

MÓDULO VI: PAUTAS GENERALES DEL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS

Objetivo principal:

Mostrar las pautas generales para el tratamiento de la Diabetes mellitus

Objetivos secundarios:

1. Describir el tratamiento médico de las distintas formas de la Diabetes mellitus
2. Describir el tratamiento farmacológico de las distintas formas de la Diabetes mellitus
3. Describir la actuación médica y farmacológica en las distintas etapas de la progresión de la Diabetes mellitus, incluidas las complicaciones

Índice de materias:

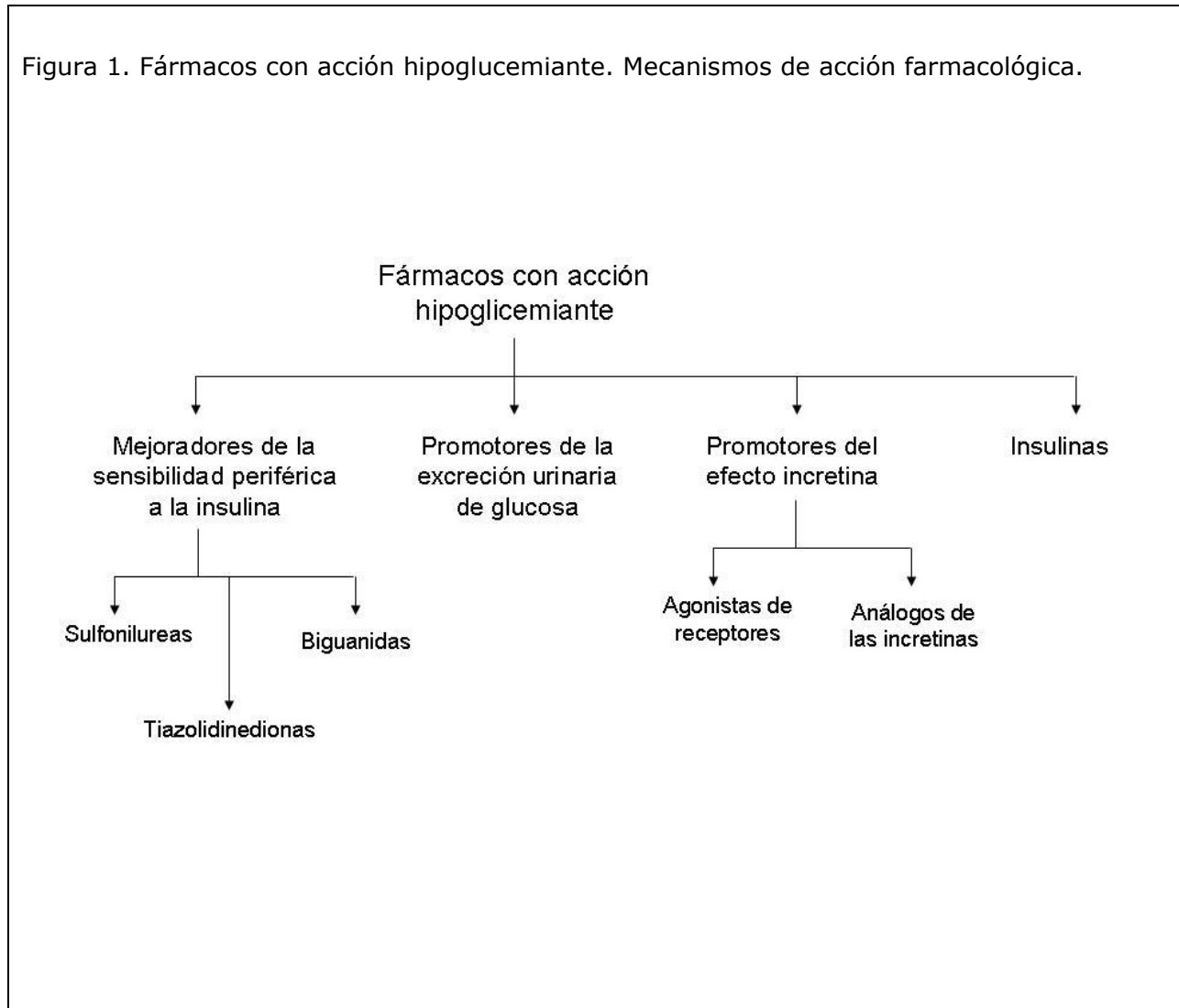
1. Tratamiento médico de las distintas formas de la Diabetes mellitus
2. Tratamiento farmacológico de las distintas formas de la Diabetes mellitus. Categorías farmacológicas existentes
3. Actuación médica y farmacológica en las distintas etapas de la progresión de la Diabetes mellitus, incluidas las complicaciones
4. Otros medicamentos empleados en el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus
5. Medicamentos promotores del efecto increatina
6. El trasplante de páncreas como opción de tratamiento de la dmt1
7. La cirugía metabólica y la cirugía bariátrica en el tratamiento médico de la diabetes mellitus
8. Conclusiones

1. TRATAMIENTO MÉDICO DE LAS DISTINTAS FORMAS DE LA DIABETES MELLITUS

Una vez diagnosticada la Diabetes mellitus (DM), y conocidas las repercusiones de la hiperglucemia crónica sobre el organismo, se impone el tratamiento farmacológico de la misma. Desde este momento se aclara que la prescripción dietoterapéutica por sí sola no basta para llevar las cifras elevadas de glucosa de vuelta a la normalidad.

Los fármacos por emplear, así como la combinación de estos, y las dosis de los medicamentos, deben ser tales que **aseguren la satisfacción continua en el tiempo de las metas terapéuticas fijadas por el médico de asistencia y el equipo de trabajo**. Estas metas podrían ser mantener la glucemia basal < 7.8 mmol/L (= 140 mg/dL), e incluso por debajo de 6.5 mmol/L (= 117 mg/dL); los triglicéridos séricos < 2.0 mmol/L (= 177 mg/dL); y la hemoglobina glicosilada (HbA1c) $< 6.7\%$.¹ Otras metas terapéuticas podrían ser una tasa disminuida de descompensaciones de la enfermedad diabética que obliguen a hospitalización, y una progresión disminuida de la DM hacia las complicaciones de la microvasculatura como la insuficiencia arterial periférica, el pie diabético, y la retinopatía diabética.²

Figura 1. Fármacos con acción hipoglucemiante. Mecanismos de acción farmacológica.



Construcción propia a partir de referencias de la literatura consultada.

El tratamiento médico de la DM también incluye la promoción de cambios en los estilos de vida, actividad física y alimentación del enfermo,³ y la reeducación del mismo (y sus familiares) en el autocuidado, que se extendería hacia el automonitoreo de la glucemia basal y la autoadministración de los medicamentos, y dentro de este acápite, la autoaplicación de la insulino-terapia.⁴ En todo momento el médico y el equipo de trabajo evaluarán la capacidad del enfermo y sus familiares para asumir estos cambios, y mantenerlos en el tiempo, dada la característica de la DM como una enfermedad crónica y progresiva en el tiempo.

2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LAS DISTINTAS FORMAS DE LA DIABETES MELLITUS. CATEGORÍAS FARMACOLÓGICAS EXISTENTES

La Figura 1 muestra varias categorías de fármacos con acción hipoglucemiante.⁵ La reducción de los niveles séricos elevados de glucosa se puede lograr mejorando la sensibilidad periférica a la acción de la insulina (y con ello, una mayor internalización y utilización de este sustrato); promoviendo la excreción de la misma en la orina; incrementando la secreción pancreática de insulina; sustituyendo la insulina deficitaria en el sujeto, o aportando cantidades mayores de insulina para lidiar efectivamente con la hiperglucemia crónica. Para ejercer sus efectos hipoglucemiantes, **estos fármacos pueden actuar sobre el páncreas endocrino, el hígado, el músculo esquelético, el intestino delgado y el riñón**, entre otros puntos de acción farmacológica.

Biguanidas

Las biguanidas (dentro de las que se incluye la **metformina**) son los **hipoglucemiantes orales más utilizados en la práctica asistencial**.⁶ Entre los mecanismos de acción de las biguanidas se tienen la reducción de la síntesis hepática de glucosa, la inhibición de la absorción intestinal de la misma, y la promoción de una mayor sensibilidad periférica a la acción de la insulina.

Las biguanidas permiten lograr un **mejor control de la glucemia basal y postprandial**; pueden disminuir en un 1 – 2% los valores séricos de la HbA1c, sobre todo si se constataron valores basales elevados de este indicador al inicio del tratamiento; y contribuyen a la reducción del peso corporal: un efecto muy deseado en los casos de obesidad corporal y obesidad abdominal.

El uso de las biguanidas también se asocia a un **menor riesgo cardiovascular en el paciente diabético**. Las biguanidas producen **disminución** de las cifras séricas de **triglicéridos y LDL-colesterol**, junto con un **aumento** concomitante de la fracción **HDL**; y una menor tasa de oxidación de los ácidos grasos; junto con la preservación de la integridad del endotelio arterial a través de la disminución de los valores del factor inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) y la promoción de una mayor fibrinólisis.

Sulfonilureas

En el momento actual, las sulfonilureas son el segundo agente farmacológico de uso más común en la DMT2,⁷ inmediatamente después de las biguanidas; son **medicamentos baratos y de uso extendido, y tienen un rápido efecto reductor de la glucemia basal**.

Hasta ahora, se tienen 3 generaciones de sulfonilureas, dentro de las que se destacan la **tolbutamida** (primera generación), la **glibenclamida** (segunda generación), y la **glimepirida** (tercera generación)*.

Las sulfonilureas ejercen un **efecto hipoglucemiante agudo al actuar sobre la célula β del páncreas endocrino estimulando la secreción de insulina**; junto con un efecto hipoglucemiante crónico debido a la **potencialización de la acción de la insulina**, un aumento del número de receptores para la insulina y/o la promoción de la unión de la hormona a los sitios receptores existentes en los tejidos sensibles a la misma.

No obstante, las bondades anotadas, las sulfonilureas no están exentas de **complicaciones**, entre ellas, la **ganancia involuntaria de peso**, y el riesgo de **hipoglucemia**, sobre todo en los sujetos ancianos. En vista de ello, las sulfonilureas están **contraindicadas** en casos de cetoacidosis diabética y estados hiperosmolares, Diabetes tipo 1, durante el embarazo y la lactancia; y en casos de insuficiencia orgánica crónica (hepática/renal).

Meglitinidas

Las meglitinidas comparten los mecanismos de acción de las sulfonilureas y actúan **estimulando la secreción pancreática de insulina por inhibición de los canales de potasio dependientes de ATP que existen en las células β** , aunque a través de sitios diferentes de unión.⁸⁻⁹ La **acción** hipoglucemiante de las meglitinidas es **rápida** (30 minutos después de la administración) y de **corta duración** (4 horas), lo que facilita el control postprandrial de la glucemia y con ello el horario de alimentación del sujeto.

* Las generaciones de las sulfonilureas se refieren al año en que fueron desarrolladas y puestas en el mercado. Así, la tolbutamida fue la primera de las sulfonilureas desarrollada en los 1950s, y durante muchos años empleada como una alternativa a la insulino terapia (en este entonces el único hipoglicemiante posible). La glibenclamida fue desarrollada en los 1960s como una opción superior a la tolbutamida en cuanto a los beneficios y la seguridad. La glimepirida apareció a finales de los 1970s, y es hoy por hoy la más usada de las sulfonilureas.

Tiazolidinedionas

Las tiazolidinedionas (también conocidas como glitazonas) son hipoglucemiantes orales que **actúan estimulando los receptores nucleares que son activados por el proliferador del peroxisoma (PPARs)**. Tras la unión de las tiazolidinedionas a estos receptores, se produce el aumento de la deposición de ácidos grasos en el tejido adiposo, y la disminución concomitante de las cantidades presentes de ellos en la sangre. Así, se “fuerza” a las células (que en condiciones naturales no usan la glucosa como sustrato metabólico) a consumirla. De esta manera, las tiazolidinedionas mejoran la sensibilidad de los tejidos periféricos (en particular el músculo esquelético) a la acción de la insulina.¹⁰

Las glitazonas estarían **indicadas** en aquellos **diabéticos con riesgo elevado de daño cardiovascular**, debido al avance de la arteriosclerosis, o por la presencia sobreañadida de obesidad central, esteatosis hepática no alcohólica, dislipidemias, e hipertensión arterial. Con el uso continuado de las tiazolidinedionas se podría aminorar la progresión de la Diabetes.

Entre los **efectos adversos** del uso de las glitazonas se encuentran el aumento involuntario de peso corporal, el riesgo de aparición de edemas, el riesgo de insuficiencia cardíaca, el riesgo incrementado de fractura de huesos largos, y el probable incremento del riesgo de daño coronario agudo e infarto del miocardio.

Insulinas

A pesar de las opciones medicamentosas descritas previamente, en un número importante de enfermos la insulino terapia es el tratamiento farmacológico de elección a la vez que, de entrada, dada la forma de debut y presentación clínica de la DM.¹¹⁻¹² En este punto se hace notar que la insulino terapia es **obligada en los niños, adolescentes y jóvenes que debutan con una DMT1.**¹³

En otras situaciones, la insulino terapia se añade al tratamiento farmacológico preexistente debido a la aparición de complicaciones, o cuando persiste descontrol metabólico a pesar de la adherencia del enfermo a programas adecuados de alimentación y medicación, o cuando no se logra resolución de la hiperglucemia basal a pesar del uso de hipoglucemiantes orales. Se ha **sugerido** también que la insulino terapia debería iniciarse en mujeres DMT2 que inician un embarazo a fin de disminuir las repercusiones negativas de la enfermedad tanto para la madre como para el niño. Otra recomendación para el inicio de la insulino terapia sería la

constatación de una HbA1c persistentemente elevada ($\geq 9\%$) en chequeos sucesivos.

En el caso de decidir el inicio de la insulinoterapia, es importante reforzar la educación diabetológica del paciente, y orientarle en la dieta adecuada, la práctica del ejercicio, y la detección y el manejo de las situaciones de hipoglucemias.¹⁴ Siempre se recalcará que el **objetivo** de la insulinoterapia es **mantener la glucemia basal dentro del rango de la normalidad** para evitar las complicaciones, y asegurar con ello una buena calidad de vida.

Se tienen varias preparaciones de insulina para uso en los enfermos diabéticos. La Tabla 1 muestra las características farmacológicas de las mismas.

Tabla 1. Insulinas disponibles para el tratamiento de la Diabetes mellitus. Descripción y mecanismo de acción.	
ANÁLOGOS DE INSULINA DE ACCIÓN RÁPIDA	<p>Dentro de éstas se tienen a las insulinas <i>Lispro</i>, <i>Aspart</i> y <i>Glulisina</i>, así nombradas por las modificaciones realizadas en la molécula de la hormona para conseguir una disociación más rápida, y con ello, el inmediato paso a la circulación.</p> <p>Tienen un inicio de efecto a los 10 minutos y un pico a los 30 minutos, con una duración entre 4 y 6 horas.</p> <p>La inyección se aplica al iniciar la comida o incluso justo después.</p> <p>No aparece hipoglucemia tardía.</p> <p>Aunque es más efectiva que la insulina regular, tienen un costo elevado, aproximadamente 4 veces mayor.</p>
INSULINAS HUMANAS DE ACCIÓN CORTA Sinónimo: INSULINAS HUMANAS DE ACCIÓN REGULAR	<p>Reconocidas por las siglas HRI</p> <p>Incluyen la <i>Humulin R</i>, la <i>Novolin R</i>, y la <i>Actrapide</i></p> <p>Su acción se inicia entre 30 y 60 minutos después de la inyección y el máximo efecto se alcanza cerca de las 2 horas y se prolonga durante 8 a 10 horas. Por ello, se debe aplicar media hora antes del alimento tomando en cuenta que es frecuente la aparición de hipoglucemia tardía.</p> <p>Se puede combinar con una forma de insulina de acción intermedia.</p>
INSULINAS HUMANAS DE ACCIÓN INTERMEDIA	<p>Son las insulinas <i>Hagedorn</i> (NPH) y la <i>ProtamineLispro</i> (NPL neutral).</p> <p>Su acción se inicia entre 2 y 4 horas.</p>

	<p>El pico es entre 4 y 10 horas y el efecto se prolonga durante 10 a 16 horas.</p> <p>Se puede aplicar 2 ó 3 veces al día para proporcionar la “insulina basal”, pero tiene el inconveniente de producir frecuentemente hipoglucemia tardía y suele presentar variaciones en su absorción.</p> <p>Tiene un bajo costo, lo cual es una ventaja.</p>
<p>ANÁLOGOS DE INSULINA DE ACCIÓN LARGA</p>	<p>La insulina <i>Glargina</i> se incluye en este grupo.</p> <p>La solución diluyente es ácida y por ello, al inyectarse vía subcutánea, el líquido intersticial la neutraliza y precipita, formando una especie de almacén, que termina prolongando el efecto hasta por 24 horas. Se reduce así el riesgo de hipoglucemia.</p> <p>Se administra una vez al día</p> <p>Se presenta menos hipoglucemia en comparación con el uso de insulina NPH, pero tiene un costo 3 a 4 veces mayor.</p> <p>Otra insulina dentro de este grupo es <i>Detemir</i>, que tiene una mayor afinidad a la albúmina, y ello prolonga su vida media.</p> <p>El efecto tiene una duración de 14 a 21 horas y se incrementa con el uso de dosis mayores.</p> <p>Se administra dos veces al día.</p> <p>Su costo también es elevado.</p> <p>Más recientemente ha salido al mercado la insulina <i>Degludec</i>, que dentro de sus principales características tiene un perfil de acción ultralento (> 24 horas), es estable y sin picos de actividad.</p> <p>Estas propiedades confieren un perfil de seguridad con menor riesgo de hipoglucemias nocturnas, sin que ello afecte al control glucémico, que es similar al obtenido con la insulina glargina.</p> <p>En pacientes con diabetes tipo 2, podría administrarse en intervalos de dosis de flexibles de 8 – 40 horas.</p> <p>El costo elevado es la principal desventaja.</p>

<p>MEZCLAS DE INSULINAS HUMANAS</p>	<p>Consisten en mezclas de una insulina de acción rápida, y de otra de acción intermedia (NPH) o larga.</p> <p>A modo de ejemplo: la presentación Novolog Mix 70/30 contiene un 70% de insulina intermedia (NPH) y un 30% de insulina rápida (<i>Aspart</i>).</p> <p>El efecto, por tanto, es dual: la insulina de acción rápida para cubrir la hiperglucemia posprandial, y la de acción intermedia para cubrir la hiperglucemia del resto del día.</p> <p>De esta manera, la premezcla asegura la precisión de la dosis. Generalmente su aplicación es dos veces al día.</p> <p>Se aconseja administrarlas de 30 a 45 minutos antes de los alimentos.</p> <p>La administración de estas premezclas dos veces al día no puede lograr tan adecuado control glucémico como con la terapia insulínica intensiva, pero pueden ser especialmente útiles para aquellos pacientes que consideren la terapia intensiva demasiado “exhaustiva”, o bien en pacientes diabéticos tipo 2 acostumbrados a regímenes más simples, o bien cuando otra persona tiene que administrar la insulina al paciente (como serían los familiares, las enfermeras, etc.).</p>
<p>MEZCLAS DE ANÁLOGOS DE INSULINA</p>	<p>Resultan de la mezcla de insulinas modificadas.</p> <p>A modo de ejemplo: <i>Insulin LisPro Mix 75/25</i> contiene 75 unidades de una insulina <i>Protamina-Lispro</i> de acción intermedia y 25 unidades de análogo de una insulina de acción ultrarrápida. Se registran menos hipoglucemias con el uso de estas.</p> <p>Se pueden administrar junto con los alimentos, o inclusive al final de estos. Además, su pico de acción es más fisiológico y rápido, controlando mejor el pico de glucemia posprandial.</p> <p>Se aplican una, dos y hasta tres veces al día.</p> <p>La insulina <i>Aspart/Protamina-Aspart Mix 70/30</i> es muy similar a la mezcla descrita previamente, tanto por su acción como por su diseño. La formulación contiene 30% de insulina <i>Aspart</i> libre y 70% de insulina <i>Aspart</i> cristalizada con Protamina.</p>

	<p>Al igual que lo observado con la mezcla <i>LisPro</i>, éstas otras tienen un pico más temprano y más alto con respecto a la mezcla de insulina regular + NPH, y favorecen una menor elevación glucémica posprandial.</p>
--	---

Construcción propia a partir de referencias de la literatura consultada.

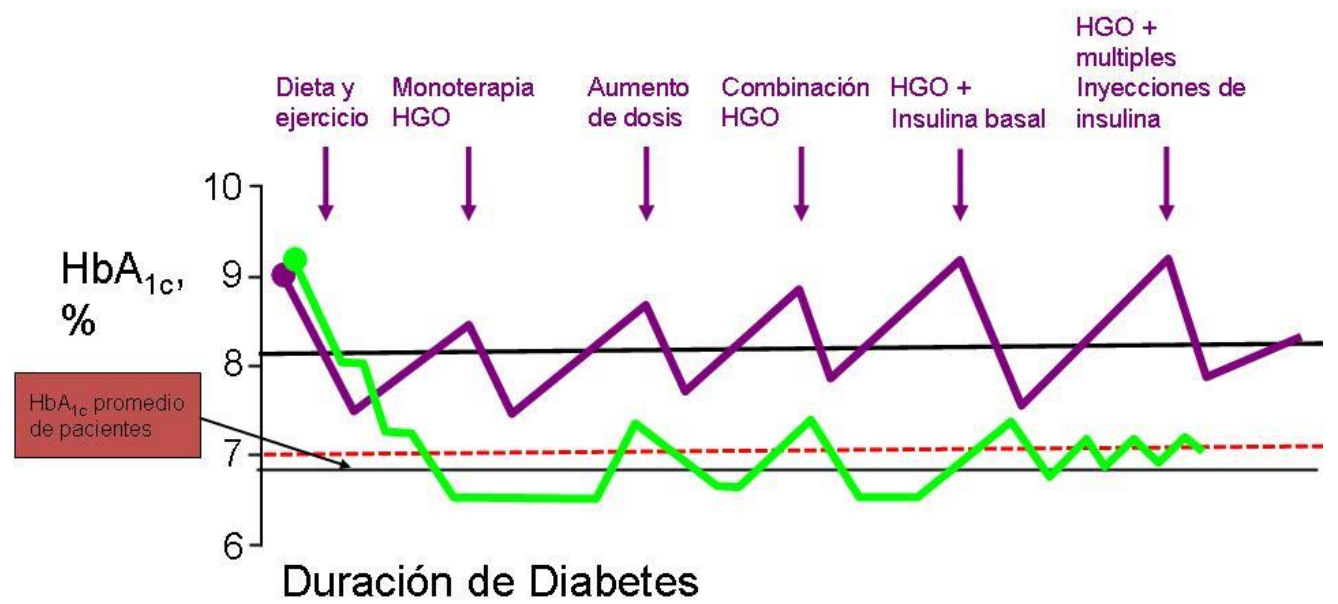
Con todo y las bondades de la insulinoterapia, **no debe pasarse por alto el requerimiento de la inyección repetida de la dosis necesaria para el control metabólico.** La inyección repetida puede causar lipodistrofia, y por ello **se recomienda rotar los sitios de inyección.** También la administración de la dosis de insulina en varios momentos del día puede causar hipoglicemias debido a errores en el cálculo de la dosis horaria.

Para disminuir estos errores, se ha propuesto la utilización de **bombas de infusión** de insulina,¹⁵⁻¹⁶ las que actúan descargando la dosis requerida de insulina a través de un catéter permanente, y de acuerdo con un algoritmo matemático incorporado dentro de la bomba.

3.ACTUACIÓN MÉDICA Y FARMACOLÓGICA EN LAS DISTINTAS ETAPAS DE LA PROGRESIÓN DE LA DIABETES MELLITUS, INCLUIDAS LAS COMPLICACIONES

Teniendo como punto de partida las concentraciones séricas de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), la duración, evolución y progresión de la enfermedad, y la (posible) ocurrencia de complicaciones; en el momento del diagnóstico de la DM, **se ha recomendado la combinación de varios medicamentos con acción hipoglucemiante.** De esta manera, el tratamiento farmacológico de la DM se estructuraría como sigue: *Monoterapia: Hipoglucemiante oral (una biguanida de preferencia):* Si Hb1Ac < 7.5% en ausencia de complicaciones; *Terapia doble (Biguanidas + Tiazolidinedionas):* Si HbA1c ≥ 7.5% en presencia de complicaciones; *Terapia doble/triple (Sulfonilureas + Tiazolidinedionas + Promotores del efecto incretina):* Si Hb1Ac > 9.0% en ausencia de complicaciones; e *Insulina + otras terapias:* Hb1Ac > 9.0% en presencia de complicaciones; respectivamente. No obstante, estas recomendaciones no deberían ser universales, y administrarse acríticamente, y siempre se adecuarán a la situación clínico-metabólica particular del enfermo. También se ha de advertir que **la medicación hipoglucemiante comporta un costo económico y una dedicación y disciplina por parte del enfermo para que sea efectiva.**

Figura 2. Pautas para la implementación de las terapias hipoglucemiantes simultáneas. Leyenda: HGO: Hipoglucemiantes orales. La línea discontinua de color rojo indica el comportamiento deseado de la HbA_{1c} durante el seguimiento del paciente. La línea superior de color negro indica el máximo valor permisible de la HbA_{1c} para denotar el control metabólico. La línea de color verde se corresponde con la respuesta esperada en el paciente tras el tratamiento hipoglucemiante. La línea de color morado representa los valores de la HbA_{1c} observados en los distintos momentos del seguimiento, y que justificarían los cambios anotados en la conducta médica.



Fuente: Adapted from: Del Prato S *et al.* Earlier and more aggressive intervention may Improve treating to target compared with conventional therapy. *Int J Clin Pract* 2005; 59:1345-1355.

4. OTROS MEDICAMENTOS EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DIABETES MELLITUS

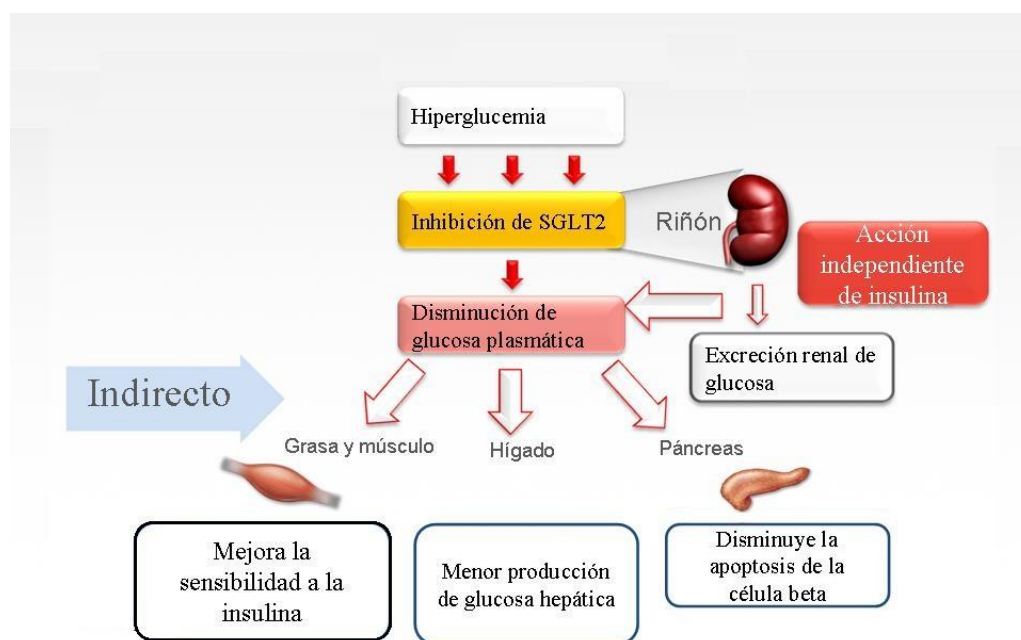
Inhibidores del cotransportador 2 sodio-glucosa

En el intestino delgado la glucosa es absorbida a través del **cotransportador 1 de sodio-glucosa** con la ayuda de la proteína transportadora GLUT2. Por el contrario, a nivel del riñón, la glucosa presente en el ultrafiltrado glomerular es reabsorbida completamente vía los **cotransportadores sodio-glucosa (SG) SG-1 y SG-2 y los transportadores GLUT 1 y 2**. Es entonces posible que la inhibición de la reabsorción tubular de glucosa contribuya a un mejor control metabólico del sujeto diabético al forzar la excreción urinaria aumentada de glucosa.¹⁷

El uso de los inhibidores del cotransportador 2 Sodio-Glucosa trae consigo la disminución de la glucemia basal, efecto terapéutico que se traslada a una **mejor sensibilidad periférica a la acción de la insulina, por un lado; y una menor producción hepática de glucosa por el otro**; los que eventualmente conducen a una reducción (moderada) de la HbA1c. El uso de los inhibidores del cotransportador 2 Sodio-Glucosa también se asocia a la reducción del peso corporal del sujeto.

Lo anterior no quiere decir que el uso de los inhibidores del cotransportador 2 Sodio-Glucosa sea totalmente seguro. Algunos pacientes pueden experimentar **cetoacidosis diabética debido a una sobreproducción de cuerpos cetónicos como mecanismo compensatorio a los cambios en la glucemia basal**. Si el caso fuera, el tratamiento con los inhibidores del cotransportador 2 Sodio-Glucosa debe interrumpirse, la cetoacidosis corregirse, y monitorear estrechamente la glucemia basal del paciente.

Figura 3. Mecanismos de acción de los inhibidores del cotransportador 2 Sodio-Glucosa.



Fuente: Del Prato S. Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies. Diabet Med 2009; 26:1185-92.

5.MEDICAMENTOS PROMOTORES DEL EFECTO INCRETINA

Las incretinas son hormonas producidas por el **intestino delgado** para estimular la producción pancreática de insulina en respuesta a la glucosa luminal.¹⁸ El glucopéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP) y el péptido 1 parecido al glucagón (GLP-1) son las principales incretinas humanas. La secreción yeyunal de incretinas es proporcional a las cantidades de glucosa que se acumulan en la luz del yeyuno. Los niveles de incretinas producidos por el intestino delgado **son controlados por las enzimas dipeptidil-aminasa**

4 (DPP-4). Tanto el **GLP-1** como el **GIP** son rápidamente metabolizados por las enzimas **DPP-4** en la luz yeyunal, regulando así la producción pancreática de **insulina**. Se han desarrollado medicamentos que promueven el efecto incretina para asegurar una mayor presencia de tales hormonas en la luz yeyunal, y con ello, tanto una mayor absorción intestinal de glucosa como una mayor producción pancreática de insulina.¹⁹ Los inhibidores de la actividad DPP-4 constituyen el primer grupo de estos medicamentos, y pueden aumentar los niveles basales y pandriales del GLP-1, y con ello, reducir la glucosa basal y pospandrial; mejorar las funciones del páncreas endocrino; aumentar la sensibilidad periférica a la acción de la insulina; y ejercer un potencial efecto protector de las células α (productoras de glucagón) y β (productoras de insulina) del páncreas endocrino. De esta manera contribuyen a la mejoría de la HbA1c. **Los inhibidores de la actividad DPP-4 también se destacan por el bajo riesgo de hipoglucemias tras la administración.**

Tabla 2. Indicaciones de los inhibidores de la DPP4

Monoterapia	Cuando la dieta y el ejercicio no son suficientes, y la metformina no sea tolerada o esté contraindicada
Terapia combinada con otros hipoglucemiantes no insulínicos	En combinación con otros hipoglucemiantes orales (metformina Sulfonilureas glitazonas) cuando por sí solos no permiten alcanzar el control metabólico
Terapia combinada con la insulina	En combinación con la insulina

Construcción propia a partir de referencias de la literatura consultada.

Los agonistas del GLP-1 son productos sintéticos que exhiben las mismas acciones del GLP-1, y por lo tanto, son capaces de reconocer y unirse al receptor de la incretina, y por consiguiente, estimular la producción pancreática de la misma para lograr los efectos metabólicos deseados.²⁰ Los agonistas del GLP-1 no son afectados por la acción de las dipeptidasas, se administran por vía subcutánea, y son **capaces de deprimir las cifras séricas basales y postpandriales de glucosa, y de disminuir las concentraciones séricas de la HbA1c entre 0.8 – 1.7%.**

La **acción** de los agonistas del GLP-1 es **glucosa-dependiente**, exhiben efecto saciante, inducen reducción del peso corporal, disminuyen la presión sistólica y las cifras de los lípidos séricos, prolongan la supervivencia de las células β del páncreas endocrino, y tienen efecto protector sobre las neuronas y los cardiomiocitos.

El uso de los agonistas del GLP-1 no produce hipoglucemias. Cuando ello ha ocurrido, ha sido por la concurrencia de una sulfonilurea. La hipoglucemia se ha suprimido después de reducción de la dosis de la sulfonilurea.

Los agonistas del GLP-1 son una alternativa de segunda elección, cuando el paciente no responde a una biguanida (como la metformina), o es intolerante a la misma. **Debido al efecto reductor del peso corporal que inducen, el uso de los agonistas del GLP-1 se reserva para los diabéticos con un IMC > 30 Kg.m⁻².**

A pesar de las ventajas señaladas, los agonistas del GLP-1 enfrentan varios inconvenientes, el principal, el **costo elevado del tratamiento**. Estos medicamentos son de administración subcutánea, y pueden causar lesiones en el sitio de inyección. Se han descrito trastornos gastrointestinales tras el uso de estos que suelen disminuir | prevenirse con una titulación progresiva de la dosis prescrita. Por otro lado, **no se ha demostrado que el uso de los agonistas del GLP-1 reduzca las complicaciones cardiovasculares a largo plazo (incluido el riesgo de muerte súbita).**

Finalmente, algunos estudios han apuntado hacia un riesgo incrementado de pancreatitis aguda y cáncer de páncreas después del uso de los agonistas del GLP-1. Si bien las evidencias reunidas hasta el momento no han justificado estos reclamos, lo cierto es que la cautela ha aminorado el entusiasmo sobre los posibles beneficios de estos medicamentos.

Tabla 3. Comparación de las acciones de los agonistas del GLP-1 y los inhibidores de la dipeptidasa en el tratamiento de la Diabetes mellitus

Características	Agonistas del GLP 1	Inhibidores de la DPP4
Vía de administración	Inyección subcutánea	Oral
Posología	1-2 veces x día	1-2 veces x día
Reducción de Hb glicosilada	0.6 – 1.7%	0.5 – 0.8%
Hiperglucemia prandial	post Reducida	Reducida

Secreción de glucagón	Suprimida	Suprimida
Peso	Reducido	Neutro
Apetito	Suprimido	Neutro
Vaciamiento gástrico	Disminuido	Sin efecto
Eventos de hipoglucemia	Raro	Raro
Efectos gastrointestinales	Náuseas y diarreas	Raro
Otros efectos extra-gastrointestinales	Exenatide: alérgica	Reacción
Preservación de la funcionalidad de las células beta	+++++	++
Nombres comerciales	Exenatide	Sitagliptin Vildagliptin

Construcción propia a partir de referencias de la literatura consultada.

6.EL TRASPLANTE DE PÁNCREAS COMO OPCIÓN DE TRATAMIENTO DE LA DMT1

Como quiera que en los pacientes DMT1 la insulinoterapia es de por vida, con las complicaciones que ello acarrea, desde la lipodistrofia en el sitio de inyección y los eventos de hipoglicemia, hasta la aparición de anticuerpos anti-insulina que terminan afectando la efectividad de la insulinoterapia, se ha propuesto el trasplante de páncreas como forma de asegurar niveles de insulina en la sangre que ayuden a la mejor utilización de la energía metabólica, a la vez que mejora la calidad de vida del enfermo.²¹ En algunos casos se recurre al trasplante doble páncreas-riñón para paliar el daño renal crónico que la DMT1 provoca en el enfermo. El trasplante de islotes de páncreas es otra estrategia que se ha ensayado con similares propósitos.

Como un programa exitoso de trasplantes de órganos y tejidos demanda una disponibilidad estable en el tiempo de donantes (hoy limitado a aquellas personas con daño encefálico irreversible después de traumas y accidentes), los programas de trasplante de páncreas han

incorporado el uso de islotes de páncreas de cerdo debido a la histocompatibilidad encontrada.²¹

A pesar de las promesas que encierra para el paciente diabético, el trasplante de páncreas todavía enfrenta grandes desafíos por las dificultades en el aseguramiento de una inmunosupresión que preserve la funcionalidad del trasplante sin afectar la respuesta del paciente ante las infecciones microbianas, y el tiempo de agotamiento de la producción pancreática de insulina del injerto.²² Aun así, se han descrito tasas superiores al 80% de la vitalidad del injerto tras 5 años del trasplante.²²

7.LA CIRUGÍA METABÓLICA Y LA CIRUGÍA BARIÁTRICA EN EL TRATAMIENTO MÉDICO DE LA DIABETES MELLITUS

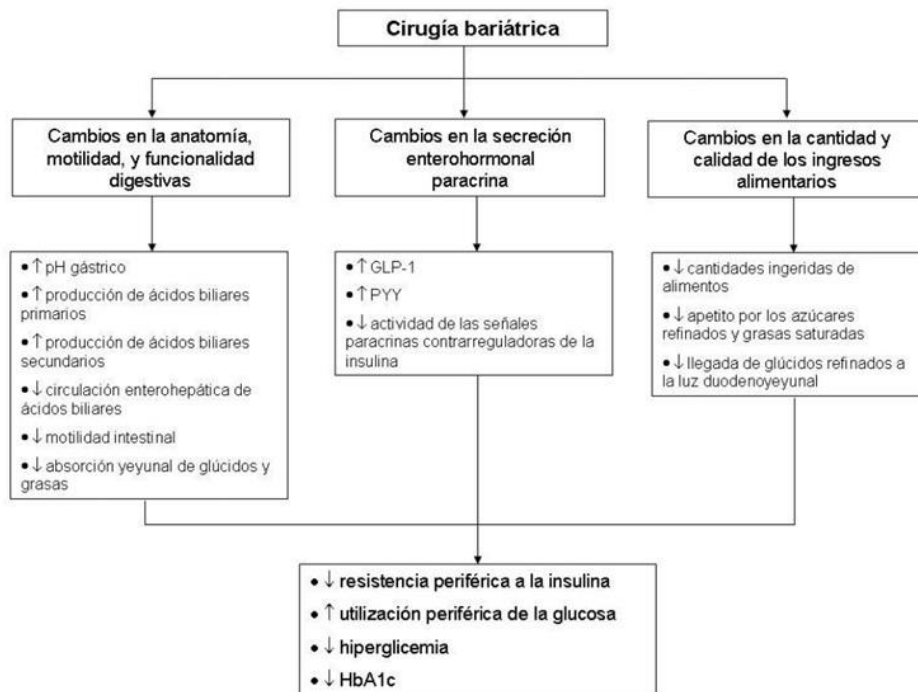
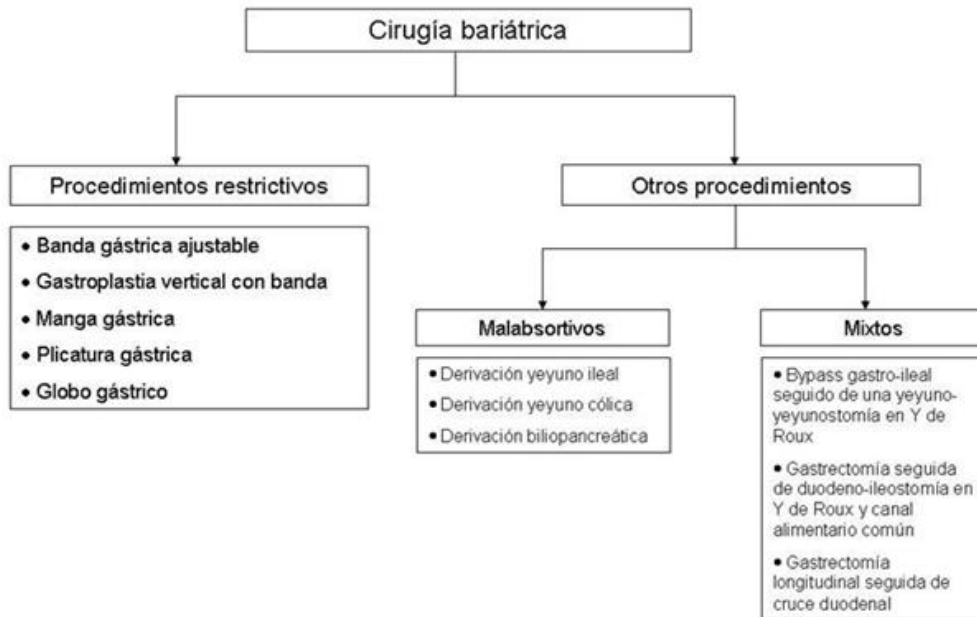
En los últimos años se ha avanzado la **cirugía gastrointestinal** (también denominada como metabólica)[†] como una forma de tratamiento de la DM, sobre todo la del tipo 2.²³ La cirugía gastrointestinal estaría indicada en aquellos diabéticos en los que, a pesar de haberse llegado al tope de las posibles terapias medicamentosas y de las dosis a usar de los medicamentos seleccionados, no se consigue el control metabólico, y el paciente se encuentra en riesgo inminente de muerte debido a las complicaciones de la enfermedad.

Se pensó inicialmente que el impacto de la cirugía metabólica sobre la hiperglucemia y la hipertrigliceridemia crónicas fuera debido a la inducción de la pérdida de peso como consecuencia del estado malabsortivo creado. Sin embargo, después se ha comprendido que la absorción luminal de la glucosa, la liberación de las hormonas con efecto incretina, y la actividad DPP-4 dependen del **equilibrio entre señales pro-diabetógenas generadas en el yeyuno (teoría del intestino proximal) y otras anti-diabetógenas que se originan en el íleon final (teoría del intestino distal).**²⁴

El *bypass* gástrico (desarrollado previamente como un tratamiento bariátrico) se ha demostrado efectivo en inducir mejoría de la resistencia a la insulina, y disminución de las cifras basales de glucosa, así como aminoramiento en la progresión de las complicaciones.²⁵ En vistas de ello, se ha propuesto la derivación biliopancreática como otro proceder quirúrgico tan efectivo (o más) que el *bypass* gástrico.²⁶⁻²⁷

[†] Cuando la cirugía gastrointestinal se conduce en un paciente obeso (sea diabético o no), entonces se le denominaría cirugía bariátrica.

Figura 4. Procederes comprendidos dentro de la cirugía bariátrica



Construcción propia a partir de referencias de la literatura consultada.

8.CONCLUSIONES

Se disponen de varios tratamientos para la DM y sus complicaciones. Estos tratamientos recorren desde la restricción dietética y la promoción de la actividad física hasta otros más elaborados como la bomba de insulina, el trasplante de páncreas y la cirugía metabólica. A cada tratamiento le son inherentes indicaciones, contraindicaciones, costos, adherencia y efectividad. Todos estos factores deben ser tenidos en cuenta llegado el momento del tratamiento médico del diabético.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Medical Care in Diabetes-2018*. *Diabetes Care*. 2018 Jan;41(Suppl 1):S73-S85. doi: 10.2337/dc18-S008.
2. Stirban, A. O., & Tschoepe, D. (2008). Cardiovascular complications in diabetes: targets and interventions. *Diabetes care*, 31(Supplement 2), S215-S221.
3. Venditti, E. M., & Kramer, M. K. (2012). Necessary components for lifestyle modification interventions to reduce diabetes risk. *Current diabetes reports*, 12(2), 138-146.
4. Shrivastava, S. R., Shrivastava, P. S., & Ramasamy, J. (2013). Role of self-care in management of diabetes mellitus. *Journal of diabetes & Metabolic disorders*, 12(1), 14.
5. Lorenzati, B., Zucco, C., Miglietta, S., Lamberti, F., & Bruno, G. (2010). Oral hypoglycemic drugs: pathophysiological basis of their mechanism of action. *Pharmaceuticals*, 3(9), 3005-3020.
6. Bailey, C. J. (1992). Biguanides and NIDDM. *Diabetes care*, 15(6), 755-772.
7. Sola, D., Rossi, L., Schianca, G. P. C., Maffioli, P., Bigliocca, M., Mella, R., ... & Derosa, G. (2015). Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Archives of medical science: AMS*, 11(4), 840.
8. Grant, J. S., & Graven, L. J. (2016). Progressing from metformin to sulfonylureas or meglitinides. *Workplace health & safety*, 64(9), 433-439.
9. Lamos, E. L., Stein, S. A., & Davis, S. N. (2013). Sulfonylureas and meglitinides: historical and contemporary issues. *Panminerva medica*, 55(3), 239.
10. Diamant, M., & Heine, R. J. (2003). Thiazolidinediones in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 63(13), 1373-1406.
11. DeWitt, D. E., & Hirsch, I. B. (2003). Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *Jama*, 289(17), 2254-2264.
12. Raskin, P., Allen, E., Hollander, P., Lewin, A., Gabbay, R. A., Hu, P., ... & Garber, A. (2005). Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes care*, 28(2), 260-265.
13. Franc, S., Dardari, D., Boucherie, B., Riveline, J. P., Biedzinski, M., Petit, C., ... & Charpentier, G. (2009). Real-life application and validation of flexible intensive insulin-therapy algorithms in type 1 diabetes patients. *Diabetes & metabolism*, 35(6), 463-468.

14. Grimm, J. J., Berger, W., & Ruiz, J. (2002). Functional insulin therapy: patient education and algorithms. *Diabetes & Metabolism*, 28(4 Pt 2), 2S15-2S18.
15. Lenhard, M. J., & Reeves, G. D. (2001). Continuous subcutaneous insulin infusion: a comprehensive review of insulin pump therapy. *Archives of Internal Medicine*, 161(19), 2293-2300.
16. Pickup, J., & Keen, H. (2002). Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes care*, 25(3), 593-598.
17. Vasilakou, D., Karagiannis, T., Athanasiadou, E., Mainou, M., Liakos, A., Bekiari, E., ... & Tsapas, A. (2013). Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 159(4), 262-274.
18. Holst, J. J., Vilsbøll, T., & Deacon, C. F. (2009). The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Molecular and cellular endocrinology*, 297(1-2), 127-136.
19. Richter, B., Bandeira-Echtler, E., Bergerhoff, K., & Lerch, C. (2008). Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).
20. Meier, J. J. (2012). GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(12), 728-742.
21. Lablanche, S., Vantyghem, M. C., Kessler, L., Wojtusciszyn, A., Borot, S., Thivolet, C., ... & Tetaz, R. (2018). Islet transplantation versus insulin therapy in patients with type 1 diabetes with severe hypoglycaemia or poorly controlled glycaemia after kidney transplantation (TRIMECO): a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 6(7), 527-537.
22. Gruessner, A. C. (2011). 2011 update on pancreas transplantation: Comprehensive trend analysis of 25,000 cases followed up over the course of twenty-four years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *The review of diabetic studies: RDS*, 8(1), 6.
23. Pareek, M., Schauer, P. R., Kaplan, L. M., Leiter, L. A., Rubino, F., & Bhatt, D. L. (2018). Metabolic surgery: weight loss, diabetes, and beyond. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(6), 670-687.
24. Batterham, R. L., & Cummings, D. E. (2016). Mechanisms of diabetes improvement following bariatric/metabolic surgery. *Diabetes Care*, 39(6), 893-901.

25. Schauer, P. R., Burguera, B., Ikramuddin, S., Cottam, D., Gourash, W., Hamad, G., ... & Rao, R. H. (2003). Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Annals of surgery*, 238(4), 467.
26. Li W, Richard D. Effects of Bariatric Surgery on Energy Homeostasis. *Can J Diabetes*. 2017 Aug;41(4):426-431. doi: 10.1016/j.jcjd.2017.05.002. PMID: 28739098.
27. Bou, R., Baltasar, A., Pérez, N., Serra, C., Bengochea, M., & Cipagauta, L. (2012). Cirugía de la diabetes: Gastrectomía vertical y desvío duodenal. *BMI-Latina*, 2, 400-3.