

MODULO DE NUTRICION Y DIABETES

3er. Año de Medicina - 2000

Coordinador: Dr. Jaime Díaz C.

TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2

Objetivos Terapéuticos:

- Alcanzar un control metabólico normal. Tabla 1
- Prevenir y tratar complicaciones micro y macrovasculares.
- Mantener al paciente asintomático.
- Alcanzar y mantener el peso aceptable.
- Mejorar factores de riesgo cardiovascular.
- Tratar patologías asociadas.
- Lograr una óptima calidad de vida.

Control Clínico y Metabólico:

En el diabético Tipo 2 la frecuencia de los controles clínicos y de los exámenes de laboratorio son muy variables y dependen de cada caso en particular, de la estabilidad de la DM y del logro de los objetivos terapéuticos.

Los primeros controles después del diagnóstico son, en general, más frecuentes, por el desconocimiento que tiene el médico de la respuesta al tratamiento y de la adhesión del paciente a las medidas terapéuticas propuestas. Posteriormente, las visitas médicas podrán ser trimestrales o aún más espaciadas, según el caso. El Ministerio de Salud de Chile (1) recomienda evaluar en cada visita los parámetros que aparecen en la Tabla 2. Las metas del tratamiento de la DM 2 tienen por fin logra un control metabólico dentro de los rangos de normalidad a objeto de prevenir o retardar el desarrollo de complicaciones crónicas.

Los índices metabólicos y bioquímicos de control aparecen en la Tabla 1 tomada de las Normas Técnicas del MINSAL (1).

Medidas Terapéuticas (2):

- Modificaciones de la dieta.
- Actividad física regular.
- Educación en diabetes.
- Intervención farmacológica con hipoglicemiantes orales o insulina.

Intervención farmacológica. Cuando un paciente no logra niveles aceptables de glicemia con dieta, ejercicio, educación y esfuerzo personal, debe agregarse tratamiento farmacológico (1).

La elección entre agentes orales e insulina se basa en las características de cada paciente considerando:

- Glicemia inicial,
- Contexto clínico general de la enfermedad,
- Edad y peso del individuo,

- Nivel de educación en diabetes del paciente,
- Nivel de motivación del sujeto,
- Posibles contraindicaciones de medicamentos.

DROGAS HIPOGLICEMIANTE ORALES. Las drogas se diferencian en su potencia, farmacocinética y metabolismo (Tabla 4)

Un grupo de agentes orales (sulfonilureas y metaglinidas) aumentan la secreción insulínica. Otras drogas (biguanidas, troglitazona y acarbosa) aumentan el efecto insulínico a través de diversos mecanismos.

Pacientes que generalmente responden a drogas orales:

- Sujetos mayores de 40 años,
- Diabetes de menos de 5 años de evolución,
- Pacientes que nunca han usado insulina y aquellos que necesitan menos de 30 Unidades (U) al día.

Las drogas están contraindicadas en:

- Diabetes Tipo 1,
- Coma hiperosmolar y cetoacidosis,
- Embarazo y período de lactancia,
- Hipoglicemia elevada con stress severo,
- Alergia a hipoglicemiantes orales.

Sulfonilureas. Estos fármacos estimulan la secreción insulínica y reducen la producción hepática de glucosa. A largo plazo, las sulfonilureas aumentan la sensibilidad periférica a la insulina; este efecto se debería a una mejoría de la glucotoxicidad producida por la hiperglicemia crónica. Además, estas drogas al unirse a los canales de potasio en varios tejidos, incluyendo los vasos sanguíneos, podrían reducir la respuesta vasodilatadora frente a una injuria tisular; sin embargo, esta acción se ha descartado como causal de daño cardiovascular (3).

El **principal riesgo** de las sulfonilureas en los **DM 2** es la hipoglicemia. Los sujetos ancianos son muy susceptibles, especialmente si se alimentan mal o presentan disminución de la función renal o hepática. Todos los casos requieren hospitalización para administrar glucosa endovenosa, por 24 a 48 horas.

Otras **reacciones adversas** son raras (1 a 5% de los pacientes) y en forma excepcional es necesaria la suspensión de la droga:

- Intolerancia gastrointestinal,
- Reacciones cutáneas alérgicas (responden a antihistamínicos),
- Efecto antabús (eritema facial o hipotensión arterial al ingerir alcohol), en especial con la clorpropamida.

Los **efectos tóxicos severos** son extremadamente infrecuentes y obligan a suspender el tratamiento:

- Alteraciones hematológicas: agranulocitosis, trombocitopenia, pancitopenia, anemia hemolítica.
- Alteraciones hepáticas: ictericia colostásica con aumento de bilirrubina, fosf. alcalinas y transaminasas.

Las sulfonilureas de primera generación (tolbutamida, clorpropamida) pueden interactuar con otras drogas (salicilatos, derivados pirazolónicos) aumentando su efecto hipoglicemiante (1). Las sulfonilureas de segunda generación, en general, no presentan interacción con otras drogas, ni con el alcohol.

Biguanidas. Su mecanismo de acción es poco conocido. No actúan sobre el páncreas, requieren la presencia de insulina circulante (3). Se sabe que:

- Reducen la producción hepática de glucosa,

- Aumentan la afinidad y sensibilidad tisular a la insulina,
- Aumentan la glicolisis anaeróbica,
- Reduce la absorción intestinal de glucosa,
- Inhiben la lipogénesis y estimulan la lipólisis,
- Aumentan la actividad fibrinolítica,
- Reducen la hemoglobina A1c en 1 a 2%.

Los efectos adversos son frecuentes. En el 20-30% de los casos se observa alteraciones gastrointestinales: anorexia, sabor metálico, náuseas, vómitos, y especialmente, diarrea. Llamamos la atención que estos trastornos se pueden presentar en cualquier momento del tratamiento.

Respecto a efectos tóxicos severos, se ha descrito la acidosis láctica, la que es extraordinariamente rara. Por este motivo no deben usarse en pacientes con insuficiencia renal, hepática, cardiovascular o respiratoria.

Thiazolidinedionas. La troglitazona y otras thiazolidinedionas en investigación, aumentan la sensibilidad insulínica en el músculo y tejido adiposo, acción que alcanza su máximo a las 12 semanas. Thiazolidinedionas: aumentan la utilización de glucosa y disminuyen la producción de glucosa. Actúan estimulando receptores peroxisomales conocidos como PPAR-gama. La FDA (Food and Drugs Administration) ha aceptado en USA dos de ellas: Rosiglitazona y Pioglitazona. Secundariamente reducen la insulinemia y los triglicéridos, aumentando el HDL colesterol. Disminuyen la hemoglobina A1c en 1%. Se usan especialmente combinadas con otros agentes orales o con insulina (4),

Como efectos adversos se describen la retención hídrica y la ganancia de peso (usar con precaución en cardiopatas). Pueden aumentar las enzimas hepáticas y en forma infrecuente producen hepatopatías severas. Debe controlarse enzimas hepáticas mensualmente los primeros 6 meses de tratamiento.

Inhibidores de alfa-glucosidasas. La acarbosa que actúa a nivel del lumen gastrointestinal, evitando el desdoblamiento de polisacáridos o azúcares simples. En esta forma, retarda la absorción de los hidratos de carbono dietarios, disminuyendo las hiperglicemias postprandiales. Reduce la hemoglobina A1c en 0,5 a 1%.

Esta droga presenta efectos digestivos adversos frecuentes: meteorismo, flatulencia, dolor abdominal y diarrea. Debe evitarse en caso de enfermedades inflamatorias intestinales.

Metiglinidas: Fármacos derivados del ácido benzoico que producen aumento de la secreción de insulina. Utilizan canales de potasio ATP-dependientes igualmente que lo hacen las sulfonilureas, pero usando diferentes receptores. Son de acción corta, más o menos 1 ó 2 horas. Se encuentran en fase experimental con poca experiencia de su uso clínico actual.

Dos de ellas: Repaglinida y Nateglinida están propuestas para su indicación en el paciente diabético tipo 2 en nuestro país.

INDICACIONES Y USO CLINICO DE LOS HIPOGLICEMIANTE ORALES. Los agentes orales están indicados en diabéticos Tipo 2 que no responden a la dieta exclusiva y actividad física después de 2 a 4 semanas.

Las conductas terapéuticas en Diabéticos Tipo 2 normopeso y obesos se presentan en las Figuras 2 y 3 respectivamente.

La elección de la droga depende de la edad del paciente, del estado nutricional y del grado de descompensación metabólica. Si la glicemia en ayunas es inferior a 200 mg/dl, se preferirá un agente que no produzca hipoglicemia, como biguanidas, acarbosa o troglitazona. En sujetos obesos son recomendables las dos primeras; las biguanidas reducen especialmente la hiperglicemia en ayunas, a diferencia de la acarbosa, cuyo efecto se observa en especial sobre la hiperglicemia

postprandial. La troglitazona se indica frente a resistencia insulínica importante. El tratamiento siempre se inicia con dosis bajas de droga, aumentando según necesidad.

Si la descompensación inicial es más importante (glicemias en ayunas sobre 200 mg/dl), las sulfonilureas aparecen como la primera opción, logrando generalmente una buena respuesta. Debe iniciarse la terapia con la dosis mínima necesaria y con el fármaco de menor potencia, ajustando luego según el caso.

Cuando no se logra respuesta con una sola droga, pueden combinarse agentes con diferente mecanismo de acción.

Fracaso primario y secundario al tratamiento. En el fracaso primario, no hay respuesta inicial a las drogas orales, lo que generalmente corresponde a mala indicación (diabéticos Tipo 1). En estos casos debe indicarse insulina desde el comienzo (3).

El fracaso secundario es la falta de respuesta a agentes orales después de un período mínimo de un año de buen control, en ausencia de otros factores de descompensación, como incumplimiento de la dieta, dosis inadecuadas o infecciones intercurrentes. Tiene una incidencia anual de 5-10% en individuos de peso normal y 1 a 3% en obesos. A los 10 años de tratamiento ha fracasado el 50% de los diabéticos tipo 2.

El fracaso secundario se debe a diversos factores:

- Glucotoxicidad (disminuye la síntesis y secreción insulínica, aumenta la insulinoresistencia),
- Resistencia insulínica por obesidad y sedentarismo,
- Edad: a menor edad de inicio, mayor frecuencia de fracaso secundario,
- Duración de la diabetes; el fracaso es más frecuente cuanto más antigua es la diabetes.

En estos casos, el tratamiento es el uso de insulina, en forma exclusiva o asociada con hipoglicemiantes orales.

TRATAMIENTO INSULINICO EN DM 2. La insulina puede lograr un control glicémico aceptable en el diabético Tipo 2. Aunque esta terapia produce hiperinsulinemia, no se ha comprobado que esta influya negativamente en las complicaciones de la enfermedad, a diferencia de la hiperglicemia sostenida.

Indicaciones del uso de insulina. Estas son de dos tipos: permanentes o temporales.

Uso permanente:

- 1.- Hiperglicemia mantenida, pese al uso de dosis máximas de hipoglicemiantes orales (fracaso secundario).
- 2.- Adultos delgados (generalmente son Tipo 1 lentos).
- 3.- Insuficiencia hepática o renal.
- 4.- Alergia a hipoglicemiantes orales (excepcional).

Uso temporal:

- 1.- Períodos agudos de stress: infecciones, traumatismos, cirugía, IAM, accidente vascular cerebral.
- 2.- Embarazo.

La terapia se inicia con dosis bajas: 0,25 – 0,50 U por Kg de peso de insulina de acción intermedia, colocada antes del desayuno, si se trata de una hiperglicemia postprandial, o en la noche en caso de hiperglicemias de ayunas. Las dosis se ajustan según controles periódicos (o autocontrol diario).

Debido a la insulinoresistencia, el diabético Tipo 2 obeso, muchas veces requiere dosis altas de insulina (sobre 100 U), incluso con esquemas de doble mezcla de insulina lenta y rápida.

El requerimiento de insulina es diferente de un individuo a otro y aún en el mismo individuo a través del tiempo. En ancianos debe elegirse esquemas simples de administración y vigilar la técnica de inyección.

En el fracaso secundario a drogas orales se puede usar insulina exclusiva en una o dos dosis diarias, o bien combinadas con hipoglicemiantes orales. En esta última forma, generalmente se

requieren dosis más bajas (una dosis matinal o nocturna), con lo que se obtienen menores insulinemias y ganancia de peso que con la insulina exclusiva. Este tratamiento asociado puede realizarse con cualquier tipo de droga oral, dependiendo de las necesidades de cada caso particular.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- “DIABETES NO INSULINODEPENDIENTE”. Normas Técnicas Ministerio de Salud de Chile. Programa Salud de Adulto, 1996.
- 2.- “TRATAMIENTO. GENERALIDADES”. Tapia JC. En: “Diabetes Mellitus”, García de los Ríos M, Tapia JC, López G y Durruty P. (eds). Edit. Arancibia Hnos. y Cía Ltda., 1992; pp: 102-108.
- 3.- “HIPOGLICEMIANTE ORALES”. Tapia JC, Baier E y García de los Ríos M. En: “Diabetes Mellitus”, García de los Ríos M, Tapia JC, López G y Durruty P. (eds). Edit. Arancibia Hnos. y Cía Ltda., 1992; pp: 154-165.
- 4.- “AMERICAN DIABETES ASSOCIATION MEDICAL MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES”. Fourth Edition. Clinical Series 1998; pp: 56-72.
- 5.- “NORMAS TECNICAS A.L.A.D.” Asociación Latino-Americana de Diabetes, 2000 (en prensa).
- 6.- “CONSENSO A.L.A.D.: PREVENCION, CONTROL Y TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS NO INSULINO-DEPENDIENTE”. Ediciones Mayo, Buenos Aires, Argentina, 1995.
- 7.- UP to date 8.2.2000. Published Inc., Burton

TABLA 3.-

EXAMEN FISICO

- • **EXAMEN CLINICO GENERAL**
- • **DETERMINACION DE PESO, TALLA E INDICE DE MASA CORPORAL:**
peso/talla² (kg/m²)
- • **PRESION ARTERIAL**
- • **FRECUENCIA CARDIACA**
- • **EXAMEN DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES:** neurológico, vascular, piel y fanéreos.
- • **ESTRUCTURA DEL PIE**

En el examen de las extremidades inferiores se debe determinar: tono y trofismo muscular, sensibilidad superficial, vibratoria, reflejos patelar y aquiliano.

TABLA 2.-

PARAMETROS DE CONTROL EN CADA VISITA MEDICA

- • **PESO Y PRESION ARTERIAL**
- • **EXAMEN DE LOS PIES**
- • **GLICEMIA DE AYUNAS Y/O POSTPRANDIAL**
- • **GLUCOSURIA**
- • **CETONURIA** (cuando la glicemia ≥ 300 mg/dl, marcada glucosuria, fiebre, vómitos)
- • **HEMOGLOBINA GLICOSILADA** 3 veces al año
- • **PERFIL LIPIDICO, PROTEINURIA O MICROALBUMINURIA**
Sólo si eran anormales en la evaluación inicial.
En caso contrario, hacer un control anual.

TABLA 1.-

INDICES METABOLICOS Y BIOQUIMICOS DE CONTROL

| Parámetros | | de | Niveles |
|------------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| Aceptable | Malo | Bueno | control |
| Glicemia, mg/dl | | | |
| ayunas | | | |
| 116 – 140 | > 140 | 80 – 115 | |

| | | | |
|---|----------|-------------|----|
| post-prandial 141 – 180 | > 180 | 80 – 140 | |
| Hemoglobina glicosilada, % HB A1 | | < 8 | 8 |
| – 10 | > 10 | | |
| HB A1c | | < 6,5 | |
| 6,5 – 7,5 | > 7,5 | | |
| Colesterol total, mg/dl | | < 200 | |
| 200 – 400 | > 240 | | |
| Colesterol HDL, mg/dl | | > 40 | 35 |
| – 40 | < 35 | | |
| Triglicéridos, mg/dl | | < 150 | |
| 150 – 200 | > 200 | | |
| Colesterol LDL, mg/dl | | < 130 | |
| 130 – 160 | > 160 | | |
| Indice masa corporal, kg/m ² | | 18,5 – 24,9 | 25 |
| – 29,9 | ≥ 30 | | |
| Presión Arterial, mmHg | | < 130/85 | |
| 130-139 / 85-89 | ≥ 140/90 | | |

Nota: Estos criterios no deben interpretarse en forma rígida, en especial en personas mayores de 70 años.

**TABLA 4.-
CARACTERISTICAS DE LOS AGENTES HIPOGLICEMIANTES
ORALES**

| Aumentan secreción de insulina | mg/unidad | Potencia | Dosis habitual |
|--------------------------------|--------------------|----------|----------------|
| Dosis máxima | Duración acción(h) | | |
| Tolbutamida | 500 | + | 500-1500 |
| 2000 | 6 – 12 | | |
| Clorpropamida | 250 | ++++ | 250-500 |
| 500 | > 48 | | |

| | | | | |
|--|-------------------|--------------------|------------|--------------------------|
| Glibenclamida | | 5 | +++ | 2,5 – 15 |
| 20 | 12 – 24 | | | |
| Gliclazida | | 80 | ++ | 80 – 160 |
| 240 | 12 | | | |
| Glipizida | | 5 | +++ | 2,5 – 15 |
| 20 | 12 – 18 | | | |
| Glimepiride | | 2 y 4 | +++ | 1 – 6 |
| 8 | 24 | | | |
| Aumentan el efecto insulínico | | | | |
| BIGUANIDAS | Metformina | 500 – 850 | ++ | 500 – 1700 |
| 2550 | 6 – 12 | | | |
| | Buformina | 100 | ++ | 100 – 200 |
| | | 300 | | 6 – 12 No está en |
| | | | | uso |
| Inhibidor de la alfa glucosidasa | | | | |
| Acarbosa | | 50 – 100 | + | 25 – 200 |
| 300 | < 4 | | | |
| Thiazolidinediona | | | | |
| Troglitazona (retirada del mercado) | | | | |
| Rosiglitazona | | 2 – 4 | ++ | 2 – 4 |
| 8 | 12-18 | | | |
| Pioglitazona | | 15 | ++ | 15-30 |
| 45 | 12-18 | | | |
| Metiglinidas | | | | |
| Repaglinida | | 0,5 – 1 a 2 | ++ | 0,5 – 4 |
| 12 | 2 | | | |
| Nateglinida | | 60 – 120 | ++ | 60 – 180 |
| 540 | 2 | | | |

TABLA 5.-

**MECANISMOS DE ACCION DE LOS FARMACOS ORALES PARA
EL MANEJO DE LA DIABETES**

| A c i ó n | Sulfonilureas | Biguanidas | Inhibidores de |
|--|----------------------|-------------------|-----------------------|
| Tiazolidinedionas | Metiglinidas | | alfa |
| | | | glucosidasas |
| Aumento de la secreción de insulina | +++ | No | No |
| No | +++ | | |
| Disminución de la resistencia a la insulina | + | ++ | + |
| +++ | ? | | |
| Reducción de la gluconeogénesis | No | +++ | No |
| + | No | | |
| Retardo de la absorción intestinal de los carbohidratos | No | + | +++ |
| No | No | | |

TABLA 6.-

REACCIONES ADVERSAS DE LOS FARMACOS ORALES PARA EL MANEJO DE LA DIABETES

| Sulfonilureas | Biguanidas | Inhibidores de |
|--------------------------|---------------------|-----------------------|
| Tiazolidinedionas | Metiglinidas | |

alfa glucosidasas

| | | |
|---|--|--|
| Hipoglicemia (más probable Edema, mareo. cuando hay baja ingesta de alimento, desnutrición, trastornos Anemia por hemodilución. hepáticos, insuficiencia renal y en mayores de 65 años, en quienes Elevación de enzimas hepáticas. se deben usar con precaución). | Metformina Hipoglicemia Gastrointestinales Cefalea (anorexia, sabor metálico, náuseas, Gastrointestina- vómito, diarrea). | Acarbosa Gastrointestinales (flatulencia, distensión abdominal, diarrea). |
|---|--|--|

Aumento

de peso.

Infrecuentes:

Gastrointestinales (náuseas,

Idiosincrática:

vómito). Rubor facial por

Hepatitis tóxica (reportada espe-
interacción con el alcohol.

cialmente con la Troglitazona

Cutáneas (rash, dermatitis,

que fue retirada del mercado).

fotosensibilidad, púrpura,

síndrome de Steven Johnson).

Hematológicas (agranulocitosis,

trombocitopenia, anemia

hemolítica).

Hepáticas (ictericia colestática)

Severa:

Acidosis láctica que

puede ocurrir al uti-

lizar dosis elevadas

en pacientes que pre-

sentan enfermedades

asociadas que favore-

cen la hipoxemia o en

pacientes con falla

renal o hepática.

TABLA 7.-

CONTRAINDICACIONES DE LOS FARMACOS ORALES PARA EL MANEJO DE LA DIABETES

Sulfonilureas

Tiazolidinedionas

Biguanidas

Metiglinidas

Inhibidores de

alfa glucosidasas

Embarazo.
Embarazo.

Embarazo.
Embarazo.

Embarazo.

Lactancia.
Lactancia.

Lactancia.
Lactancia.

Lactancia.

Insuficiencia renal (para
Elevación marcada de las
Clorpropamida, Tolazamida y
transaminasas.
Glibenclamida).

Insuficiencia
Insuficiencia hepática.
hepática.

Trastornos crónicos de
la digestión y la absorción
intestinal.

Alcoholismo

Insuficiencia hepática.

Alergia previa a una sulfonamida.
Anemia.

Insuficiencia renal.

Úlceras de intestino grueso.

Insuficiencia hepática.
Insuficiencia cardíaca.

Úlcera gastro-
duodenal activa.

Insuficiencia cardíaca.

Estados hipoxémicos.