

del Sistema Nacional de Salud

Vol. 24-N.º 2- 2000

Dirección Internet: <http://www.msc.es/farmacia/infmedic>

SUMARIO

- Tratamiento de la diabetes mellitus
- Tratamiento de los trastornos de la conducta alimentaria: Anorexia y Bulimia
- Nuevos principios activos
- Informaciones de interés: Indicadores de la prestación farmacéutica del SNS a través de receta. Año 1999

Tratamiento de la diabetes mellitus

Alfaro J*
Simal A**
Botella F**

RESUMEN

■ La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades caracterizadas por hiperglucemia resultante de defectos en la secreción y/o la acción de la insulina. La diabetes tipo 1 con déficit absoluto en la secreción de insulina y la diabetes tipo 2 causada por resistencia a la insulina e inadecuada respuesta secretora, constituyen las principales categorías etiopatogénicas.

El tratamiento de la diabetes comprende estrategias nutricionales como la pérdida de peso, adecuación de fármacos a los hábitos dietéticos y ejercicio físico; agentes orales como sulfonilureas eficaces en controlar la hiperglucemia con mínimos efectos secundarios, biguanidas que incrementan la sensibilidad a la insulina, inhibidores de la α -glucosidasa que reducen la hiperglucemia postprandial y tiazolindionas que mejoran el síndrome de resistencia a la insulina y diferentes preparados de insulina humana, así como el análogo lispro.

Se discuten las estrategias actuales de tratamiento, terapia intensiva flexible, distintas combinaciones terapéuticas, con la inclusión de algoritmos.

PALABRAS CLAVE: Diabetes mellitus. Antidiabéticos orales. Insulina.

Inf Ter Sist Nac Salud 2000; 24: 33-43

INTRODUCCION

La diabetes mellitus (DM) es un grupo de enfermedades caracterizadas por hiperglucemia como consecuencia de defectos en la secreción y/o acción de la insulina. La hiperglucemia crónica se asocia con lesiones a largo plazo en diversos órganos, particularmente ojos, riñón, nervios, vasos sanguíneos y corazón.

(*) Médico Residente.

(**) Médico Adjunto.
Sº Diabetes y Nutrición. Hospital Puerta de Hierro. Madrid.

ABSTRACT

■ Diabetes mellitus is a group of metabolic diseases characterized by hyperglucemia resulting from defects in insulin secretion, insulin action, or both. Type 1 diabetes with an absolute deficiency of insulin secretion and type 2 diabetes, caused by a combination of resistance to insulin action and an inadequate compensatory secretory response are the two broad etiopathogenetic categories.

Diabetes treatment comprises nutrition-related strategies like weight loss or integration of drugs regimens into usual eating and exercise habits; oral agents like sulfonylureas with efficacy in controlling hyperglycemia with minimal side effects, biguanides were shown to increase insulin sensitivity; α -glucosidase inhibitors reduce the rise of postprandial plasma glucose and thiazolidinediones improves several components of the insulin resistance syndrome.

This article reviews the pharmacology of the currently available insulins, as well as the newly insulin analog, lispro. Contemporary strategies for type 1, flexible intensive therapy; and type 2 diabetes, combined drugs regimens as directed by algorithms, are discussed.

KEY WORDS: Diabetes mellitus. Oral antidiabetics. Insulin.

Diversos procesos patogénicos están involucrados en el desarrollo de DM aunque la gran mayoría de los casos pueden incluirse en dos categorías. En la primera de ellas, *diabetes mellitus de tipo 1 (DM1)*, la causa es una deficiencia absoluta en la secreción de insulina, a menudo con evidencia de destrucción autoinmune de las células β pancreáticas. En la segunda categoría, mucho más prevalente, *diabetes mellitus de tipo 2 (DM2)*, la causa es una combinación de resistencia a la acción de la insulina (generalmente asociada a obesidad) y una inadecuada respuesta

secretora compensatoria. Recientemente, el Comité de Expertos para el diagnóstico y clasificación de la DM ha establecido una exhaustiva clasificación etiológica de la DM(1). Los nuevos criterios diagnósticos aparecen en la Tabla I.

TABLA I
CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia o pérdida inexplicable de peso) junto con glucemia igual o superior a 200 mg/dl (11.1 mmol/l) en cualquier momento del día*, o bien, 2. Glucemia basal igual o superior a 126 mg/dl (7.0 mmol/l), o bien, 3. Glucemia igual o superior a 200 mg/dl (11.1 mmol/l) a las dos horas durante la realización de un test de tolerancia oral a la glucosa (Curva de glucemia con 75 g de glucosa)**. |
|--|

* En ausencia de hiperglucemia inequívoca con descompensación metabólica aguda, estos criterios deben confirmarse repitiendo la determinación.

** No se recomienda el test de tolerancia oral a la glucosa para uso rutinario.

TRATAMIENTO

• MEDIDAS GENERALES

La hiperglucemia persistente es el fenómeno central en todas las formas de DM. El tratamiento debe estar encaminado a descender los niveles de glucemia a valores próximos a la normalidad siempre que sea posible. Con ello perseguimos:

1. Evitar descompensaciones agudas, cetoacidosis o síndrome hiperosmolar.
2. Aliviar los síntomas cardinales (poliuria / polidipsia / astenia / pérdida de peso con polifagia).
3. Minimizar el riesgo de desarrollo o progresión de retinopatía, nefropatía y/o neuropatía diabética.
4. Evitar las hipoglucemias
5. Mejorar el perfil lipídico de los pacientes.
6. Disminuir la mortalidad.

■ EDUCACIÓN DIABETOLÓGICA

En muchos casos, conseguir niveles de glucemia óptimos requiere un programa de entrenamiento por parte del paciente en el control de su enfermedad, basado en determinaciones frecuentes de glucemia capilar, consejo nutricional, práctica regular de

ejercicio, régimen de insulina adaptado a su estilo de vida, instrucción para prevenir y tratar las hipoglucemias y evaluación periódica de los resultados obtenidos (2).

Dar a conocer al paciente los fundamentos de la diabetes y mejorar su capacitación para la vida social mediante la información y motivación, se considera la medida de más impacto para disminuir las complicaciones de la enfermedad. La unidad de educación diabetológica debe estar idealmente constituida por un médico especialista, una enfermera educadora en diabetes y una dietista, con eventual participación de una trabajadora social y un psicólogo. El equipo mínimo de enseñanza deberá estar formado por un médico y una enfermera educadora que pueden hacerse cargo, en el ámbito de la asistencia primaria, de la mayoría de los casos de diabetes tipo 2. El contenido del programa de educación diabetológica debe individualizarse en función del tipo de diabetes, la presencia de complicaciones y el nivel sociocultural del paciente. Los temas que incluye aparecen en la tabla II.

TABLA II

CONTENIDO DE UN PROGRAMA COMPLETO DE EDUCACIÓN DIABETOLÓGICA

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> — Concepto de diabetes. Tipos. — Dieta y ejercicio físico. — Fármacos orales. — Insulinas y técnicas de inyección. — Objetivos del tratamiento: Hiperglucemia, hipoglucemia, HbA1c — Autocontrol — Complicaciones de la diabetes. — Cuidado de los pies. — Cambios de horario. Viajes. — Aspectos sociales y laborales. |
|--|

■ RECOMENDACIONES NUTRICIONALES

El tratamiento dietético es un *pilar fundamental* en el manejo de la DM y en muchas ocasiones es probablemente la única intervención necesaria. En líneas generales, la dieta debe ir orientada hacia la consecución y mantenimiento de un peso aceptable (3) y de unos niveles óptimos de glucosa, lípidos y tensión arterial. La proporción de nutrientes no será distinta a la recomendada en la población general, debiendo comer suficientes hidratos de carbono en cada comida

y evitar los azúcares solubles y sus derivados por su rápida absorción que eleva la glucemia post-prandial. Se recomienda que el total de calorías consumidas a lo largo del día se repartan en 4 ó 5 comidas. En el diabético tipo 1 la dieta se mostrará de una forma positiva, haciéndole ver que no tendrá que modificar la mayoría de sus hábitos alimentarios. En los diabéticos obesos (generalmente tipo 2) será necesaria una dieta hipocalórica hasta la consecución de un peso aceptable, lo que obligará a evitar los alimentos grasos y reducir el consumo de aquellos con un contenido calórico medio, como los ricos en hidratos de carbono y proteínas, permitiendo comer libremente aquellos alimentos de bajo contenido calórico, como los vegetales o las infusiones sin azúcar. En los pacientes en tratamiento con insulina es importante que exista una regularidad tanto en los horarios como en la cantidad y composición de las comidas, y una sincronía adecuada entre éstas y la farmacocinética del tipo de insulina que se utilice, aunque en los diabéticos en tratamiento intensivo es posible una mayor flexibilidad. Finalmente la dieta también debe servir para la prevención y tratamiento de las complicaciones agudas del tratamiento de la DM (hipoglucemia) y de las complicaciones crónicas. Es muy importante que el diabético en tratamiento farmacológico sepa perfectamente que ante síntomas típicos de hipoglucemia debe tomar inmediatamente 3-4 terrones de azúcar o una bebida azucarada (por ejemplo zumo de frutas) y que debe llevar siempre consigo este tipo de alimentos.

■ **EJERCICIO**

En la DM1 el ejercicio, más que como una forma de tratamiento, debe ser visto como una actividad que proporcione al diabético la misma diversión y beneficios que al individuo no diabético (4), y que va a modular las acciones de la dieta y de la insulina. El ejercicio físico puede aumentar el riesgo de hipoglucemia aguda y diferida, por lo que el paciente debe modificar oportunamente su dieta y dosis de insulina cuando se disponga a realizarlo o lo haya finalizado, teniendo en cuenta la intensidad y duración del mismo, así como su glucemia.

En la DM2, el ejercicio físico juega un destacado papel aumentando la captación de glucosa por el músculo, incluso cuando no se disminuye el peso, ayudando a mejorar el control metabólico. Además, actúa de manera favorable sobre otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular como la hiperlipemia y la hipertensión arterial. Se recomienda comenzar con ejercicios moderados como caminar o pedalear en bicicleta estática y posteriormente incrementar la intensidad. Es importante para mejorar la sensibilidad a la insulina que el ejercicio se realice al menos 3 ó 4 días por semana.

• **TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

Para el tratamiento farmacológico de la DM se dispone de *insulina* en sus distintas presentaciones y de antidiabéticos orales. De estos últimos actualmente en el mercado español se comercializan sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de la alfa-glucosidasa, la repaglinida y, en un futuro próximo, las tiazolidinedionas.

1. ANTIDIABÉTICOS ORALES

Sulfonilureas

Las sulfonilureas se empezaron a usar para el tratamiento de la DM en los años cincuenta. Su mecanismo de acción primario es estimular la secreción de insulina por la célula beta pancreática, a través de su unión a un canal potasio-dependiente de ATP(5).

Las diferencias entre las distintas sulfonilureas disponibles se refieren fundamentalmente a su dosificación, semivida y vía de eliminación (Tabla III). Hay que destacar que la *gliquidona* se elimina en un 95% por metabolismo hepático, por lo que es la sulfonilurea de elección en la insuficiencia renal, en tanto que la *glipizida* podría ser la más apropiada en la insuficiencia hepática. Estudios en animales sugieren que la *glimepirida* tiene un efecto directo de aumento de la sensibilidad a la insulina, independiente de su efecto secretor de insulina. Entre los efectos secundarios de las sulfonilureas se encuentra la hiperinsulinemia, el aumento de peso y la hipoglucemia, siendo este último el más peligroso, pues en situaciones de disminución de la ingestión de alimentos sin disminuir la dosis de sulfonilureas pueden producirse hipoglucemias severas que precisan de tratamiento hospitalario, sobre todo con las sulfonilureas de semivida larga. Otros efectos secundarios de menor importancia son las molestias gastrointestinales.

TABLA III

SULFONILUREAS COMERCIALIZADAS EN ESPAÑA

Fármaco	Eliminación renal (%)	Duración del efecto (h)	Dosis diaria (mg)
Tolbutamida	100	6-12	500-3.000
Clorpropamida	6-60	20-60	100-500
Glibenclamida	50	10-24	1,5-20
Glipizida	68	6-12	2,5-30
Glisentida	60	6-12	2,5-20
Gliquidona	<5	6-12	15-20
Gliclazida	60-70	10-20	80-320
Glimepirida	60	24	1-8

Biguanidas

Las biguanidas actúan fundamentalmente a dos niveles: en el músculo, aumentando la entrada de glucosa a las células, y en el hígado, disminuyendo la producción de glucosa al disminuir la neoglucogénesis, la glucogenolisis o ambas. Por otra parte parecen tener un efecto anorexígeno, contribuyendo a la disminución de peso en los obesos. Los efectos secundarios más frecuentes se producen a nivel gastrointestinal, pudiendo ocasionar, sobre todo al inicio del tratamiento, diarrea, dolor abdominal, náuseas y vómitos y, con menor frecuencia, alteraciones del gusto o malabsorción de la vitamina B₁₂. El principal riesgo de las biguanidas es la posibilidad de que produzcan una acidosis láctica que puede llegar a ser mortal. Este riesgo era mayor con la fenformina, siendo muy remoto con las biguanidas actualmente disponibles en el mercado español (tabla IV) siempre que no se utilicen en pacientes en los que exista contraindicación (6): insuficiencia renal, insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, infecciones graves o alcoholismo y en general aquellas situaciones que favorezcan una mala perfusión tisular. Por este motivo deben suspenderse antes de la cirugía mayor o de técnicas de imagen que impliquen el uso de contraste iv, pudiendo reintroducirse 48 horas después del procedimiento.

TABLA IV

BIGUANIDAS COMERCIALIZADAS EN ESPAÑA

	Semivida (h)	Dosis diaria (mg)
Metformina	12	850-2.550
Buformina	12	100-400

Inhibidores de la alfa-glucosidasa

Los inhibidores de la alfa-glucosidasa (tabla V) actúan inhibiendo los enzimas del borde en cepillo del enterocito que hidrolizan los oligosacáridos a disacáridos y monosacáridos que posteriormente son absorbidos. El efecto es un retraso en la absorción de polisacáridos complejos, pero el área bajo la curva no se modifica. Esto se debe a que sistemas enzimáticos más distales se activan y contribuyen a la hidrólisis de los polisacáridos. Así, estos fármacos disminuyen la glucemia postprandial, siempre y cuando la dieta sea rica en hidratos de carbono complejos (7). Los principales efectos secundarios se producen a nivel gastrointestinal (dolor abdominal, meteorismo y diarrea), son dosis-dependientes, normalmente

transitorios y pueden ser disminuidos en gran manera si se introducen de un modo gradual, empezando por una dosis pequeña que se va aumentando cada 2 a 4 semanas.

TABLA V

INHIBIDORES DE LA α -GLUCOSIDASA COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA

	Dosis diaria (mg)
Acarbosa	75-300
Miglitol	75-300

Tiazolidinedionas

Las tiazolidinedionas no están disponibles en el mercado español en la actualidad. El primero de estos fármacos que ha tenido aplicación clínica es la *troglitazona*. Actúa a nivel muscular y hepático disminuyendo la resistencia a la insulina y, en menor medida, disminuyendo la producción hepática de glucosa. El inicio de acción de la troglitazona es muy lento. Se absorbe mal si se ingiere con el estómago vacío, por lo que debe administrarse en las comidas principales. El efecto de disminución de la resistencia periférica a la insulina es más potente que el de las biguanidas, y aparece a dosis menores que el de disminución de la producción hepática de glucosa. Los efectos secundarios de la troglitazona son raros, habiéndose descrito aumento de peso, retención de líquidos y hemodilución. Se ha descrito un efecto idiosincrásico con una incidencia de 1/60000 consistente en fallo hepático severo que puede llevar a la muerte, por lo que se recomienda vigilar las transaminasas periódicamente, de forma más frecuente al inicio del tratamiento (8). Por este motivo está contraindicado en pacientes con elevación de enzimas hepáticas superior a tres veces el límite alto de la normalidad.

Otros

La *repaglinida* es un nuevo antidiabético oral (autorizado el pasado año) que representa una nueva entidad estructural en este tipo de fármacos denominada «meglitinidas» aunque su mecanismo de acción es similar al de las sulfonilureas. Su indicación aprobada es en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (no insulino-dependiente-DMNID) en pacientes cuya hiperglucemia no se controla con dieta, ejercicio y reducción de peso o los tratados con metformina como tratamiento coadyuvante cuando no ha resultado eficaz el tratamiento sólo con metformina.

En general podríamos decir que dependiendo de las características del paciente habría unos antidiabéticos orales de elección u otros. Así en los pacientes obesos serían preferibles las biguanidas, en aquellos con normopeso podríamos iniciar el tratamiento con sulfonilureas, y en aquellos con un mal control de la diabetes a expensas fundamentalmente de la glucemia postprandial tendrían su papel los inhibidores de la alfa-glucosidasa y la *repaglinida*, al tener una eliminación principalmente biliar podría ser una buena alternativa en pacientes con insuficiencia renal. Las tiazolidinedionas prometen ser de gran utilidad en el manejo de pacientes con gran resistencia a la insulina. Como ya se ha comentado, la elección de un fármaco u otro dentro de cada grupo habría que basarlo en la existencia o no de otros problemas de salud en el paciente (insuficiencia cardíaca, renal, etc).

2. INSULINAS

La insulina debe emplearse siempre en el tratamiento de la DM1, y en un número importante de

diabéticos tipo 2, desde que comenzara a usarse en humanos en los años veinte. Es una proteína de 51 aminoácidos encuadrados en dos cadenas que hoy se obtiene por ingeniería genética. Existen diferentes preparados comerciales que se diferencian en las sustancias añadidas con objeto de modificar sus características farmacocinéticas (comienzo, pico y duración de la acción). En la tabla VI aparecen las especialidades disponibles en la actualidad. La insulina se puede administrar mediante jeringa, dispositivos tipo pluma o bombas de infusión continua.

Análogos de la insulina

Desde hace poco más de dos años disponemos de un análogo de la insulina, llamado *lispro*, en el que se ha introducido un cambio del orden de dos aminoácidos de la cadena B. Las moléculas de insulina en solución tienden a autoagregarse formando dímeros que retrasan su difusión a la circulación sistémica tras su administración subcutánea (9). El cambio en la estructura primera de este análogo de la insulina evita

TABLA VI
INSULINAS COMERCIALIZADAS EN ESPAÑA

	PERFIL DE ACCIÓN (horas)		
	Inicio	Pico	Duración
Insulina acción ultracorta			
<i>Insulina lispro</i>			
Humalog ²	10-15 min	30-60 min	4-5
Insulinas rápidas			
<i>Insulina soluble humana</i>			
Actrapid ¹	½	2-4	6-8
Humulina regular ²	½	2-4	6-8
Insulinas de acción intermedia			
<i>Isofánica</i>			
- Insulatard NPH ¹	½	4-8	14-24
- Humulina NPH ²	½	4-8	14-24
<i>Rápida+Isofánica</i>			
- Mixtard 10 ³ , 20 ³ , 30 ¹ , 40 ³ , 50 ³	½	3-8	147-24
- Humulina 10/90, 20/80, 30/70, 40/60, 50/50 ²	½	3-8	14-24
<i>Insulinas zinc</i>			
- Monotard	2 ½	7-10	18-24
- Humulina lenta	2 ½	7-10	24-30
Insulinas de acción prolongada			
<i>Insulinas zinc</i>			
Ultratard	4	10-16	28
Humulina ultralenta	3	10-16	28

¹ También disponible en penfill y jeringa precargada.

² También disponible en cartucho y jeringa precargada.

³ Sólo disponible en cartucho y jeringa precargada.

la dimerización, por lo que se consigue un comienzo de acción casi inmediato (acción ultracorta), un pico entre los 30 y 60 minutos y una duración de acción de 4-5 horas. Esto permite su uso inmediatamente antes de las comidas, empleándose en pacientes que sufren hipoglucemias con la insulina regular, aquellos con horarios de comida y/o ejercicio físico que hacen difícil su manejo con otras insulinas y en pacientes, fundamentalmente niños, en que es difícil saber en que momento van a comer y si van a hacerlo.

• AUTOCONTROL

Tradicionalmente el control del paciente diabético se limitaba a la determinación periódica por parte del médico de la glucemia basal. El único autocontrol posible consistía en la determinación de cetonuria y de glucosuria mediante tiras reactivas que, teniendo en cuenta que el umbral renal para la excreción de glucosa es muy variable, tenía una utilidad limitada. Actualmente, con la existencia de medidores portátiles de glucemia capilar es posible un exhaustivo autocontrol por parte del paciente, quedando relegada la determinación de glucosuria a aquellos pacientes que por cualquier motivo no pueden medir su glucemia capilar. La periodicidad con que se debe determinar en cada paciente la glucemia capilar vendrá dada por el tipo de DM y el régimen de tratamiento con intención de promover la responsabilidad y la autonomía del diabético en el tratamiento y control de su enfermedad. La determinación de cuerpos cetónicos en orina sigue teniendo utilidad en situaciones de enfermedad aguda, estrés, niveles mantenidos de glucemia por encima de 300 mg/dl, embarazo o si hay síntomas de cetoacidosis.

• ESTRATEGIAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS

■ TIPO 1

Durante las pasadas dos décadas, el manejo terapéutico de la DM1 ha cambiado de forma sustancial debido a tres factores:

- La introducción del sistema de determinación de glucemia capilar en la práctica diaria.
- El cambio de filosofía hacia el autocontrol por el paciente, adaptando de forma flexible el tratamiento a su estilo de vida.
- La demostración de que un control glucémico estricto reduce el riesgo de complicaciones a largo plazo (10).

Pocos pacientes permanecen en la actualidad con los esquemas clásicos de tratamiento de dos dosis de insulina de acción intermedia y un sistema de comidas basado en raciones, intercambios y rigidez de horario. El tratamiento intensivo flexible constituye ahora la mejor terapia en la DM1. Los elementos que lo componen aparecen reflejados en la Tabla VII (11).

TABLA VII

ELEMENTOS QUE FORMAN PARTE DE LA TERAPIA INTENSIVA EN LA DM TIPO1

1	Múltiples dosis de insulina
2	Balance cuidadoso entre ingesta de alimentos, actividad física y dosis de insulina
3	Autocontroles diarios de glucemia capilar
4	Plan de autoajuste en la dosis de insulina.
5	Definir niveles de glucemia óptimos para cada paciente
6	Visitas frecuentes al equipo de seguimiento.
7	Educación y motivación del paciente y del equipo que le atiende.
8	Apoyo psicológico
9	Valoración trimestral de la HbA1c

La terapia intensiva flexible hace énfasis en la necesidad de una insulina antes de cada comida, distinta de una insulina basal y permite una mayor liberalidad en la elección de las comidas (tamaño, tiempo, omisión de una comida,...). El control meticuloso de la glucemia se convierte en la piedra angular del tratamiento, asumiendo el propio paciente la responsabilidad del manejo, día a día, cuando estemos seguros de que ha adquirido los conocimientos suficientes. Los objetivos de control glucémico se muestran en la tabla VIII (2).

TABLA VIII

OBJETIVOS DE CONTROL GLUCÉMICO EN PACIENTES CON DM

PARÁMETRO	NO DIABÉTICO	OBJETIVO	PRECISA CORRECCIÓN
Glucemia basal (mg/dl)	<110	80-120	<80
Glucemia antes de cenar	<120	100-140	>140 <100
HbA1c (%)	<6	<7	>160 >8

El concepto «*creatividad sin restricciones*» debe aplicarse particularmente al régimen de insulinización en pacientes con horarios o actividades laborales y/o deportivas no regulares. Las pautas más habituales aparecen en la Tabla IX.

TABLA IX

PAUTAS DE INSULINIZACIÓN MÁS FRECUENTES EN LA DM TIPO I

Desayuno	Comida	Cena	Antes de dormir
R	R	I, R	
I, R	R	I, R	
R	R	R	I
I, R	—	I, R	
I, R	I, R	I, R	
U, R	R	R	

R: Insulina de acción rápida o ultracorta (insulina lispro).

I: Insulina de acción intermedia (generalmente NPH).

U: Insulina de acción lenta.

Debe prestarse particular atención a la evolución de la glucemia durante la noche, ya que el 50 % de los episodios de hipoglucemia grave, en el grupo de pacientes bajo tratamiento intensivo, ocurren en este período «ciego» para la mayoría de los pacientes debido a la mayor sensibilidad a la insulina relacionada con el sueño, los intentos de controlar la hiperglucemia ocasionada por el fenómeno del alba (momento de máximo efecto de acción de las hormonas contrainsulares), y al solapamiento en las curvas de acción de las distintas insulinas (12). El efecto Somogyi (hiperglucemia como consecuencia de la contrarregulación hormonal tras un episodio de hipoglucemia) parece menos importante si no existe una ingestión «extra» de carbohidratos por parte del paciente y es poco frecuente en un paciente bien entrenado que realiza determinaciones frecuentes de glucemia capilar.

Los controles deben analizarse de forma prospectiva con un registro sencillo que permita valorar fácilmente los distintos patrones de respuesta glucémica ante los ajustes de dosis de insulina y las variaciones en la comida y/o el ejercicio. Esto significa que los datos no deben «enterrarse» en la memoria de un medidor y que la impresión detallada y prolija de gráficos y tablas sólo serán de verdadera utilidad para el paciente si se revisan de forma diaria.

La decisión en el cambio en una dosis de insulina por el paciente se basa en los niveles de glucemia capilar, el plan de comidas (horario, cantidad, composición,...), la actividad física (horario, duración e intensidad,...) y la experiencia previa del paciente en circunstancias similares.

Algunas innovaciones recientes, como el uso de «plumas» para la inyección de insulina, han contribuido a mejorar los aspectos peyorativos en el uso de jeringuillas, otras, como las mezclas prefijadas, sólo tendrían aplicación en un grupo muy reducido de pacientes en los que el tratamiento intensivo no puede llevarse a cabo.

TIPO 2

En la DM tipo 2 (DM2) existe un defecto tanto de la secreción como de la acción de la insulina, con subtipos en los que hay predominio de un defecto o del otro (13, 14). Como la acción y la secreción de la insulina generalmente declinan con la edad, las personas con predisposición genética para la DM2 desarrollan el fenotipo de forma gradual durante décadas (14), dependiendo también de su interacción con factores ambientales como el sedentarismo, sobrealimentación, obesidad, fármacos y otras enfermedades asociadas.

En algunos individuos la hiperglucemia comienza en edades tempranas mientras que en otros lo hace en etapas finales de la vida. Dependiendo del tipo y estadio evolutivo del defecto, la hiperglucemia predominante puede ser la basal o la postprandial. Al comienzo de la DM uno de los dos patrones puede dominar pero con los años se manifestarán ambos. Por otra parte, cualquiera de las alteraciones descritas puede ser la expresión de una disminución en la acción o en la sensibilidad a la insulina en el músculo y tejido adiposo.

Conocer la *historia natural* de la DM2, así como la contribución en un paciente del defecto o defectos predominantes es de gran ayuda para seleccionar el tratamiento adecuado. Aunque no es una regla universal, cuanto más sobrepeso y menos años de evolución de la DM, es más probable que la alteración predominante sea la insulinoresistencia y, en diabéticos con normopeso o delgados y mayor evolución, el defecto sea el secretor (13).

Existe un subgrupo específico de pacientes con diabetes no insulino dependiente que se adscriben a la denominada *diabetes tipo MODY* o *diabetes de la madurez* de comienzo juvenil. Se define como una diabetes diagnosticada antes de los 25 años de edad y tratada durante más de 5 años sin insulina, en pacientes sin características inmunológicas de diabetes tipo 1 ni enfermedades genéticas asociadas a diabetes no insulino dependiente. Se transmite de forma autosómica dominante y la secreción de insulina es, generalmente, subnormal pero responde marcadamente al estímulo con sulfonilureas.

Como no existe ningún test que identifique de forma inequívoca a la diabetes tipo MODY, excepto el diagnóstico genético, la decisión terapéutica es difícil cuando se trata de un diabético joven, de diagnóstico reciente, con normopeso y sin las indicaciones convencionales para el tratamiento inmediato con insulina. Como estadísticamente la mayoría serán diabetes tipo 1, se comenzará con insulinoterapia excepto en el caso de que presente una importante historia familiar de MODY (tres generaciones). Si los pacientes con MODY son tratados con insulina se controlan fácilmente con pequeñas dosis que pueden suspenderse precozmente. El tratamiento definitivo se basa en la dieta y, si es necesario, antidiabéticos orales del tipo de las sulfonilureas.

Objetivos del tratamiento de la DM tipo 2

El objetivo esencial del tratamiento es *prevenir o retrasar las complicaciones* micro y macrovasculares (estas últimas especialmente relevantes en la DM2). La relación precisa entre la incidencia y progresión de las mismas, el tipo de tratamiento, niveles de HbA1c y tiempo de evolución en la DM2 no ha sido establecida perfectamente. Los resultados recientes del «United Kingdom Prospective DM Study» (UKPDS) (15), muestran que la consecución de unos niveles buenos tanto de glucemia (HbA1c) como de los otros componentes metabólicos (lípidos y, sobre todo, tensión arterial) disminuyen el desarrollo y progresión de las complicaciones (16). Los criterios de control se muestran en la tabla X.

TABLA X

CRITERIOS DE CONTROL PARA LA DM TIPO 2 (CONSENSO EUROPEO 1993)

	BUENO*	LÍMITE	MALO
Glucemia basal (mg/dl)	80-110	<140	>140
G. post-prandial (mg/dl)	80-144	<180	>180
HbA1c** (%)	<6,5	≤ 7,5	>7,5
Glucosuria (%)	0	≤ 0,5	>0,5
Colesterol total (mg/dl)	<200	<250	>250
HDL-Colesterol (mg/dl)	>40	≥ 3,5	<35
Triglicéridos basales (mg/dl)	<150	<200	>200
IMC Hombres	20-25	25-30	>30
Mujeres	19-24	24-30	>30
Tensión arterial (mmHg)	<130/85***	≤ 160/95	>160/95

* Esta es la meta ideal, pero puede ser difícil, imposible o innecesaria alcanzarla en ciertos pacientes (p.e. los ancianos). Deben establecerse objetivos individuales para cada paciente.

** Los límites de referencia para la HbA1c varían enormemente en función del método. «Bueno» es hasta 3 desviaciones típicas por encima del margen superior de la normalidad.

*** Recomendación del sexto informe del Joint National Committee.

Por otra parte, no hay que olvidar que dada la historia natural de este tipo de DM, los *objetivos y prioridades* del tratamiento *deben individualizarse*. Así, dependiendo de la edad del diagnóstico, de su situación y de su expectativa de vida, en los pacientes más jóvenes el objetivo es cumplir lo mejor posible los criterios de buen control, mientras que en los diabéticos de más edad lo fundamental puede ser evitar hiper e hipoglucemias importantes, prevenir complicaciones agudas y mejorar la calidad de vida.

El manejo terapéutico de la DM2 ha de ser progresivo. Inicialmente dieta y ejercicio físico que son la base y, si no se consiguen los objetivos fijados, añadir fármacos orales y/o insulina.

Cambios en el estilo de vida

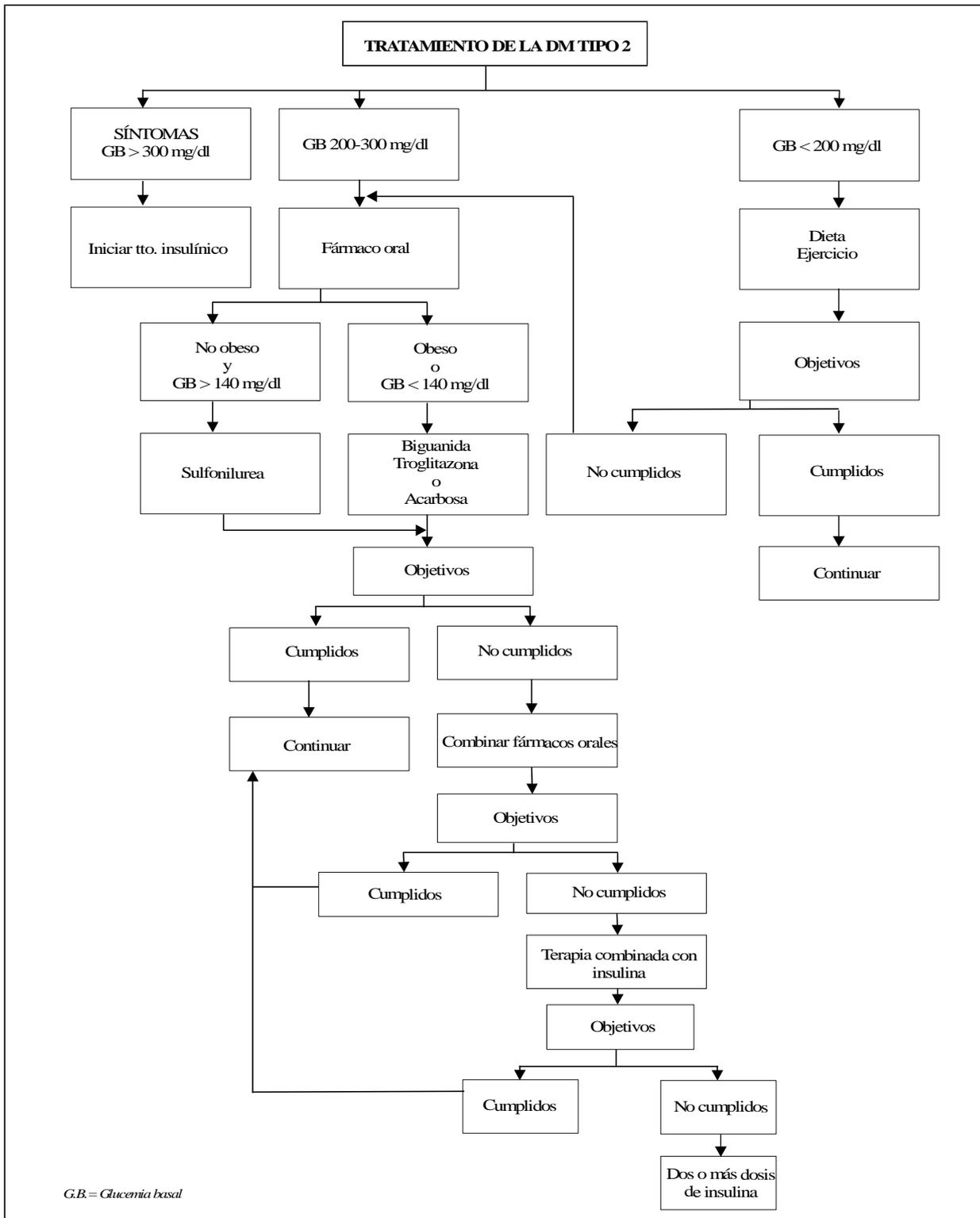
Cuando es diagnosticada una DM2 el tratamiento inicial es, generalmente, el dietético y la realización de ejercicio físico. Con estas medidas se consigue una mejoría del control glucémico en la mayoría de los casos en los estadios iniciales de la DM. Sin embargo, con el tiempo suelen empeorar los controles. La mayoría de los enfermos recientemente diagnosticados ven deteriorarse su situación dentro del primer año. La explicación está en el declive de la secreción insulínica a pesar de seguir bien el tratamiento de la dieta y ejercicio. Por estas razones, la mayoría de los pacientes necesitan fármacos hipoglucemiantes no mucho después del diagnóstico.

Tratamiento con fármacos orales

Los fármacos orales son el *tratamiento de elección* en casi todos los diabéticos en los que fracasa la dieta y el ejercicio. No existe todavía una norma clara sobre cual utilizar dependiendo del tipo de enfermo, pero se han diseñado diversos algoritmos para tomar decisiones terapéuticas. En la figura 1 está representada la elegida para esta revisión. La elección del fármaco para iniciar el tratamiento puede hacerse considerando el nivel de glucemia y el índice de masa corporal.

Los enfermos con *glucemia basal menor de 140 mg/dl* se benefician más de fármacos que no causan hipoglucemia, como es la metformina, la troglitazona o los inhibidores de alfa-glucosidasas. Los que tienen principalmente hiperglucemia basal (valores mayores antes de desayuno que de cena) deben usar metformina. Si su hiperglucemia dominante es, sobre todo, postprandial y mayor antes de cena que de desayuno, pueden usar inhibidores de alfa-glucosidasas. En aquellos pacientes con resistencia insulínica importante debe utilizarse troglitazona o, si ésta no está disponible, metformina, independiente del patrón glucémico.

FIGURA 1
ALGORITMO DEL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2



Los enfermos con *glucemia basal entre 140 y 200 mg/dl* tienen otras alternativas. Aquellos con normopeso o, sobre todo, los delgados deben ser tratados con sulfonilureas. En obesos con este nivel de glucemia el tratamiento se iniciará con metformina. En todos los casos descritos se comenzará el tratamiento con dosis moderadas.

Para *glucemias superiores a 200 mg/dl* las pautas de elección son iguales a las de las últimas cifras descritas en las glucemias entre 140 – 200 mg/dl, excepto en que se utilizarán dosis mayores desde el principio.

Cuando fracasa el tratamiento con un solo fármaco, bien precozmente (fallo primario) o, como es más frecuente, al cabo de unos años (fallo secundario) el paso siguiente más lógico es añadir otro fármaco. De esta forma se pueden hacer múltiples combinaciones con las cuatro clases de agentes descritas. Esto tiene varias ventajas: como el mecanismo de acción es diferente, sus efectos son aditivos y su poder terapéutico mayor, además, con menores dosis podemos obtener igual potencia y menos efectos secundarios (17). La combinación más usada es sulfonilurea más metformina. También se utilizan, aunque hay pocos estudios, los inhibidores de alfa-glucosidasas con sulfonilureas o con metformina. Prácticamente no hay estudios que incluyan a troglitazona. También cabe señalar que el pasado año se autorizó en nuestro país la *repaglinida* como antidiabético oral alternativo en la DM2 cuando los otros tratamientos han fracasado o no se han obtenido los resultados esperados.

Tratamiento con insulina

El tratamiento con insulina está indicado en los siguientes casos:

1. En el momento del diagnóstico, en pacientes no obesos, con síntomas cardinales y glucemias elevadas.
2. En diabéticos con fallo primario o secundario a la combinación de fármacos orales. Es decir, cuando en esa situación no se están obteniendo los objetivos determinados de control metabólico. Los objetivos con vistas a la insulinización tienen que relativizarse en función del paciente: edad, complicaciones y enfermedades asociadas, grado de obesidad, expectativa de vida, situación social y cultural.
3. En situación de descompensación aguda por enfermedades intercurrentes.

En los estadios iniciales de insulinización puede resultar adecuada una sola dosis de insulina de acción

intermedia o mezcla de ésta y rápida: antes del desayuno (0,2 – 0,4 U/kg), si las glucemias basales son inferiores a las del resto del día o antes de la cena (o al acostarse) (0,1 – 0,2 U/kg), si la hiperglucemia dominante es la basal. La pauta de monodosis más frecuente es la nocturna y lo habitual es añadir la insulina sin suspender el tratamiento con antidiabéticos orales aprovechando una cierta secreción residual de insulina (18). De esta forma, se necesita menos dosis de insulina, hay menos hiperinsulinemia y menor incremento de peso que con múltiples inyecciones de insulina.

La pauta de monodosis de insulina es siempre transitoria. Y así, cuando una sola inyección en combinación con uno o varios antidiabéticos orales no consigue controles de glucemia aceptables, son necesarias dos dosis de insulina preferentemente antes del desayuno y cena. Generalmente, el 60 – 70 % de la dosis total antes del desayuno y el resto antes de la cena, ya sea en forma de mezcla fija o de insulina rápida más intermedia, en proporción 20–30 %:70–80 %. La dosis inicial es de 0,3–0,5 U/kg/día y la de mantenimiento 0,4–1 U/kg/día. En la práctica, en la mayoría de los enfermos, la dosis total diaria de mantenimiento de insulina de acción intermedia (NPH) oscila entre las 20-24 y las 48-52 unidades, repartidas en dos dosis. Según el porcentaje descrito, corresponderían a 12-16 antes del desayuno y 6-8 antes de la cena en un extremo y 28-32 antes del desayuno y 16-20 antes de la cena en el otro. Los ancianos con diabetes de larga evolución y fracaso de los antidiabéticos orales y los pacientes obesos necesitan las dosis mayores. Por el contrario, las personas de edad avanzada no obesas de diagnóstico reciente y sin enfermedades intercurrentes se pueden controlar con dosis menores. Los obesos en tratamiento insulínico que pierden peso por seguimiento de la dieta hipocalórica necesitan dosis decrecientes de insulina o incluso antidiabéticos orales, o solo dieta, para su control. La pauta de administración de insulina dos veces al día es la más extendida en la DM2, aunque el perfil insulinémico conseguido no es muy fisiológico.

Cuando no se obtiene el control metabólico adecuado con ninguna de las pautas previas, puede ser necesario recurrir a un régimen de insulino terapia intensivo similar al descrito en la DM1. Esta decisión debe ser individualizada y reservada fundamentalmente para los pacientes más jóvenes o para aquellos en los que, por enfermedades o fármacos asociados, presentan controles muy inestables con las pautas convencionales.

En cualquier caso, de acuerdo con la historia natural de la DM2, los objetivos de mantenimiento de buenos controles de glucosa, HbA1c en niveles no superiores a 7% y ausencia de complicaciones, se

consiguen en las etapas iniciales de la DM en la mayoría de los enfermos. A medida que el tiempo pasa, la situación se deteriora y se complica. Aumenta el número y dosis de medicamentos, aparecen enfermedades intercurrentes, la dieta y ejercicio se hacen de forma más irregular y la DM se vuelve más inestable.

Finalmente, en el manejo terapéutico de la DM2 no hay que olvidar que para la prevención o retraso de las complicaciones micro y, sobre todo, macrovasculares es fundamental el control precoz de otros factores de riesgo muy frecuentemente acompañantes como son la hipertensión arterial, la dislipemia y el hábito tabáquico.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21:S5-S17.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care for Patients With Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998;21:S23-S31.
3. American Diabetes Association. Nutrition Recommendation and Principles for People With Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21, supl 1: S32-S35.
4. Franz MJ. Lifestyle Modifications for Diabetes Management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26: 499-510.
5. Lief C et al. Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care* 1992;15:737-754.
6. Rojas E. Biguanidas, antidiabéticos y acidosis láctica. *Rev Clin Esp* 1997;8:568-573.
7. Braun D, Schonherr U, Mitzkat HJ. Efficacy of acarbose monotherapy in patients with type 2 diabetes: A double-blind study conducted in general practice. *Endocrinol Metab* 1996;3:275.
8. Bell D. Prudent Utilization of the Presently Available Treatment Modalities for Type 2 Diabetes. *The Endocrinologist* 1998; 332-341.
9. Burge M, Schade D. Insulins. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26: 575-598.
10. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977.
11. Skyler JS. Tactics for type 1 diabetes. En: Hirsch IB, Riddle C (Eds). *Current Therapies for Diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26:647-656.
12. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the diabetes control and complications trial. *JAMA* 1976;276:1049.
13. Arner P, Pollare T, Lithell. Different etiologies of type II diabetes in obese and nonobese subjects. *Diabetologia* 1991; 34: 483 - 487.
14. Polonsky KS, Sturis J, Bell G. Non-insulin-dependent diabetes mellitus-a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J Med* 1996; 334: 777 - 783.
15. U K Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood - glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837 - 853.
16. Markku Laakso, MD. Benefits of Strict glucose and blood pressure control in type 2 diabetes. *Circulation* 1999; 99: 461 - 462.
17. Herman LS, Schersten B, Bitgen PO et al. Therapeutic comparison of Metformin and sulphonylurea, alone in various combinations. *Diabetes Care* 1994; 17: 1100 - 1109.
18. Riddle MC. Tactics for type II diabetes. En: Hirsch IB, Riddle MC (Eds). *Current Therapies for Diabetes. Endocrinol Clin North Am* 1997;26:659-677.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

1. Díaz Cadórniga FJ, Delgado Álvarez E. Diabetes tipo II. *Manual para Asistencia Primaria*. 1ª edición. Barcelona: Abbott Científica, 1998.
2. Marañés Pallardo JP. *Avances en Diabetes*. Madrid: Grupo Aula Médica, 1997.
3. Alberti KGMM; Zimmet P and Defronzo RA.(Eds): *International Textbook of Diabetes Mellitus* (2nd ed.) Wiley & Sons. Chichester, 1997.