrat de moment que aquesta combinació disminueixi els resultats finals, referint-nos a la mortalitat i disminució de complicacions.

Com a mostra de tractament combinat en biteràpia estudiarem tres possibles combinacions^{14,15}:

a) Sulfonilurea + metformina

“Es l’associació amb més experiència d’ús i potencialment la més beneficiosa i efectiva ja que combina els dos principals mecanismes fisiopatològics de la DM2: la deficiència d’insulina (sulfonilurees) i la resistència a la insulina (metformina). L’addició de metformina a pacients tractats amb sulfonilurea disminueix la glucèmia basal en un 25-30% i la HbA1c en 1.7-2.3% sense augmentar significativament el nombre d’hipoglucèmies. També s’ha observat una disminució entre el 10 i el 15% del colesterol total, colesterol LDL i triglicèrids i un augment de colesterol HDL”.¹⁴

Hi ha un efecte sinèrgic al produir-se una estimulació de la secreció d’insulina per part de les sulfonilurees i una reducció de la producció hepàtica de glucosa (neoglucogènesi) per metformina. La metformina també millora la sensibilitat a la insulina (captació de glucosa) a nivell perifèric en la cèl·lula muscular⁴⁰.

b) Sulfonilurea + inhibidor de las α -glucosidasas

“L’addició d’un inhibidor de las α -glucosidasas (acarbose o miglitol) a una sulfonilurea disminueix la glucèmia postprandial en 25-30 mg aproximadament i la HbA1c de 0.5-1% sense que s’observin canvis en els valors d’insulina ni augment de les hipoglucèmies”¹⁴

Aquesta combinació és efectiva sobre l’hemoglobina glicosilada (HbA1c) trobant-se una reducció addicional de 1.5 a 2 punts quan s’afegeix la sulfonilurea i entre 0.5 i 1 punts quan s’afegeix un inhibidor de las α -glucosidasas⁴¹.

Hi ha un efecte sinèrgic al produir-se una estimulació de la secreció d’insulina per part de les sulfonilurees i una reducció de les glucèmies postprandials pel retard en l’absorció dels hidrats de carboni. Aquesta combinació és interessant quan el pacient presenta contraindicacions o intolerància a la metformina.

c) Metformina + inhibidor de las α -glucosidasas

“Hi ha pocs estudis sobre l’eficàcia d’aquesta combinació. El fonament fisiopatològic és un efecte sinèrgic al produir-se una reducció de les glucèmies basals de la glucosa (neoglucogènesi) per la metformina i una reducció de les postprandials per efecte de l’inhibidor, sense augment de la insulinèmia.”¹⁴

Aquesta combinació és efectiva sobre l’hemoglobina glicosilada (HbA1c) trobant-se una reducció addicional de 1.5 a 2 punts quan s’afegeix la metformina i entre 0.5 i 1 punts quan s’afegeix un inhibidor de las α -glucosidasas⁴².

Segons Goday Arno et al.¹⁴, a continuació es mostra la taula 5 amb els principals efectes dels tractaments combinats amb antidiabètics orals

Principales efectos de los tratamientos combinados con fármacos orales						
	SULFONILUREA + METFORMINA	REPAGLINIDA + METFORMINA	SULFONILUREA + INHIBIDORES DE LAS ALFAGLUCOSIDASAS	METFORMINA + INHIBIDORES DE LAS ALFAGLUCOSIDASAS	SULFONILUREA + GLITAZONAS*	METFORMINA + GLITAZONAS*
Descenso de glucemia	Preferentemente basal, 70-80 mg/dl	Preferentemente posprandial, 60-70 mg/dl	Preferentemente basal, 60-80 mg/dl	Preferentemente posprandial, 50-60 mg/dl	Preferentemente basal, 60-80 mg/dl	Preferentemente basal, 60-80 mg/dl
Descenso de HbA _{1c}	↓ 1,5-2,5%	↓ 1,4%	↓ 0,5-1%	↓ 0,5-1%	↓ 0,7-1,7%	↓ 1,2%
Hipoglucemias	Frecuentes	Muy poco frecuentes	Poco frecuentes	Muy poco frecuentes	Poco frecuentes	Muy poco frecuentes
Cambios en el peso	Aumento al añadir sulfonilurea	Aumento al añadir sulfonilurea	Aumento al añadir sulfonilurea	Sin aumento	Aumento	Sin aumento
Insulinemia	Incremento al añadir sulfonilurea	Incremento al añadir sulfonilurea	Incremento al añadir sulfonilurea	Sin cambios	Reducción	Reducción
Efecto en los lípidos	↓ Tg, colesterol total y LDL, ↑ HDL al añadir metformina	↓ Tg, colesterol total y LDL, ↑ HDL al añadir metformina	↓ Tg	↓ Tg, colesterol total y LDL, ↑ HDL	↓ Tg, ↑ colesterol total, LDL, HDL	↓ Tg
Otros efectos secundarios	Diarrea (30%), acidosis láctica	Diarrea (30%), acidosis láctica	Flatulencia (30%)	Flatulencia (30%), diarrea (30%)	Hepatotoxicidad grave, edemas (30%) acidosis láctica	Hepatotoxicidad grave, edemas (30%) acidosis láctica

*Rosiglitazona y pioglitazona: no disponibles todavía en España. Troglitazona: retirada del mercado internacional por hepatotoxicidad grave. (septiembre 2000)

Taula 5: Principals efectes dels tractaments combinats amb fàrmacs orals

4.4.Tractament combinat amb antidiabètics orals i insulina

És una de les pautes de combinació més estudiades darrerament i l'aconsellada quan no s'aconsegueix el control desitjat fent servir només antidiabètics orals.

El resultat de fer servir una teràpia amb fàrmacs orals més insulina és similar a l'obtingut fent servir només insulina pel control glucèmic¹⁵.

A més s'aconsegueix un menor guany de pes i menors hipoglucèmies, sobretot en els tractats amb metformina

Als darrers anys s'han introduït al mercat dos anàlegs d'insulina que tenen un perfil més idoni que la NPH per a reproduir la secreció basal d'insulina, amb un similar grau de control però amb menys nombre d'hipoglucèmies nocturnes i menys guany de pes.

Finalment, i també segons els mateixos autors Goday Arno et al.¹⁴, es mostra la taula 6 amb els principals efectes de la teràpia combinada amb antidiabètics orals i insulina.

Principales efectos de los tratamientos combinados de insulina con fármacos orales

	SULFONILUREA + INSULINA	METFORMINA + INSULINA	INHIBIDORES DE LAS ALFAGLUCOSIDASAS + INSULINA	GLITAZONAS* + INSULINA
Descenso de glucemia	↓ basal 36-45 mg/dl	↓ basal 27 mg/dl	Basal sin cambios, ↓ posprandial 55 mg/dl	↓ 49 mg/dl basal
Descenso de HbA _{1c}	↓ 0,7-1,1%	↓ 1,1-2,5%	↓ 0,69%	↓ 0,4-1,4%
Hipoglucemias	Frecuentes ↑ 11%	Sin cambios	Sin cambios	Frecuentes ↑ 20%
Cambios en el peso	Menor aumento, 2,7 kg	Aumenta menos, 3,2-3,7 kg de diferencia	Sin datos	↑ 4%
Dosis insulina	↓ 7-42 unidades día	↓ 29-47%	↓ 8%	↓ 25-29%
Efecto en los lípidos	No ↓ Tg, = colesterol total, = HDL	↓ colesterol total y LDL, = HDL y Tg	↓ Tg posprandial, = colesterol	↓ Tg, ↑ colesterol total, LDL y HDL
Otros efectos secundarios		Diarrea (30%), náuseas (33%), dolor abdominal (4%), posibilidad acidosis láctica	Flatulencia (30%), diarrea (25-30%), dolor abdominal (7%)	Hepatotoxicidad grave, edemas

*Rosiglitazona y pioglitazona: no disponibles todavía en España. Troglitazona: retirada del mercado internacional por hepatotoxicidad grave. (septiembre 2000).

Taula 6: Principals efectes dels tractaments combinats d'insulina amb fàrmacs orals

4.5. Trobar la millor combinació de fàrmacs i tractament idoni

Els antidiabètics orals estan indicats en el tractament de la DM tipus 2 quan les mesures dietètiques i l'exercici físic no són adequats per aconseguir un control adequat de la glucèmia.

La metformina és el medicament d'elecció en monoteràpia, juntament amb dieta i exercici, (excepte contraindicació o que no es toleri). Es disposa d'àmplia experiència d'ús i, a més, ha demostrat produir pèrdua de pes.

En la diabetis tipus 2 quan hi ha un fracàs primari o secundari en monoteràpia per assolir els objectius de control, es planteja un pas més en l'abordatge terapèutic com és realitzar un tractament combinat amb al menys dos fàrmacs per regla general amb diferent mode d'acció, bàsicament **la combinació més idònia seria un fàrmac que estimulé la secreció d'insulina (secretagog) i un altre que disminuís la resistència a l'acció de la insulina (sensibilitzant) acompanyat d'una dieta saludable i exercici físic moderat**¹⁴.

El resultat és que s'arriba a millorar paràmetres intermedis (hemoglobina glicosilada) durant un cert temps però sense haver-se demostrat de moment que aquesta combinació disminueixi els resultats finals, referint-nos a la mortalitat i disminució de complicacions.

Altres combinacions binàries de fàrmacs hipoglucemiants orals possibles segons el vademecum.es són:

- | | |
|----------------------------------|------------------------------------|
| 01 - Fenformina y sulfonilureas | 10 - Metformina y saxagliptina |
| 02 - Metformina y sulfonilureas | 11 - Metformina y linagliptina |
| 03 - Metformina y rosiglitazona | 12 - Metformina y Alogliptina |
| 04 - Glimepirida y rosiglitazona | 13 - Metformina y dapagliflozina |
| 05 - Metformina y pioglitazona | 14 - Metformina y canagliflozina |
| 06 - Glimepirida y pioglitazona | 15 - Linagliptina y empagliflozina |
| 07 - Metformina y sitagliptina | 16 - Metformina y empagliflozina |
| 08 - Metformina y vildagliptina | 17 - Saxagliptina y dapagliflozina |
| 09 - Pioglitazona y alogliptina | 18 - Metformina y ertugliflozina |

La diabetis mellitus de tipus 2 (DM2) és una malaltia crònica i progressiva i amb el temps produirà un gradual deteriorament de les cèl·lules beta pancreàtiques, la qual cosa farà que la majoria de pacients necessiti una combinació de diferents fàrmacs per aconseguir els objectius glucèmics⁴³.

L'ús inicial de combinacions amb dosis submàximes de fàrmacs antihiperoglucemiants produeix un millor control de la glucèmia i menys efectes secundaris en comparació amb la monoteràpia en dosis màxima⁴⁴.

Amb pacients amb DM2 en dejú la hiperglucèmia millora amb sensibilitzadors com poden ser la metformina o les tiazolidindiones i també millora amb secretagogs d'insulina com les sulfonilurees¹⁴.

En canvi la hiperglucèmia postprandial també ho fa amb inhibidors de glicosidases intestinals com acarbosa o miglitol, Secretagogs dependents de glucosa (metiglinides), i anàlegs de GLP-1.¹⁴

El tractament acostuma a iniciar-se amb un canvi d'hàbits sobre l'estil de vida i exercici físic i metformina seguit amb sulfonilurees degut a la seva eficàcia i baix cost. També es podrien fer servir les tiazolidindiones perquè preservaran millor les cèl·lules beta i evitarien les hipoglucèmies. En algun cas poden ser útils també les metiglinides.

Si observem les taules 4, 5 i 6 i tenint en compte que l'objectiu prioritari es aconseguir una hemoglobina glicosilada (HbA1c) inferior a 7% (ADA) o 6.5% (IDF) podem concloure que dels insulinosecretors o sensibilitzadors en monoteràpia podem esperar descensos de HbA1c del 1.5 al 2% i dels inhibidors de glicosidases del 0.5 al 1%. Fent servir un segon fàrmac es podria assolir entre un 1.5 i un 1.9% suplementari.

Una insulinització posterior segueix estratègies de control basal o postprandial amb el que ajudarien els anàlegs d'insulina.

A la taula 6 veiem que una combinació metformina + insulina té un efecte en el descens de la HbA1c entre el 1.1 i el 2.5%

5. Conclusions

La motivació per a aquest treball ha estat conèixer més sobre la diabetis, les causes, tractaments actuals i possibles tractaments futurs.

En aquest treball s'ha donat a conèixer en què consisteix la diabetis i els possibles tractaments farmacològics d'aquesta malaltia així com l'impacte que té sobre la societat i els avantatges i desavantatges de possibles tractaments combinats de fàrmacs i esbrinant quines són les millors opcions.

S'han assolit els objectius d'acord amb la planificació plantejada a l'inici del treball i seguint la metodologia marcada en els diferents apartats desenvolupant cada punt a fi d'agafar una visió global de l'objectiu indicat.

Després de fer el treball podríem indicar algunes de les conclusions a les que s'ha arribat.

1. La diabetis és una malaltia molt estesa entre la població però no del tot coneguda.
2. Quan amb la dieta, les modificacions de l'estil de vida i la monoteràpia amb fàrmacs orals a dosis màximes no assoleix els objectius de control s'ha d'iniciar el tractament combinat.
3. El tractament combinat pot realitzar-se mitjançant l'associació de dos (o fins i tot tres) fàrmacs orals o amb l'associació de fàrmac oral i insulina d'acció intermèdia (preferentment administrada de forma nocturna).
4. És possible afegir un fàrmac oral a un pacient prèviament insulinitzat que no assoleixi els seus objectius de control.
5. La majoria dels pacients, amb el temps, precisaran associacions farmacològiques per assolir els objectius de control.
6. El tractament de la diabetis té com a objectius:
 - Mantenir un bon estat de salut que permeti portar una vida normal.
 - Aconseguir un bon **control metabòlic** (taula 7), com a mesura per a prevenir i controlar l'HTA, la hiperlipèmia i l'obesitat
 - Prevenir o retardar l'aparició de complicacions cròniques.
 - Garantir el creixement i desenvolupament en el cas dels nens.
7. La combinació més idònia per tractar la diabetis seria un fàrmac que estimulé la secreció d'insulina (secretagog) i un altre que disminuís la resistència a l'acció de la insulina (sensibilitzant) acompanyat d'una dieta saludable i exercici físic moderat.

A continuació es mostra una taula amb els objectius per un bon control metabòlic i els valors objectius de referència.

Control metabòlic		Objectius de control
HbA1C(%) (Hemoglobina glicosilada)		<7
Glucèmia capil·lar (mg/dl)	Basal i preparandial	90-130
	Postprandial (2h)	<180
Tensió arterial (mm Hg)		<130/80
Control lipídic (mg/dl)	Colesterol total	<200
	Triglicèrids	<150
	HDL	>40
	LDL	<100
Consum de tabac		No

Taula 7: Objectius per a un bon control metabòlic

6. Glossari

ASTÈNIA

Es presenta per l'alteració en el metabolisme dels macronutrients i del dèficit de glicogen hepàtic i muscular.

CETOACIDOSI DIABÈTICA

Es una descompensació per la deficiència d'insulina, que provoca hiperglucèmia, hipercetonèmia, cetonúria i acidosi metabòlica

CETONURIA

És la presència d'acetona a l'orina. En situació de normalitat l'orina no conté acetona.

COMA HIPOGLUCEMIC

És la situació de pèrdua de coneixement a causa d'una hipoglucèmia greu.

CONTROL GLUCÈMIC

S'entén per control glucèmic a tots les mesures que facilitin mantenir els valors de glucèmia dintre dels límits de la normalitat.

DISLIPEMIA

Alteració en la regulació dels nivells de lípids en sang (colesterol i triglicèrids).

GLUCAGÓN

Hormona de l'aparell digestiu, segregada en el pàncrees i que té la funció inversa de la insulina, és hiperglucemiant.

GLUCÈMIA

És la denominació que rep la glucosa que circula per la sang.

GLUCOSA

És un sucre de composició simple. Els aliments compostos de Hidrats de Carboni, amb la digestió es transformen en elements més simples, és a dir, en glucosa. La glucosa és la principal fuente d'energia de l'organisme.

GLUCOSURIA

És la presència de glucosa en l'orina. En situació de normalitat l'orina no conté glucosa.

HEMOGLOBINA GLICOSILADA

L'hemoglobina és un component de la sang vinculat a les hematies (glòbuls vermells) i al seu color vermell. L'hemoglobina reacciona amb la glucosa circulant formant un complex bastant estable (HbA1 o HbA1C). Si mesurem la hemoglobina glicosilada, el resultat obtingut reflectirà la glucèmia mitjana existent durant el període aproximat de les vuit setmanes prèvies a la seva determinació.

HIDRATS DE CARBONI (o glúcids)

Són un dels principis immediats que es troben en la natura. La seva estructura química bàsica és el carboni, formant cadenes més o menys llargues que es combinen amb oxigen i hidrogen amb enllaços de diferent consistència. Constitueixen un dels nutrients bàsics que està present en la composició dels aliments. Els Hidrats de Carboni es troben principalment en cereals llegums, fècules, fruites i la llet. En el procés de la digestió aquests aliments es converteixen en glucosa, fructosa, lactosa ...

HIPERGLUCÈMIA

Situació en què els valors de glucosa en sang (glucèmia) estan per sobre d'allò normal.

HIPOGLUCÈMIA

Situació en què els valors de glucosa en sang (glucèmia) estan per sota d'allò normal.

INCIDÈNCIA

Proporció de persones, prèviament sanes, que desenvolupen la malaltia en una població determinada durant un període de temps, generalment un any.

ÍNDEX DE MASSA CORPORAL o IMC

És un valor que serveix per mesurar i diagnosticar l'obesitat. S'obté dividint el pes d'un individu entre la seva talla al quadrat. Valors del normopes IMC = entre 24 i 25.

INSULINA

És una hormona de l'aparell digestiu que té la missió de facilitar que la glucosa que circula per la sang penetri en les cèl·lules i sigui aprofitada com a energia.

MICROALBUMINÚRIA

És la presència de micropartícules d'albumina en l'orina. L'albuminúria indica pèrdua de proteïnes per l'orina, situació que en estat de normalitat no es dona. Amb albuminúria positiva hi ha sospita de mal funcionament en el filtrat del ronyó.

MORBIDITAT

És el grau de risc de contreure la malaltia subjecta a estudi, empitjorament de l'estat de salut o aparició de processos o complicacions indesitjables.

NEFROPATÍA

Malaltia dels ronyons, causada per lesions en els petits vasos sanguinis. La seva evolució porta a un mal filtrat renal.

NEUROPATIA

Malaltia del sistema nerviós, amb lesions en l'embolcall de les fibres nervioses. Aquestes lesions fan que els nervis no compleixin bé amb les seves funcions.

NORMOGLUCEMIA

Nivells normals de glucosa en la sang. En dejú, entre 70 i 110 mil·ligrams de glucosa, per cada decilitre de sang.

NORMOPES

Pes normal que ha de tenir una persona segons la seva edat, sexe i talla.

PÀNCREES

És una glàndula de l'aparell digestiu, situada darrere l'estómac, al mateix nivell que el fetge, però al costat esquerre de la cintura. En el pàncrees es fabriquen enzims digestius, insulina i glucagó.

POLIÚRIA

Quan els nivells de glucosa en sang són superiors a 180 mg/dl (llindar renal de la glucosa) apareix glucosa en l'orina (glucosúria) i es produeix una diüresi osmòtica que pot arribar als 3-4 l/dia. Al estar la glucosa alta en la sang, aquesta apareix a l'orina i per poder eliminar-se, necessita dissoldre's en quantitats molt grans d'aigua i per aquesta raó el diabètic orina molts cops.

POLIDÍPSIA

Sensació de set que presenta el pacient com a mecanisme compensador per a evitar la deshidratació. Per a compensar la pèrdua d'aigua per l'orina es té molta set, inclús de vegades es necessita beure líquids diversos cops durant la nit.

POLIFÀGIA

Augment de la gana, causat per la pèrdua de calories per mitjà de l'orina (glucosúria). Al no poder utilitzar la glucosa, les cèl·lules reclamen energia i es tracta de compensar augmentant la quantitat d'aliment.

PRUIJA

L'augment de glucosa en sang ocasiona sequedat de pell i dona lloc a l'aparició de pruija. La pruija o el prurit és un formigueig peculiar o irritació incòmoda de la pell que comporta un desig de rascar la part en qüestió. Comunament es diu picor

PREVALÈNCIA

És un terme que en epidemiologia es refereix a la proporció de persones que, en una població determinada i un temps concret, estan afectats per la malaltia subjecta a estudi.

RESERVA PANCREÀTICA

És la capacitat que un pàncrees danyat continua tenint per fabricar insulina, encara que sigui en menor quantitat (o de pitjor qualitat, o ambdues).

RESISTÈNCIA A LA INSULINA (Insulinoresistència)

És la situació que es dona quan les cèl·lules de l'organisme es resisteixen a usar la insulina que circula per la sang, al no ser identificada pels receptors de insulina que tenen les cèl·lules. És com una clau que no obre al no poder encaixar en el pany.

RETINOPATIA

Lesions dels petits vasos sanguinis de la retina. La retina és una membrana, molt solcada per venes i artèries, que es troba a l'interior del globus ocular.

TEST DE FINDRISK

És un instrument de cribratge inicialment dissenyat per a valorar el risc individual de desenvolupar DM2 en el termini de 10 anys. Les principals variables que es relacionen amb el risc de desenvolupar DM en aquesta escala són: edat, IMC, el perímetre de la cintura, hipertensió arterial amb tractament farmacològic i els antecedents personals de glucèmia elevada.

7. Bibliografia

1. Fundación para la diabetes Novo Nordisk
<https://www.fundaciondiabetes.org> (setembre 2020)
2. <https://cuidadores.unir.net> (setembre 2020)
3. Diabetes. Noemi Cuenca Quesada. FUOC. PID_00227112
4. Guía práctica de la diabetes mellitus tipo 2. Grupo de nutrición y obesidad. Departamento de Farmacia y Ciencia de los alimentos, Facultad de Farmacia. Universidad del País Vasco
5. La diabetes en España desde la perspectiva de la farmacia comunitaria: Conocimiento, cumplimiento y satisfacción con el tratamiento. Farmacéuticos Comunitarios. 2016 Jun 30; 8(2):5-15. DOI:10.5672/FC.2173-9218.(2016/Vol8).002.02
6. Van Dulman S, Sluijs E, van Dijk L, de Ridder D, Heerdink R, Bensing J. Patient adherence to Medical treatment: a review of reviews. BMC Health Serv Res. 2007; 7:55. doi:10.1186/1472-6963-7-55
7. Withley HP, Fermo JD, Ragucci K, Chumney EC. Assessment of patient knowledge of diabetic goals, self-reported medication adherence and goal attainment. Pharmacy Practice. 2006; 4(4):183-90.
8. Testa MA. Mejorar la terapia de diabetes: aumentar la satisfacción. Diabetes Voice. 2003; 48(4):5.
9. Álvarez Guisasola F, Tofé Povedano S, Krishnarajh G, Lyu R, Mavros P, Yin D. Hypoglycaemic symptoms, treatment satisfaction, adherence and their associations with glycaemic goal in patients with type 2 diabetes mellitus: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) Study. Diabetes Obes Metab. 2008; 10(1):25-32. doi:10.1111/j.1463-1326.2008.00882.x
10. Ramón Gomis JL, Herrera-Pombo A, Calderón C, Rubio-Terrés P. Validación del cuestionario "Diabetes treatment satisfaction questionnaire" (DTSQ) en la población española. Pharmacoeconomics. 2006; 3:7-18.
11. <http://www.fundacionastrazeneca.es/wp-content/uploads/2020/03/Escala-FindRisc.pdf> (setembre 2020)
12. Costes directos de la diabetes mellitus y de sus complicaciones en España (Estudio SECCAID: Spain estimated cost Ciberdem-Cabimer in Diabetes) Carlos Crespo et al. Avances en Diabetología, Volume 29, Issue 6, Nov-Dec. 2013, 182-189
13. Antidiabéticos orales. E. Ganado et al. Farmacia Profesional, Vol. 30, Núm. 4, Julio-Agosto 2016
14. A Goday Arno et al. Medicina Integral, Vol. 38, Núm. 6, Octubre 2001, 270-289
15. <http://grupodiabetessamfyc.es> (octubre 2020)
16. Guía práctica del paciente diabético. N. Floro et al. Farmacia Alphega. Ediciones Mayo (2017)
17. Federación Española de la diabetes (FEDE). http://www.fedes.es/portal/portada_dir/portada.aspx (octubre 2020)
18. Alianza por la diabetes. <http://www.alianzaporladiabetis.com/pacientes&tipo=pc> (octubre 2020)
19. Asociación Americana de Diabetes (ADA). http://www.diabetes.org/es/?loc=util-header_es (octubre 2020)

20. <http://www.diabetesaldia.com/> (octubre 2020)
21. MedlinePlus. Diabetes.
<https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/diabetes.html> (octubre 2020)
22. Sociedad Española de diabetes (SED)
www.sediabetes.org/gestor/upload/file/00000977archivo.pdf (octubre 2020)
23. <http://www.vademecum.es> (octubre 2020)
24. [https://www.news-medical.net/health/Insulins-role-in-the-human-body-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Insulins-role-in-the-human-body-(Spanish).aspx) (novembre 2020)
25. <http://www.espaciosaludable.com> (novembre 2020)
26. <https://medlineplus.gov/spanish/diabeticeyeproblems.html> (novembre 2020)
27. <https://www.ciberdem.org/noticias/ciberdem-publica-los-resultados-del-estudio-di-betes-sobre-la-incidencia-de-la-enfermedad-en-espana> (novembre 2020)
28. Federación internacional de la diabetes (IDF)
<https://www.diabeweb.com/ficha/66/federacion-internacional-de-> (novembre 2020)
29. EYZAGUIRRE C, Francisca y CODNER, Ethel. Análogos de insulina: en búsqueda del reemplazo fisiológico. Rev. méd. Chile [online]. 2006, vol.134, n.2 [citado 2009-08-01], pp. 239-250. Disponible en: [1]. ISSN 0034-9887.
30. <https://es.wikipedia.org/wiki/Insulina> (octubre 2020)
31. <https://es.wikipedia.org/wiki/Insulinoterapia#Tipos> (novembre 2020)
32. <https://www.cigna.com/individuals-families/health-wellness/hw-en-espanol/temas-de-salud/tipos-de-insulina-aa122570> (novembre 2020)
33. F.A. Reyes Sanamé, M.L. Pérez Álvarez, E.A. Figueredo, Y. Céspedes Cuenca, E. Ardevol Proenza (2015). «Las incretinas como nueva opción terapéutica en la diabetes mellitus tipo 2». Rev cubana med (Actualización) (Habana, Cuba) 54 (2).
34. Nauck M.A., Meier J.J. (2018). «Incretin hormones: Their role in health and disease.». Diabetes Obes Metab. (Revisión).
35. Rosario Arechavaleta Granell: El efecto fisiológico de las hormonas incretinas. Johns Hopkins University School of Medicine Archivado el 19 de abril de 2009 en la Wayback Machine
36. LSE Health, London School of Economics.
<https://www.lse.ac.uk/business-and-consultancy/consulting/assets/documents/diabetes-expenditure-burden-of-disease-and-management-in-5-eu-countries.pdf> (novembre 2020)
37. <https://www.veritasint.com/blog/la-diabetes-es-hereditaria/> (deseembre 2020)
38. <https://www.revistanefrologia.com/es-genetica-diabetes-mellitus-articulo-X2013757511002452> (deseembre 2020)
39. Di Matteo M, Giordani P, Lepper H, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes. Med Care. 2002; 40:794-811.
[doi:10.1097/00005650-200209000-00009](https://doi.org/10.1097/00005650-200209000-00009)
40. Hermann LS, Schersten B, Bitzen PO, Kjellström T, Lindgärde F, Melander A. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea,

- alone and in various combinations. Diabetes Care 1994; 17: 1100-1109
41. Holman RR, Turner RC, Cull CA on behalf of the UKPDS Study Group. A randomized double-blind trial of Acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). Diabetes Care 1999; 22:960-964.
 42. Chiasson JL, Joss RG, Hunt JA, Palmason C, Rodger NW, Ross SA et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled trial. Ann Intern Med 1994; 121: 928-935
 43. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians; 2008.
 44. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee of the Canadian Diabetes Advisory Board. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Can J Diabetes 2013;37(Suppl 1):S1-212.
 45. OMS. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (deseembre 2020)

8. Annexos

Taules

Taula 1: Dades globals de prevalença segons l'estudi diabet.es

Taula 2: Costos indirectes de la diabetis

Taula 3: Resum dels principals grups d'antidiabètics orals.

Taula 4: Principals efectes dels fàrmacs orals en monoteràpia

Taula 5: Principals efectes dels tractaments combinats amb fàrmacs orals

Taula 6: Principals efectes dels tractaments combinats d'insulina amb fàrmacs orals

Taula 7: Objectius per a un bon control metabòlic

Figures

Figura 1. Principals causes de mort segons la OMS (estudi 2016)

Figura 2. Complicacions de la diabetis

Figura 3. Taula de puntuació de l'escala Findrisk.

Figura 4. Resultats del test de Findrisk segons el grau de risc

Figura 5. Distribució de l'índex de massa corporal (IMC)

Figura 6. Perímetre de cintura mesurat per sota de les costelles

Figura 7. Distribució de l'activitat física realitzada

Figura 8. Configuració hexamèrica de la Insulina

Figura 9. Actuació de la insulina

Figura 10. Estructura de les sulfonilurees

Figura 11. Estructura de les meglitinides

Figura 12. Estructura de les biguanides

Figura 13. Estructura de les tiazolidinediones

Figura 14. Estructura dels inhibidors de l'alfaglucosidasa

Figura 15. Estructura dels inhibidors de la dipeptidil-peptidasa IV

Figura 16. Esquema de l'acció de les incretines (Inhibidors GLP-1 i DPP-4)

Figura 17. Estructura d'un glucosúric