

# Diabetes mellitus: Pautas generales para el tratamiento médico

Una vez diagnosticada la Diabetes mellitus (DM), y conocidas las repercusiones de la hiperglicemia crónica sobre la economía, se impone el **tratamiento farmacológico** de la misma.

La **prescripción dietoterapéutica** por sí sola no basta para llevar las cifras elevadas de la glucosa sérica de vuelta a la normalidad.

Los fármacos a emplear, así como la **combinación de los mismos, 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.



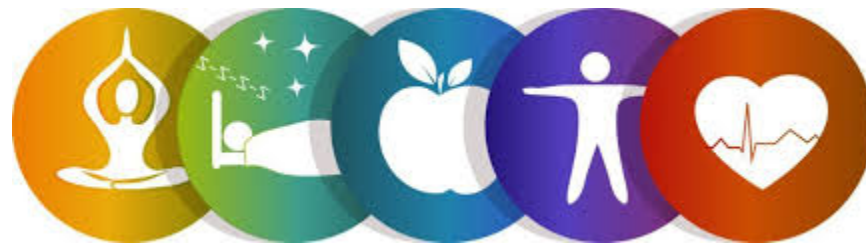
# Metas terapéuticas en la diabetes mellitus

- ✓ **Glicemia basal < 7.8 mmol/L** (= 140 mg/dL).
  - NOTA: Se recomienda fuertemente que se logre una glicemia basal < 6.5 mmol/L (= 117 mg/dL).
- ✓ **Triglicéridos séricos < 2.0 mmol/** (= 177 mg/dL).
- ✓ **Hemoglobina glicosilada (HbA1c) < 6.7%.**

# Otras metas terapéuticas en la diabetes mellitus

- ✓ Tasa disminuida de descompensaciones de la enfermedad diabética que obliguen a hospitalización.
- ✓ Progresión disminuida de la DM hacia las complicaciones de la microvasculatura como la insuficiencia arterial periférica, el pie diabético, la nefropatía diabética y la retinopatía diabética.
- ✓ En niños: El aseguramiento de las tasas esperadas de crecimiento y desarrollo.
- ✓ En mujeres en edad reproductiva: El logro de un embarazo exitoso.

El tratamiento médico de la DM también incluye la **promoción de cambios en los estilos de vida, actividad física, alimentación del enfermo, y la reeducación del mismo** (y sus familiares) **en el autocuidado**, que se extendería hacia el automonitoreo de la glicemia basal y la autoadministración de los medicamentos, y dentro de este acápite, la autoaplicación de la insulino-terapia



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



# Pautas generales para el tratamiento médico





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.

# Fármacos mayormente utilizados



# LAS BIGUANIDAS

- ✓ Incluyen la **metformina**.
- ✓ Los **hipoglicemiantes orales** más utilizados en la práctica asistencial.
- ✓ **Mecanismos de acción:** Reducción de la síntesis hepática de glucosa, Inhibición de la absorción intestinal de la misma, promoción de una mayor sensibilidad periférica a la acción de la insulina.
- ✓ 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.
- ✓ 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.**
- ✓ 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.
- ✓ Preservan 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.

# LAS SULFONILUREAS

- ✓ El **segundo agente farmacológico de uso más común en la DMT2**, 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 generaciones de las sulfonilureas se refieren al año en que fueron desarrolladas y puestas en el mercado.**

- ✓ La **tolbutamida** fue la primera de las sulfonilureas desarrollada en los 1950s, y durante muchos años empleada como una alternativa a la insulinoterapia (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.

- ✓ Las sulfonilureas ejercen un **efecto hipoglicemiante** agudo al actuar sobre la **célula  $\beta$  del páncreas endocrino** estimulando la secreción de insulina.
- ✓ También ejercen un **efecto hipoglicemiante 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.

- ✓ Las sulfonilureas **no están exentas de complicaciones**, entre ellas, la ganancia involuntaria de peso, y el riesgo de hipoglicemia, sobre todo en los sujetos ancianos.
- ✓ 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

- ✓ **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  $\beta$ , aunque a través de sitios diferentes de unión.
- ✓ La **acción hipoglicemiante de las meglitinidas es rápida** (30 minutos después de la administración) y de **corta duración** (4 horas), lo que facilita el control postpandrial de la glucemia y con ello el horario de alimentación del sujeto.

## CONTRAINDICACIONES:

- Diabetes tipo 1.
- Embarazo .
- Lactancia .
- Daño orgánico crónico.



## EFFECTOS NO DESEADOS:

- Hipoglucemia
- Náuseas
- Vómitos
- Flatulencia
- Poliuria



# THIAZOLIDINEDIONES

- ✓ También conocidas como **glitazonas**.
- ✓ **Hipoglicemiantes 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, las tiazolidinedionas **“fuerzan” 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.

## INDICACIONES:

- ✓ 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.
- ✓ El **uso continuado de las tiazolidinedionas puede aminorar la progresión de la Diabetes.**

## EFECTOS ADVERSOS:

- ✓ **Aumento involuntario de peso corporal.**
- ✓ Riesgo de aparición de **edemas.**
- ✓ Riesgo de **insuficiencia cardíaca.**
- ✓ Riesgo incrementado de **fractura de huesos largos.**
- ✓ Incremento (probable) del **riesgo de daño coronario agudo, y de 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.
- ✓ En este punto se hace notar que la **insulino terapia** es obligada en los niños, adolescentes y jóvenes que debutan con una DMT1.
- ✓ 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 hiperglicemia basal a pesar del uso de hipoglicemiantes orales.
- ✓ Otra recomendación para el inicio de la insulino terapia sería la **constatación de una HbA1c persistentemente elevada ( $\geq 9\%$ )** en chequeos sucesivos.

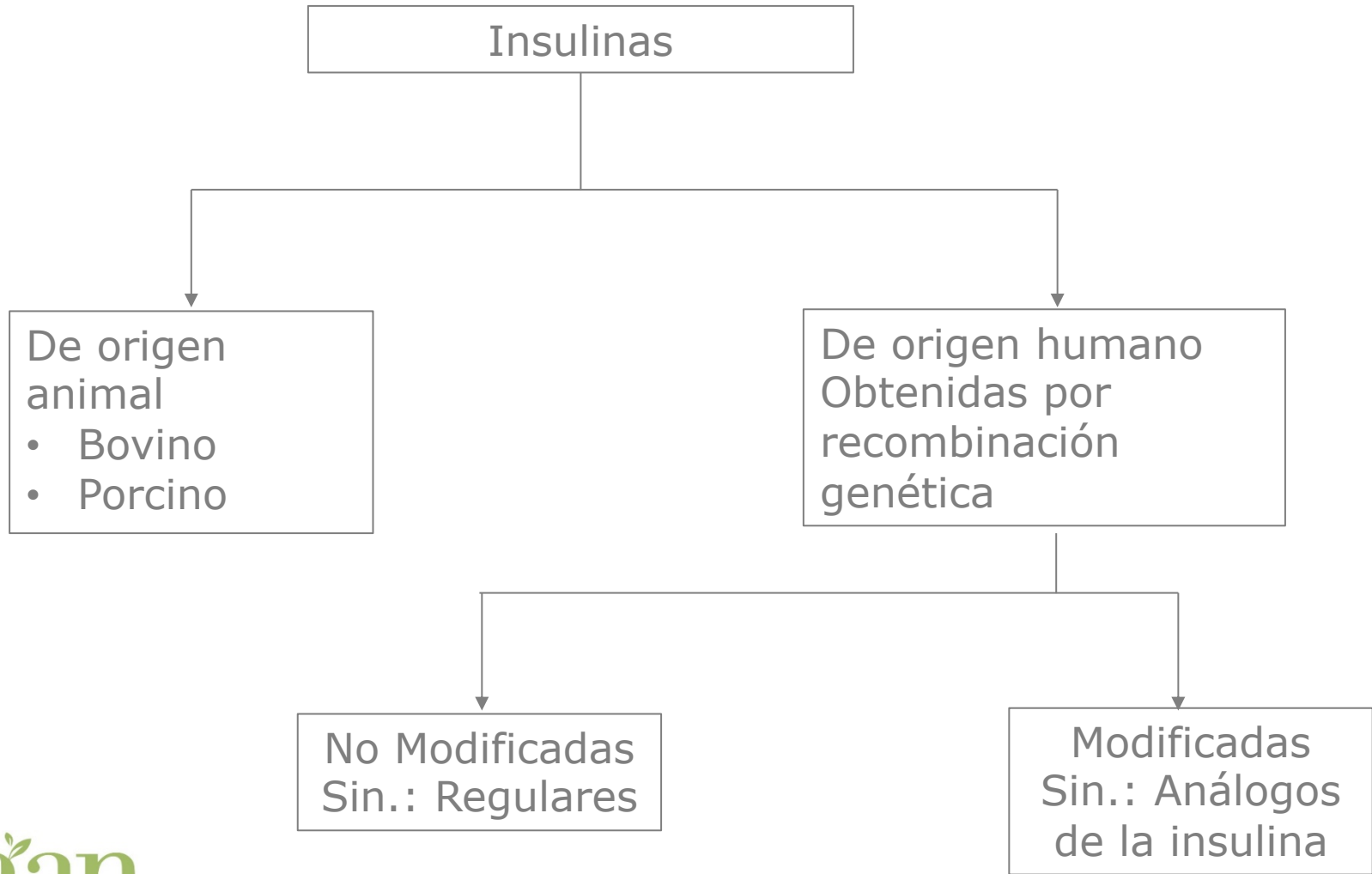


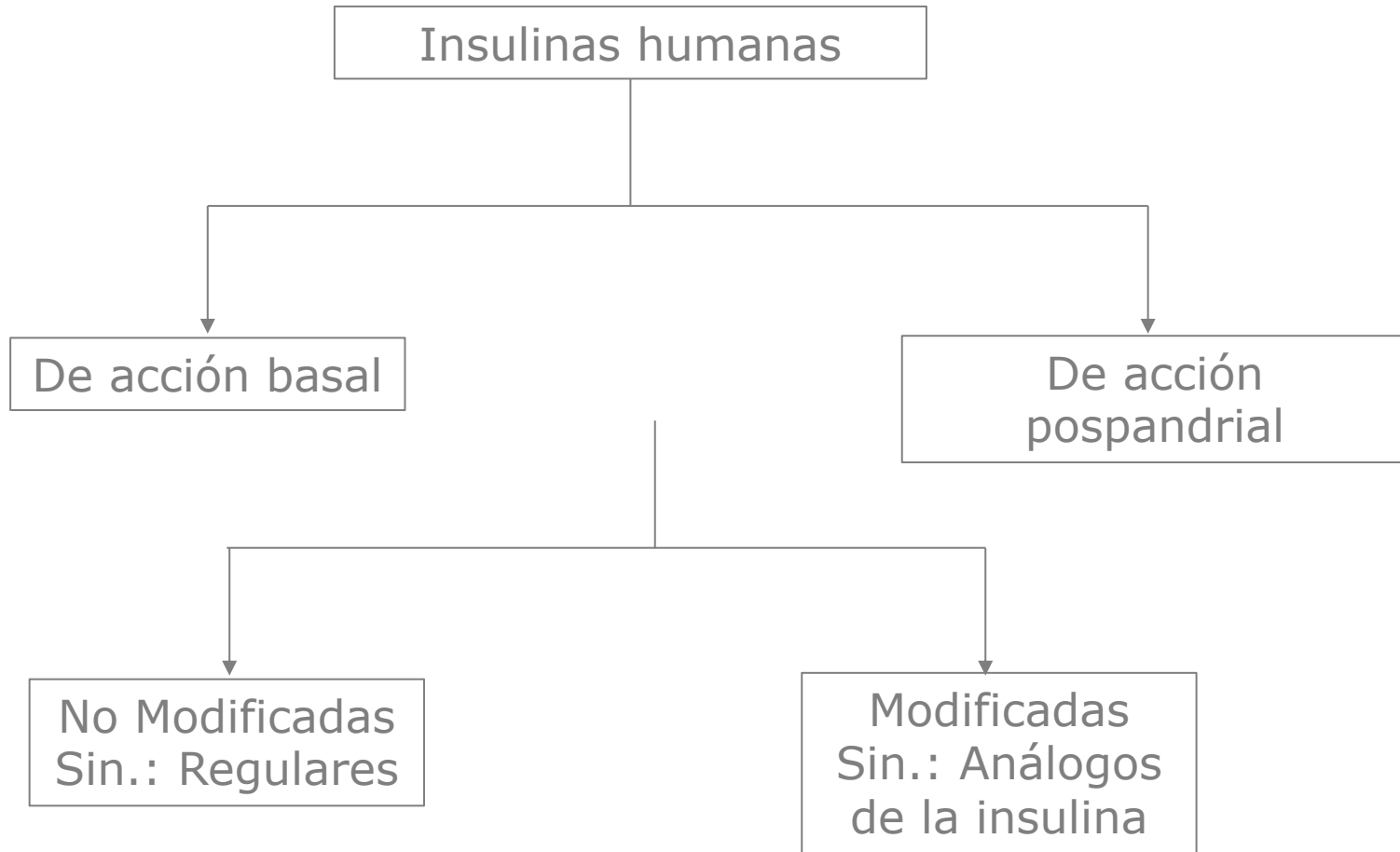
En el caso de decidir el inicio de la insulinoterapia, es importante **reforzar la educación diabetológica del paciente**, y orientarle en la **dieta adecuada, la práctica del ejercicio, y la detección y el manejo de las situaciones de hipoglucemias.**

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.









# Insulinas Humanas vs. Análogos

## Humanas

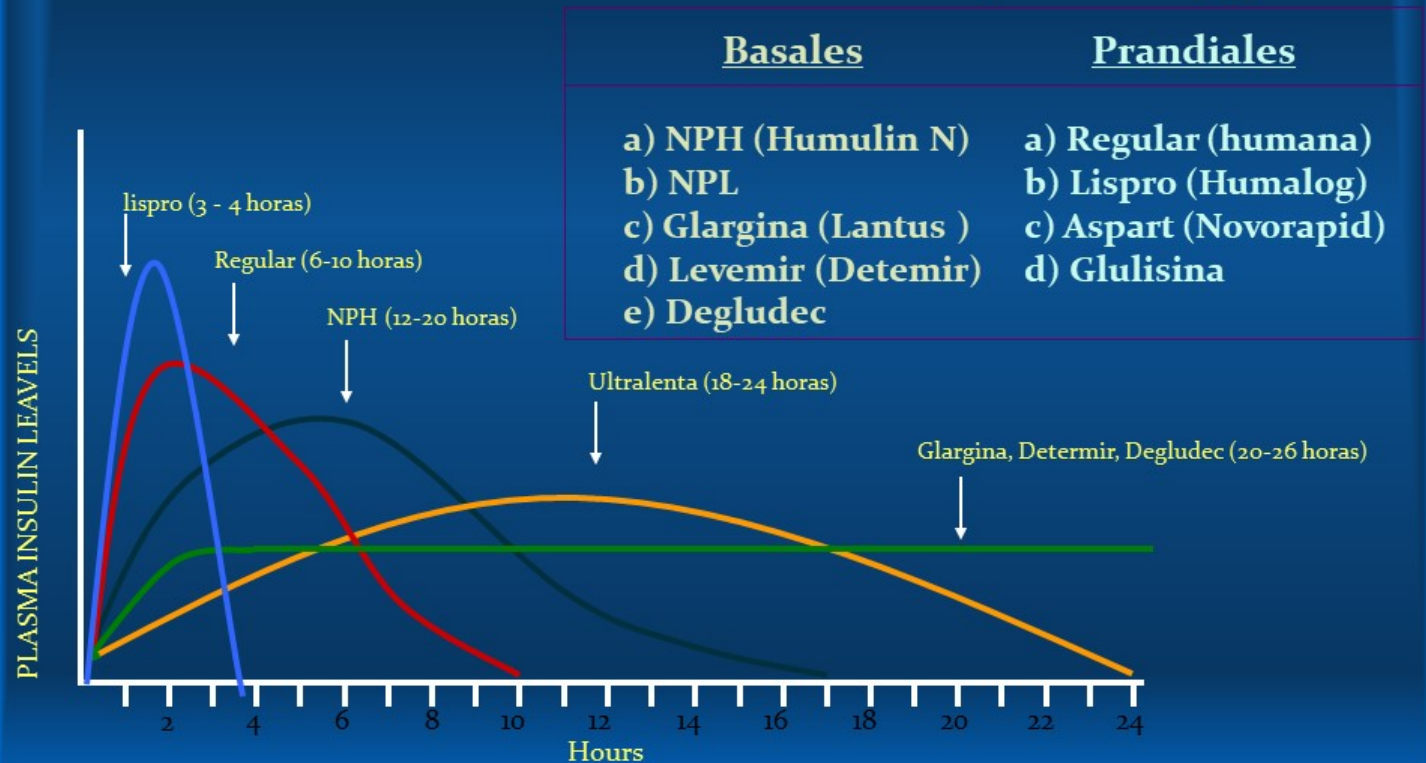
- Mayor variabilidad en cuanto a absorción y biodisponibilidad.
- Menos predecibles en el impacto sobre la hiperglicemia.
- Mayor frecuencia de hipoglicemias.

## Análogos

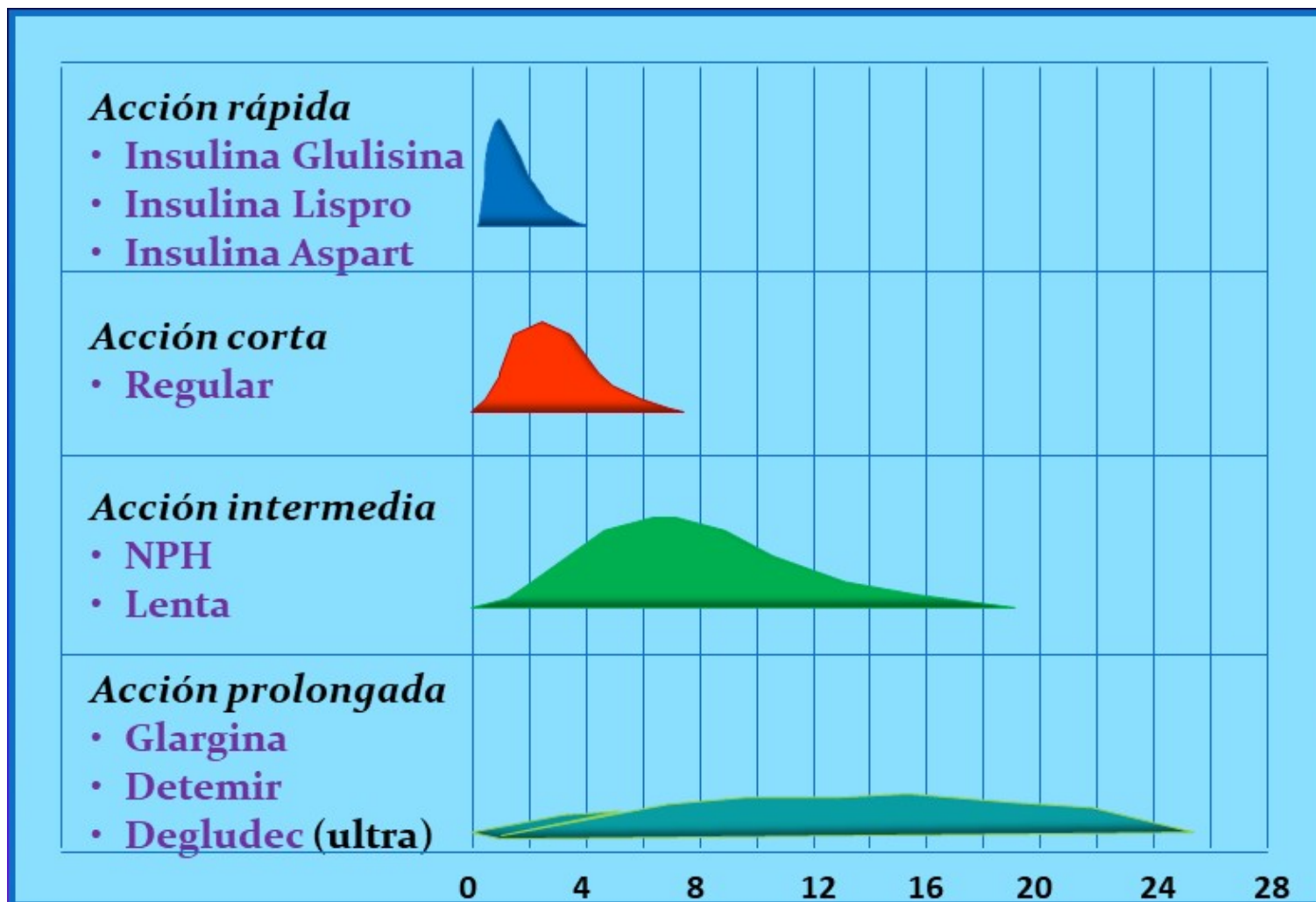
- Mejor biodisponibilidad.
- Más predecibles en el impacto sobre la hiperglicemia.
- Más fisiológicas.
- Mejor control glucémico.
- Menor riesgo de hipoglicemia
- Generan menos anticuerpos.

# Insulinas Humanas vs. Análogos

## Perfiles de Insulina Humana y Análogos



# Tipo y tiempos de acción de las insulinas

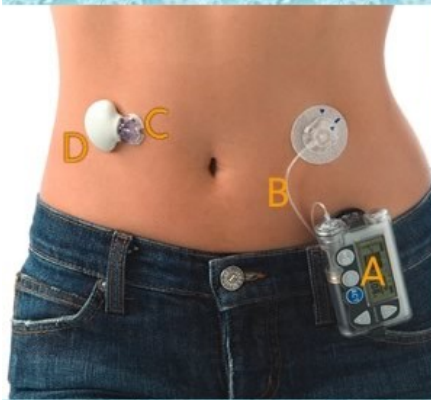


# Insulinas

- ✓ 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, 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.

# Dispositivos de Aplicación

JERINGAS  
PLUMAS  
MICROINFUSORAS



# Pautas en la actuación farmacológica

## Punto de partida:

- ✓ Concentraciones séricas de la hemoglobina glicosilada (HbA1c)
- ✓ Duración, evolución y progresión de la enfermedad
- ✓ (Posible) ocurrencia de complicaciones



## Posibles cursos de tratamiento:

- ✓ *Monoterapia: Hipoglicemiante 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*
- ✓ *Insulinoterapia + Otras terapias: Hb1Ac > 9.0% en presencia de complicaciones*

Estas recomendaciones 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.

**CAMBIOS EN LA GLUCOSA PLASMÁTICA EN AYUNO (GPA) Y EN LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA A1c (HbA1c)**

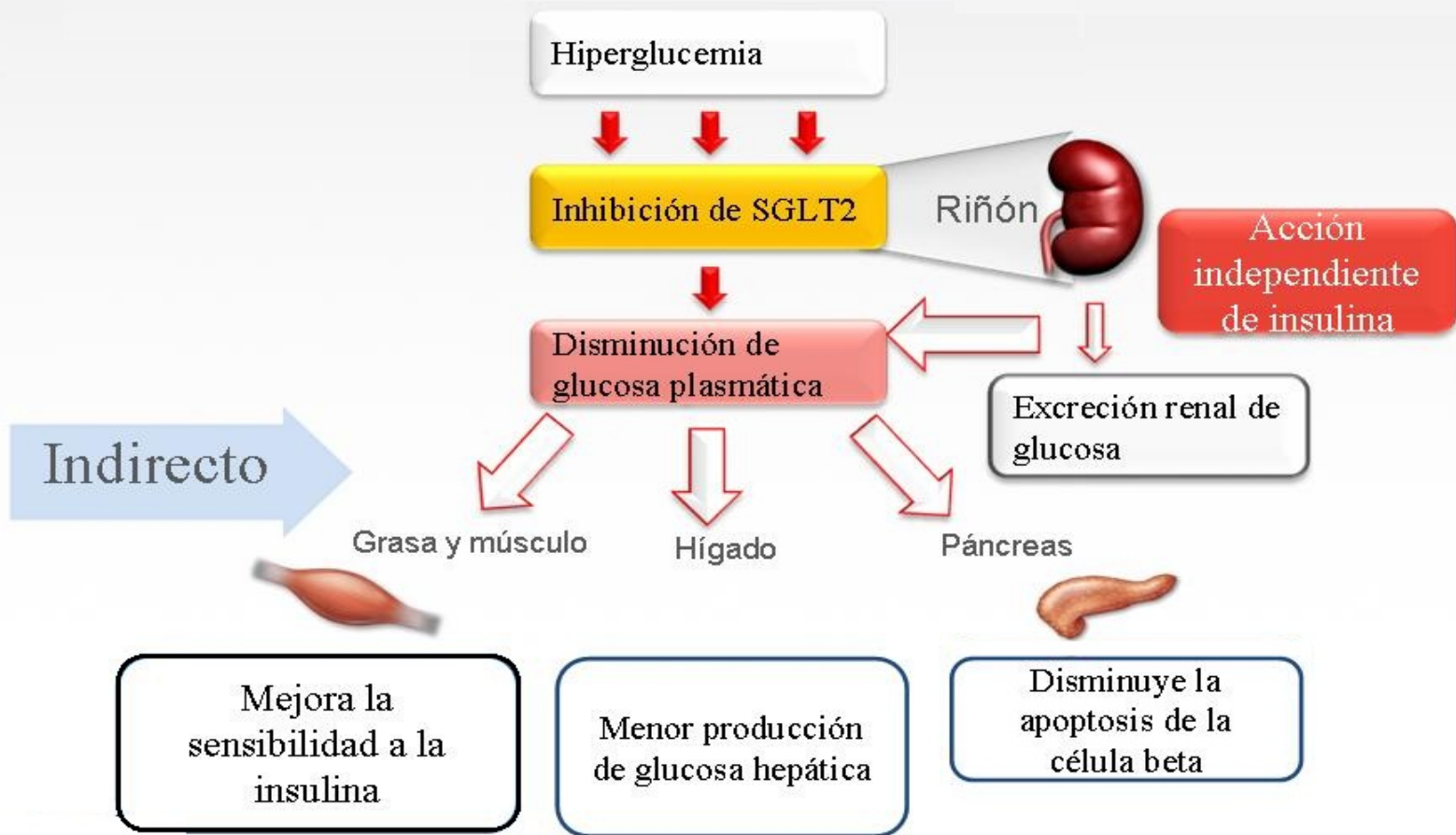
<b>Combinaciones de hipoglucemiantes</b>	<b>Disminución esperada, %</b>	
	<b>Glucemia basal (mg/dl)</b>	<b>HbA1c (%)</b>
Sulfonilureas + Metformina	64.0	1.7
Sulfonilureas + Inhibidores de la alfa glucosidasa	25.0	0.9
Sulfonilureas + Glitazonas	38.0 – 56.0	0.9 – 1.8
Glinidas + Metformina	39.0	1.4
Inhibidores de la alfa glucosidasa + Metformina	10.0	0.8
Glitazonas + Metformina	41.0	1.2

# 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
- ✓ 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
- ✓ La inhibición de la reabsorción tubular de glucosa podría contribuir a un mejor control metabólico del sujeto diabético al forzar la excreción urinaria aumentada de glucosa

# Mecanismos de acción de los inhibidores del cotransportador 2 Sodio-Glucosa



## Inhibidores del cotransportador 2 sodio-glucosa

- ✓ 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.

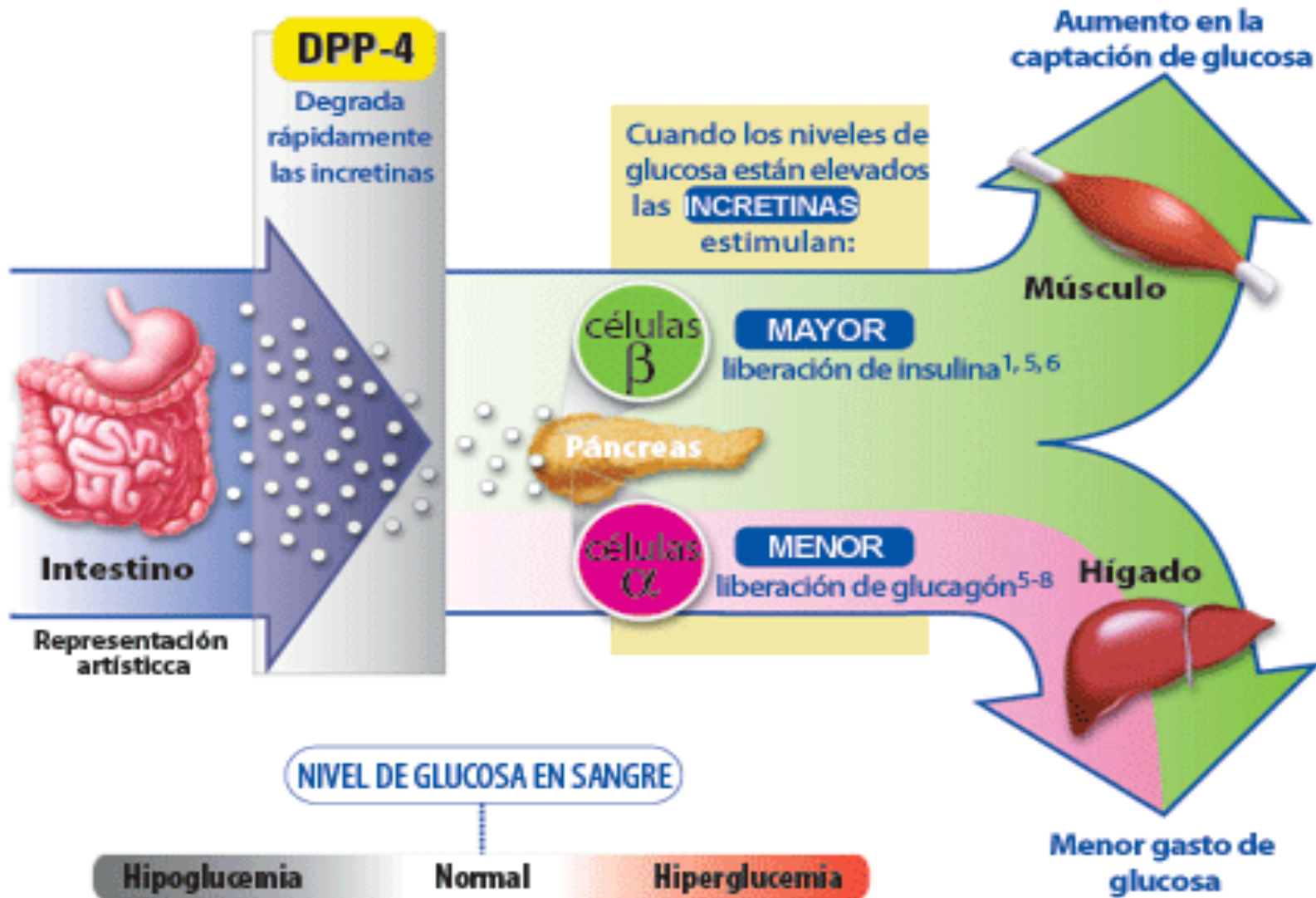
## Inhibidores del cotransportador 2 sodio-glucosa

- ✓ 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.

# 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
- ✓ Principales incretinas humanas:
  - ✓ Glucopéptido insulino-trópico dependiente de la glucosa (GIP)
  - ✓ Péptido 1 parecido al glucagón (GLP-1)
- ✓ 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.





## Medicamentos promotores del efecto incretina

- ✓ 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
- ✓ 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  $\alpha$  (productoras de glucagón) y  $\beta$  (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.

# Agonistas del GLP-1

- ✓ Productos sintéticos que exhiben las mismas acciones del GLP-1
- ✓ 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
- ✓ 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  $\beta$  del páncreas endocrino, y tienen efecto protector sobre las neuronas y los cardiomiocitos.

## Agonistas del GLP-1

- ✓ 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

## Agonistas del GLP-1

- ✓ 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<sup>2</sup>

# 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%
Hiper glucemia post prandial	Reducida	Reducida
Secreción de glucagon	Suprimida	Suprimida
Peso	Reducido	Neutro
Apetito	Suprimido	Neutro
Vaciamento gástrico	Disminuido	Sin efecto
Eventos de hipoglucemia	Raro	Raro
Efectos gastrointestinales	Náuseas y diarreas	Raro
Otros efectos extra-gastrointestinales	Exenatide: Reacción alérgica	
Preservación de la funcionalidad de las células beta	+++++	++
Nombres comerciales	Exenatide	Sitagliptin Vildagliptin

## Agonistas del GLP-1

- ✓ 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 los mismos 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)

## ¿Riesgo de cáncer de páncreas?

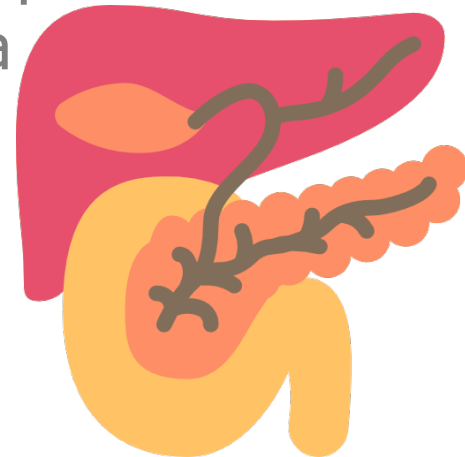
Algunos estudios han apuntado hacia un riesgo incrementado de pancreatitis aguda y cáncer de páncreas después del uso de los agonistas del GLP-1

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.



# El trasplante de páncreas como opción de tratamiento de la DMT1

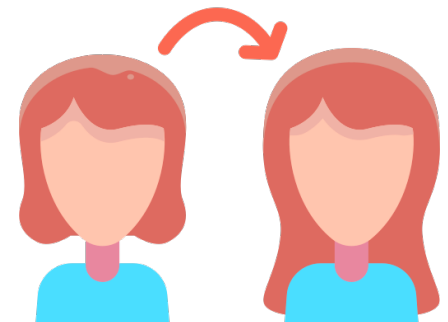
- ✓ En los pacientes DMT1 la insulinoterapia es de por vida
- ✓ Complicaciones a corto plazo:
  - ✓ Riesgo de hipoglucemias
- ✓ Complicaciones a mediano y largo plazo:
  - ✓ Lipodistrofia en el sitio de inyección
  - ✓ Aparición de anticuerpos anti-insulina que terminan afectando la efectividad de la insulinoterapia



## El trasplante de páncreas como opción de tratamiento de la DMT1

- ✓ Forma de asegurar niveles de insulina en la sangre que ayuden a la mejor utilización de la energía metabólica, a la vez que mejorar la calidad de vida del enfermo
- ✓ 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

- ✓ Los programas exitosos de trasplantes de órganos y tejidos demandan una disponibilidad estable en el tiempo de donantes (hoy limitado a aquellas personas con daño encefálico irreversible después de traumas y accidentes)
- ✓ Escasez de donantes
- ✓ Uso de islotes de páncreas de cerdo debido a la histocompatibilidad encontrada
- ✓ 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.<sup>22</sup> Aun así, se han descrito tasas superiores al 80% de la vitalidad del injerto tras 5 años del trasplante.<sup>22</sup>



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. Aun así, se han descrito tasas superiores al 80% de la vitalidad del injerto tras 5 años del trasplante.

## CONCLUSIONES

- ✓ Se disponen de varios tratamientos para la DM y sus complicaciones
- ✓ 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