

Conferencias

Medwave. Año X, No. 2, Febrero 2010. Creative Commons, Open Access.

Diabetes *Mellitus*: tratamiento

Expositora: Gloria López Stewart⁽¹⁾

Filiación:

⁽¹⁾Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Santiago, Chile

doi: <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2010.02.4406>

Ficha del Artículo

Citación: López G. Diabetes *Mellitus*: tratamiento. *Medwave* 2010 Feb;10(02). doi: 10.5867/medwave.2010.02.4406

Fecha de publicación: 1/2/2010

Resumen

Este texto completo es una transcripción editada de una conferencia dictada en el Curso de Educación Continua Actualización en Medicina Interna 2009, organizado por el Departamento de Medicina del Hospital Clínico de la Universidad de Chile y realizado entre el 29 de mayo y el 26 de septiembre de 2009. Su directora es la Dra. María Eugenia Sanhueza.

Palabras clave: tratamiento, diabetes mellitus

Introducción

En la primera parte de esta conferencia se expuso sobre el conocimiento actual sobre epidemiología, clasificación y fisiopatología de la diabetes *mellitus*. En esta segunda parte se describirán las armas terapéuticas disponibles para esta enfermedad.

Objetivos del tratamiento

- La hemoglobina glicosilada A1c es el mejor parámetro de control metabólico a largo plazo, de modo que debe estar disponible en todos los sistemas de atención de salud; sin embargo el resultado se puede alterar por manipulación de la muestra o por el método de análisis, de modo que se debe verificar que este examen se realice con un método estandarizado según las normas internacionales.
- Se recomienda determinar el nivel de hemoglobina glicosilada A1c cada dos meses durante el período de ajuste de tratamiento o en pacientes embarazadas, y cada seis meses una vez que el paciente está bien controlado. El valor objetivo es <7%.
- Los valores de glucosa capilar varían entre <130, en ayunas y <180 en período máximo postprandial, en un rango que no debe superar las dos horas.
- El colesterol total se debe mantener <200; el HDL, >50; el LDL <100, pero en caso de que existan otros factores cardiovasculares debe ser <70.
- Los triglicéridos deben ser <150.
- La presión arterial se debe mantener <130 mmHg/80 mmHg.
- El diabético debe bajar de peso si es necesario.
- Dejar el hábito de fumar.

- Mejorar o mantener su calidad de vida, lo que implica detección precoz y tratamiento oportuno de las complicaciones.
- El tratamiento debe ser individualizado, ya que cada paciente tiene diferentes necesidades.

En cuanto a las armas terapéuticas disponibles, la primera medida a tomar en el tratamiento de cualquier tipo de diabetes es el *cambio terapéutico del estilo de vida*, que comprende la alimentación regulada y el aumento de la actividad física. El primer punto incluye todas las medidas propias de una alimentación saludable, que toda la población debería seguir: programar un aporte calórico adecuado al estado nutricional; lograr que el paciente baje 5% de peso durante el primer año de tratamiento y lo mantenga; mantener una proporción de nutrientes ideal es 50% de carbohidratos, 30% lípidos y 20% de proteínas; los alimentos deben tener alto contenido de fibra y bajo índice glicémico; los diabéticos pueden consumir alimentos que contengan carbohidratos refinados, pero éstos no deben superar 10% del total. En cuanto a la actividad física, se recomienda hacer ejercicios aeróbicos o de resistencia 30 minutos al día 5 veces por semana o 150 minutos semanales. Todos estos cambios son beneficiosos, pero cuesta mantenerlos en el tiempo.

Tratamiento de la DM1

En los pacientes con DM1 se debe monitorear y ajustar la dosis de insulina, al mismo tiempo que se trabaja para lograr los cambios de alimentación y actividad física, y para educar al paciente sobre su enfermedad y sobre cómo efectuar el automonitoreo (Fig. 1).

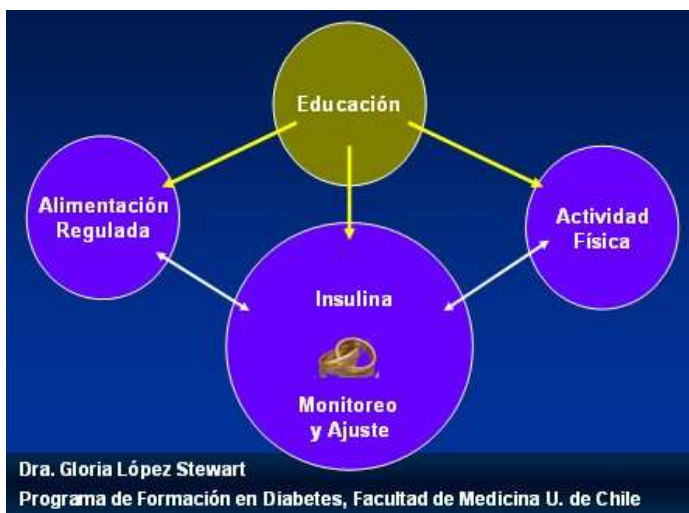


Figura 1. Tratamiento de la DM1.

Los fármacos que se utilizan en el tratamiento de la DM son la insulina, que es sustitutiva en DMI y coadyuvante en DM2, los hipoglicemiantes orales o inyectables, los hipotensores e hipolipemiantes, la Aspirina y otros, como drogas para manejo de la obesidad.

En el paciente con DMI se debe calcular la dosis de insulino-terapia basal, que corresponde a 50-65% de la dosis total y la dosis preprandial, que oscila entre 35% y 50% de la dosis total. Con base en este resultado se ajusta la dosis de insulina antes de que la persona ingiera algún alimento, según la cantidad de carbohidratos que va a consumir. Se debe ajustar las dosis y esquemas de modo individualizado. Es importante recordar que debe haber una insulina basal y sobre ésta se sitúa la acción de las dosis preprandiales (Fig. 2).

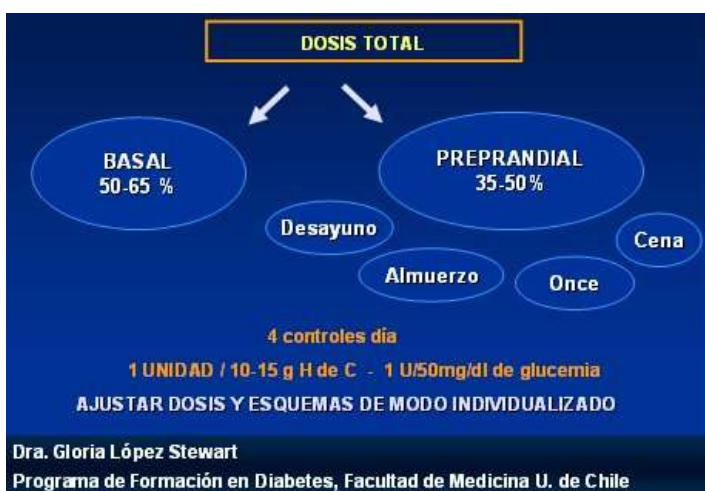


Figura 2. Tratamiento de la DM1: cálculo de insulino-terapia basal + bolos.

Los requerimientos y cálculo de la dosis de inicio de insulina son: 0,2 a 0,4 u/k, con ajustes según el paciente pudiendo llegar a >1 en pubertad y embarazo. En general los análogos son más prácticos, pero por el momento se hace selección de los casos más inestables. Lo importante es alcanzar los objetivos individualizados.

Tratamiento de la DM2

El medicamento ideal para tratar la DM2 aún no existe. Debería tener las siguientes características: ser efectivo en el descenso de la glicemia; actuar corrigiendo las alteraciones de la DM2; actuar sobre factores extra glicémicos, como lípidos, presión arterial, insulino-resistencia, disfunción endotelial, factores proinflamatorios y protrombóticos; ser seguro y tener buena tolerancia.

Los fármacos utilizados en el tratamiento de la DM2 se agrupan en:

- Secretagogos de insulina: sulfonilureas y meglitinidas.
- Insulino-sensibilizadores: biguanidas como metformina y tiazolidinedionas.
- Inhibidores de alfa glucosidasas: acarbosa.
- Incretinas: las GLP-1 exenatide y liraglutide y los inhibidores DPP4, como sitagliptina y vidagliptina.

La monoterapia en diabetes tiene una eficacia variable en cada paciente. Por ejemplo, si un paciente tiene una hemoglobina glicosilada de 10% y se le administra metformina en dosis total, no se logrará bajar el nivel a 7% debido a que con esta droga se logra una reducción de 1,5%. La información que se muestra en la Tabla I permite predecir los efectos hipoglicemiantes en un paciente diabético y entrega datos sobre costos, ventajas y desventajas (1).

Tratamiento farmacológico de la diabetes

A continuación se describirá los elementos más relevantes de los fármacos que se utilizan en el tratamiento de la DM.

Metformina: es la droga de primera línea en todos los esquemas; no genera cambios de peso en el paciente, salvo durante los primeros meses; es un insulino-sensibilizador de predominio hepático; cada vez hay menos temor frente al riesgo de acidosis láctica; no ocasiona problemas, salvo algunos trastornos gastrointestinales en algunas poblaciones; en Chile alrededor de 30 a 40% de los pacientes tratados con este fármaco presentan alguna molestia digestiva.

Glitazonas: fármacos muy prometedores por su efecto sobre la insulino-resistencia muscular, adiposa y hepática; existe cierta incertidumbre sobre su real impacto sobre la insuficiencia cardíaca congestiva, ya que produce edema y retención de líquidos; aumenta el riesgo de fracturas, en especial de extremidades superiores y el riesgo de infarto agudo de miocardio, aunque estudios recientes entregan resultados tranquilizadores sobre este último aspecto.

Sulfonilureas: son fármacos potentes, de bajo costo; se asocian a riesgo de hipoglicemia y alza de 3 a 4 kg de peso a largo plazo; pierden su efectividad en plazos comparativamente más cortos que otros fármacos; las de tercera generación, como glipizide, gliclazida y glimepiride, tienen una potencia similar con menor riesgo de hipoglicemia, pero no están en el Plan AUGE; se discute sobre posibles efectos cardiovasculares beneficiosos, como la mejoría de la circulación en tejido infartado. Es necesario recordar que el primer objetivo es lograr el control metabólico.

Incretinas: la GLP-1 (*Glucagon-like peptide-1*) es una hormona con carácter de incretina que ayuda a regular la homeostasis de la glucosa y está siendo considerada para el tratamiento de la DM2 por su acción insulínica y también insulínica. Se produce en el íleon y actúa sobre el sistema digestivo, retardando el vaciamiento gástrico; sobre el sistema nervioso central, disminuyendo la ingesta de alimento; sobre la célula beta del páncreas, estimulando la secreción rápida e inicial de insulina previo a la absorción de glucosa y disminuyendo la descarga de glucagón en el período postprandial (Fig. 3).

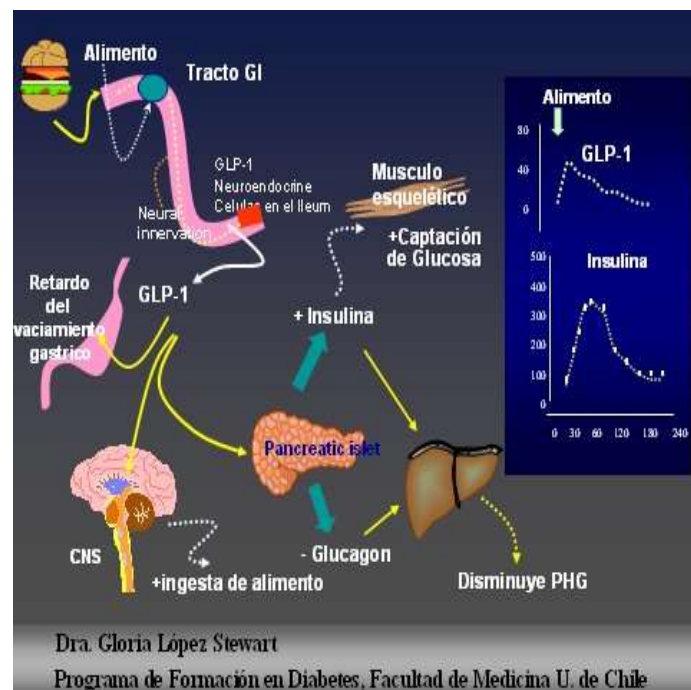


Figura 3. GLP-1: regulación y acciones.

La GLP-1 es degradada rápidamente por acción de la enzima dipeptidil peptidasa IV o DPP-4, por lo tanto se debería administrar en infusión continua **para alcanzar niveles plasmáticos de GLP-1; los análogos del GLP-1 son resistentes a DPP 4, igual que el GLP-1 son también péptidos y se deben administrar en forma parenteral** (2).

Por ello se han desarrollado análogos que se pueden administrar por vía inyectable subcutánea, entre ellos

exenatide, un fármaco inyectable que tiene las características fisiológicas descritas además de otros beneficios potenciales: favorece la preservación o restauración de las células beta, controla la glicemia y tiene un efecto anorexígeno, o que se traduce en una baja de peso moderada (3). Actualmente se están desarrollando moléculas de liberación prolongada, entre ellas liraglutide, que se inyecta una vez a la semana (3-5).

Otro grupo de fármacos es el los inhibidores de la DPP-4, que actúan como potenciadores de la función de las incretinas (5, 6). Entre estos está sitagliptina, que inhibe la degradación de incretinas como GLP-1, lo que incrementa la secreción de insulina, disminuye la secreción de glucagón, retrasa el vaciamiento gástrico, reduce la ingesta de alimentos y eventualmente mejora la función de las células betas (Fig. 4). Se administra una vez al día, por vía oral y permitiría lograr la preservación o restauración de la célula beta y mantener un control durable de la glucosa (4-10).

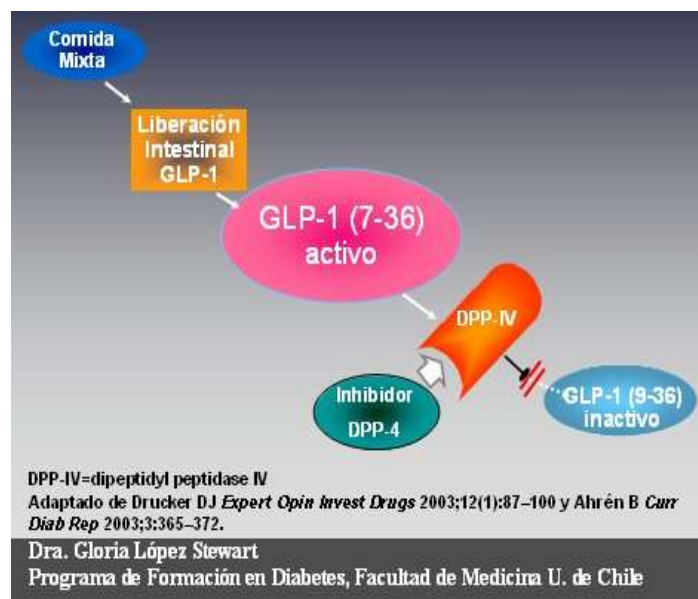


Figura 4. Inhibidores de DPP-4: Potenciadores de la función de las incretinas.

El Ministerio de Salud de Chile ha entregado guías de tratamiento de la DM que no hacen diferencias según el grado de descompensación del paciente diabético. Estas guías establecen que una vez que se hace el diagnóstico el paciente debe comenzar de inmediato a realizar cambios en su estilo de vida, especialmente en cuanto a dieta y actividad física, durante un período de 3 a 6 meses. Si en ese lapso la glicemia no mejora se debe administrar algún fármaco; en personas obesas la elección es metformina y en las no obesas, sulfonilurea. Si el paciente no responde se debe utilizar doble o triple asociación, hasta llegar a la insulina si es necesario (Fig. 5).

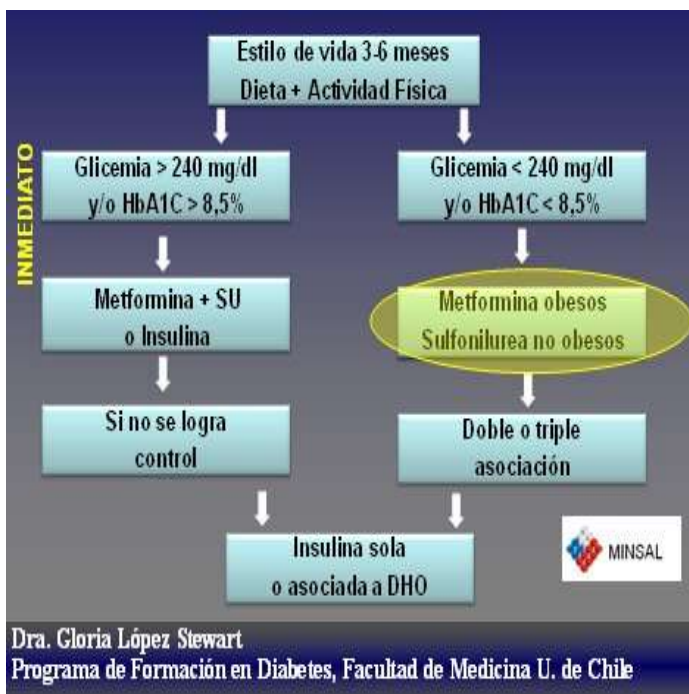


Figura 5. Tratamiento de la DM2, ALAD 2006.

En un futuro próximo las guías del Ministerio de Salud se basarán en el consenso propuesto por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y el grupo europeo, en las que se propone que en el momento del diagnóstico se indique cambiar el estilo de vida y se administre de inmediato metformina en forma individualizada; si al cabo de dos meses el paciente no mejora, porque la hemoglobina glicosilada sigue siendo mayor de 7%, se debe agregar insulina o sulfonilurea, destacando de esta última su bajo costo, glitazona, que se eliminó en 2009 por su riesgo cardiovascular, o GLP-1, que se agregó en el mismo año. Si con este tratamiento no se logra que la hemoglobina glicosilada baje a valores inferiores a 7% se debe incorporar el fármaco que no se haya utilizado antes, hasta llegar al tratamiento insulínico intensificado (Fig. 6).

Otros tipos de diabetes

Existen muchos otros tipos de diabetes, pero en conjunto son un porcentaje muy bajo del total. Entre otras, cabe mencionar a la diabetes de la pancreatitis, de las endocrinopatías y a la diabetes asociada a corticoides, antipsicóticos o inhibidores de proteasas, cuyo manejo depende estrictamente de la clínica. Otro tipo importante es la diabetes MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*), ya que los avances en el conocimiento de la genética han demostrado que muchas veces se encuentra este tipo en la población de DM2, donde se puede comportar en forma atípica y puede haber familias de diabéticos que resultan tener MODY.

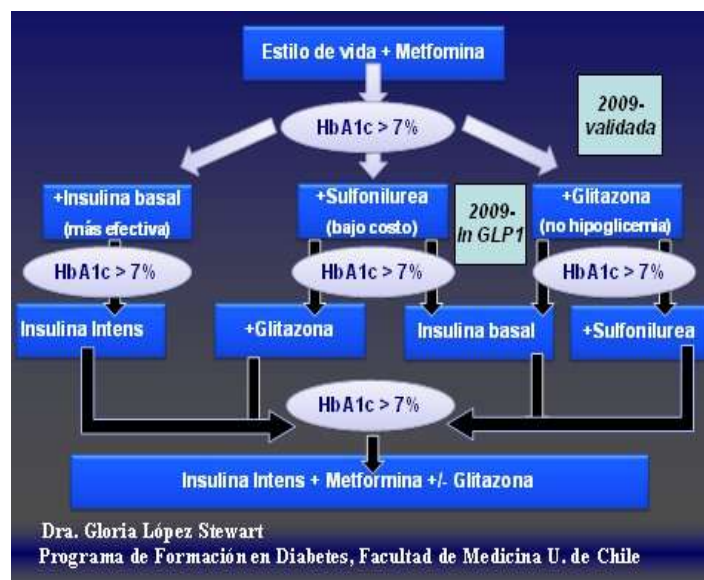


Figura 6. Tratamiento de la DM2. Consenso ADA / EASD 2006/9.

La diabetes MODY tiene las siguientes características:

- Es una diabetes de origen genético.
- Aparece en personas menores de 25 años de edad.
- Habitualmente hay dos o más familiares directos afectados.
- En las primeras etapas no requiere administración de insulina.
- Es de herencia dominante de uno de los padres.
- 75% de los casos corresponde a una mutación del receptor nuclear del hepatocito; en el 11% de los casos se desconoce la mutación.
- La forma más frecuente es MODY 3, causada por una mutación en el gen HNF alfa, que se diagnostica en la pubertad o como DG. Estos pacientes evolucionan hacia una hiperglicemia progresiva y con los años requieren insulina.
- La segunda en frecuencia es la forma MODY 2, cuya mutación ocurre en el gen de la glucoquinasa, el receptor de glucosa de la célula beta. Se diagnostica por hiperglicemia leve de ayuno y suele ser de evolución benigna. Es importante la búsqueda del diagnóstico en los padres.
- En resumen, no se conoce la prevalencia real de la diabetes MODY, pero puede llevar a confusiones diagnósticas y explicar algunas evoluciones atípicas.

La DM1, DM2 y MODY presentan algunas semejanzas y diferencias, que se resumen en la siguiente tabla. Destacan los siguientes hechos: la insulinodependencia está presente en DM1 y ausente en DM2; pueden haber padres afectados en los tres tipos de diabetes, pero sólo en la DM1 puede ocurrir que los padres no tengan la enfermedad; la enfermedad se puede presentar antes de los 25 años en DM1 y MODY; la obesidad puede estar presente en los tres tipos de diabetes, pero es más frecuente en la DM2; la *acantosis nigricans* está presente en DM2; la prevalencia según grupos étnicos es alta en

DM2 y baja en DM1 y MODY; los anticuerpos ICA, IA2 o GAD están presentes en DM1 y son poco frecuentes en DM2 y MODY; el péptido C es detectable en DM2 y MODY; finalmente, los lípidos son normales en DM1 y MODY, mientras que en DM2 se encuentra HDL bajo y triglicéridos elevados (Tabla II).

Casos de diabetes de difícil diagnóstico

Existen casos de diabetes no característicos que producen dificultades diagnósticas, entre ellos la diabetes LADA (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*) y la diabetes tipo 2 de comienzo en cetoacidosis (*Ketosis Prone Type 2 Diabetes*).

En personas mayores de 30 años, no obesas, cuya diabetes presenta pocos síntomas, es similar a la DM2, pero responde mal al tratamiento habitual de ésta y por lo general no presenta acidosis en los primeros años, se debe considerar la posibilidad de una diabetes autoinmune lenta, que tiene las siguientes características:

- Su sospecha es clínica y la respuesta al tratamiento bien indicado confirma el diagnóstico.
- En casos especiales puede ser útil la medición del péptido C, sea en ayunas o después de un estímulo.
- La determinación de autoanticuerpos es útil, pero resulta cara y es poco accesible en Chile.
- Datos recientes demuestran que la presencia de tres autoanticuerpos y/o títulos elevados anti-GAD se asocian a péptido C bajo y edad temprana de diagnóstico de DM.
- Los requerimientos tempranos de insulina, la presencia de otras enfermedades autoinmunes, la ausencia de alteraciones del síndrome metabólico y la presencia de HLA de riesgo son predictores de DM1; si se plantea de esta forma el paciente recibirá los beneficios del Plan AUGE.
- La tendencia actual de la presentación de la diabetes, lleva a plantear que la diabetes tipo 1 y 2 son los extremos patológicos de un proceso continuo y que cada paciente se puede ubicar a cualquier altura de las variadas posibilidades (11).

Otro caso especial es la DM2 que debuta como cetoacidosis, que se caracteriza por:

- Presentación en edad media de la vida.
- En obesos.
- Signos clínicos de insulinoresistencia.
- Desarrollo de diarrea intenso, con baja importante de peso en pocos meses.
- Consulta en cetoacidosis sin cuadro infeccioso o estrés desencadenante.
- Se recupera rápidamente de la cetoacidosis.
- Compensación posterior con régimen y metformina.
- Se describe con frecuencia creciente en latinos en los Estados Unidos y está apareciendo en Chile.

En resumen, en la actualidad es probable que el médico se enfrente a un amplio espectro de condiciones entre DM1 y DM2. Si es posible se debe medir las alteraciones y sus mecanismos en cada caso particular, de modo que el

tratamiento de la diabetes se oriente a la etiología de ésta.

Referencias

1. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Aug;29(8):1963-72. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
2. Seiji TL, Brown AJ, Feinglos MN. Gestational Diabetes Mellitus. *Clinical Diabetes* 2005. 23:17-24. [↑](#) | [CrossRef](#) |
3. Holz GG, Chepurny OG. Glucagon-like peptide-1 synthetic analogs: new therapeutic agents for use in the treatment of diabetes mellitus. *Curr Med Chem*. 2003 Nov;10(22):2471-83. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
4. Drucker DJ. Minireview: the glucagon-like peptides. *Endocrinology*. 2001 Feb;142(2):521-7. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. Drucker DJ. Therapeutic potential of dipeptidyl peptidase IV inhibitors for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs*. 2003 Jan;12(1):87-100. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. Ahrén B. Gut peptides and type 2 diabetes mellitus treatment. *Curr Diab Rep*. 2003 Oct;3(5):365-72. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
7. Schirra J, Leicht P, Hildebrand P, Beglinger C, Arnold R, Göke B, et al. Mechanisms of the antidiabetic action of subcutaneous glucagon-like peptide-1(7-36)amide in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Endocrinol*. 1998 Jan;156(1):177-86. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
8. Meier JJ, Gallwitz B, Salmen S, Goetze O, Holst JJ, Schmidt WE, et al. Normalization of glucose concentrations and deceleration of gastric emptying after solid meals during intravenous glucagon-like peptide 1 in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jun;88(6):2719-25. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
9. Gutzwiller JP, Drewe J, Göke B, Schmidt H, Rohrer B, Lareida J, et al. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2. *Am J Physiol*. 1999 May;276(5 Pt 2):R1541-4. [↑](#) | [PubMed](#) |
10. Holst JJ, Deacon CF. Inhibition of the activity of dipeptidyl-peptidase IV as a treatment for type 2 diabetes. *Diabetes*. 1998 Nov;47(11):1663-70. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
11. van Deutekom AW, Heine RJ, Simsek S. The islet autoantibody titres: their clinical relevance in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and the classification of diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2008 Feb;25(2):117-25. Epub 2007 Nov 19. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

Tablas

Tratamientos	A1c (%)	Ventajas	Desventajas
Estilo de vida	1 – 2	costo y ↓RCV	falla al año
Metformina	1.5	costo y peso neutral	efectos GI y AL
Insulina	1.5 - 2.5	costo, dosis ilimitada	inyecciones, monitoreo hipoglicemias, peso
Sulfonilureas	1.5	costo	peso e hipoglucemia
TZDs	0.5 – 1.4	mejora lípidos	peso, retención de liq., costo
Inh α glucosidasa	0.5-0.8	peso neutral	GI, 3v día, caros
Exenatide	0.5-1.0	pérdida de peso	Inyecciones, GI, caro, poca exp
Glinidas	1-1.5	corta duración	3v día, cara
↓ DPPIV:	0.7	No hipoglicemia neutro en peso	costo, poca experiencia

Adaptado de Nathan D. et al, Diabetes Care 2006; 29:1963-72

Dra. Gloria López Stewart
Programa de Formación en Diabetes, Facultad de Medicina U. de Chile

Tabla I. Monoterapia en diabetes.

	Tipo 1	Tipo 2	MODY
No insulino dependiente	No	Si	Si
Padres afectados	0-1	1-2	1
Edad inicio < 25 años	Si	Inusual	Si
Obesidad	+/-	+++	+/-
Acantosis nigricans	-	++	-
Grupos raciales (prevalencia DM2)	Baja -	Alta	baja
Autoanticuerpos ICA, IA2 o GAD	95% al diagnóstico	Inusual	No presentes
Péptido C	no medible > 3-5 años (<0.33nmol/l)	Detectable puede ser alto (>1nmol/l)	Usualmente detectable (0-1 nmol/l)
Lípidos	Normal	HDL bajo TG altos	Normal

Dra. Gloria López Stewart
Programa de Formación en Diabetes, Facultad de Medicina U. de Chile

Tabla II. Tabla comparativa de las características de las diabetes tipo 1, 2 y MODY.



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.