

TRATAMIENTO DE LA DM

Objetivo

Normoglucemia mantenida (pre y postprandial) y control de todos los factores de riesgo cardiovascular.

El buen control metabólico de la glucemia retrasa las complicaciones microvasculares de la diabetes, tal y como demostraron los estudios DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) en la DM tipo 1 y UKPDS (*United Kingdom Prevention Diabetes Complications Study*) en la DM tipo 2.

Desde Diciembre de 2005 sabemos que el grupo de pacientes con DM tipo 1 que recibieron terapia insulínica intensiva durante 6,5 años en el DCCT desarrollaron a lo largo de su seguimiento menos eventos cardiovasculares: es la primera demostración de que el control de la DM tipo 1 mejora el riesgo cardiovascular. En la DM tipo 2 el estudio UKPDS no encontró diferencias significativas en el riesgo cardiovascular dependientes del control metabólico, posiblemente por la complejidad de factores de riesgo asociados en estos enfermos, pero en el seguimiento posterior se ha visto que los pacientes mejor controlados desarrollaron menos infartos (“memoria metabólica”).

Método

Autocontrol metabólico **por parte del enfermo**, lo cual implica la Educación diabetológica del enfermo.

Necesidad de un equipo multidisciplinario: Médico, enfermera, dietista, podólogo, etc., todos ellos educando al enfermo sobre lo que debe y no debe de hacer.

Conocer en cada momento la situación metabólica: tiras reactivas para medir glucosa en sangre y glucosa y acetona en orina.

→ Llevar un diario donde se anota la evolución de estos parámetros y las modificaciones realizadas en el tratamiento.

Armas terapéuticas

- Dieta.
- Insulina.
- Fármacos orales.
- Ejercicio físico.

Necesidad de revisiones periódicas para prevención de complicaciones

Peso y TA (en cada consulta). Insistir peso ideal y normotensión.

Revisión del perfil glucémico del diario y HbA1c (en cada consulta).

Perfil lipídico. Insistir en normalizar el colesterol y los triglicéridos.

Fondo de ojo (anual).

Creatinina sérica y microalbuminuria (anual).

Revisión de los pies (en cada consulta).

ECG (considerarlo ante cualquier dolor precordial atípico).

No fumar.

Evitar fármacos inconvenientes (hiperglucemiantes, potenciadores de la nefropatía o neuropatía).

Dieta

La dieta es el primer pilar del tratamiento de la DM.

Objetivos de la dieta del diabético:

1. Mejorar el control metabólico.
 - a. Sincronizar la ingesta de hidratos de carbono que se van a absorber con el efecto de los fármacos hipoglucemiantes (ej insulina, sulfonilureas, etc) y del ejercicio físico, evitando excesivas oscilaciones de la glucemia.

- b. Modificar la ingesta energética para alcanzar y mantener el peso ideal (evitar la insulinoresistencia asociada a la obesidad). Con esta única medida se puede “curar” la diabetes tipo 2.
2. Mantener un estado nutricional óptimo.
 - a. Modificar la ingesta de nutrientes a lo largo de las distintas etapas de la vida (niño, adolescente, embarazo, lactancia, vejez).
 - b. Es útil manipular la cantidad o la calidad de determinados nutrientes (ej disminuir la ingesta de sal en la hipertensión o de proteínas para enlentecer el deterioro de la función renal o manipular la ingesta de grasas para mejorar el perfil lipídico), pero otras modificaciones de momento no han demostrado eficacia clínica (aumentar la ingesta de antioxidantes, dieta pobre en productos de glucosilación avanzada) .
3. Flexibilizar la dieta al máximo posible para no estigmatizar al paciente a la hora de comer, utilizando alimentos habituales.

Los requerimientos nutricionales de los diabéticos adecuadamente controlados son iguales a los aconsejados a la población no diabética (calorías, proteínas, grasas, vitaminas, minerales, etc): no necesitan alimentos especiales ni suplementos específicos.

La dieta ha de ser variada, estando representado todos los grupos de alimentos, para garantizar todos los nutrientes.

Se restringe el uso de hidratos de carbono simples (sacarosa, glucosa) de absorción rápida, ya que elevan bruscamente la glucemia, especialmente si se toman en ayunas y solos (no parece tan importante si los toman en el contexto de una comida mixta).

Calorías

Se calculan en función de la adecuación del peso real del enfermo al peso ideal. Si son obesos se debe hacer una restricción calórica para que adelgacen hasta alcanzar su peso ideal (ocurre típicamente en diabéticos tipo 2). Si son delgados se debe dar una dieta hipercalórica hasta alcanzar el peso ideal (ocurre

típicamente en diabéticos tipo 1 al debut de la enfermedad). Una vez alcanzado el peso ideal se debe mantener este, teniendo en cuenta las necesidades energéticas del individuo y las modificaciones relacionadas con los ciclos de la vida (adolescencia, embarazo, lactancia, etc).

El peso ideal se calcula de acuerdo con la fórmula de Quetelet.

IMC= peso/talla al cuadrado (21-25 en varones, 20-24 en mujeres).

Las necesidades calóricas de un adulto se aproximan mediante la fórmula 30-40 Kcal/kg de peso ideal.

MUY IMPORTANTE: La evolución del peso nos dice como está evolucionando el balance calórico (por ej si engorda es necesario restringir más las calorías o asegurarse de que el enfermo haga bien la dieta).

Hidratos de carbono

Se calculan en torno al 55% de las calorías totales/día en las dietas habituales de nuestro medio (pueden variar en otras culturas).

Se aconseja la utilización de fibra dietética, especialmente la fibra soluble que retrasa la absorción de los hidratos de carbono y disminuye la absorción del colesterol (verduras, frutas, granos, vegetales en general).

La fibra insoluble no tiene efectos metabólicos beneficiosos, pero sí sobre el tubo digestivo. Se recomiendan de 20-35 g/día de fibra.

A igualdad de gramos de hidratos de carbono algunos alimentos inducen elevaciones de glucemia de distinto grado, por lo que se ha ideado el llamado **índice glucémico de los alimentos**, que cuantifica la respuesta glucémica de ese alimento comparada con la de un alimento patrón (pan) que contiene la misma cantidad de hidratos de carbono. Así el arroz tiene un índice glucémico >1 (es decir que a igualdad de carbohidratos eleva más la glucemia que el pan), mientras que los garbanzos tienen un índice glucémico <1.

La **carga glucémica de un alimento** determinado se define como el producto del índice glucémico por la cantidad de hidratos de carbono que contiene la porción de alimento comido. El problema en realidad es muy complejo ya que la respuesta glucémica de un alimento depende de factores intrínsecos (cantidad y tipo de hidratos de carbono, de la forma física –por ej fruta entera o zumo-, madurez de la fruta, tipo de preparación –cocido, frito, puré-, variedad del cereal o de la leguminosa, etc.) y extrínsecos ingestión

simultánea de proteínas –que estimulan la secreción de insulina-, o de grasas –que retrasan la motilidad gastrointestinal-, ingestión previa de alimentos, glucemia e insulinemia preprandial, grado de resistencia a la insulina del enfermo, etc).

La utilidad del índice glucémico de los alimentos y de la carga glucémica de los alimentos (de los que existen tablas) es discutible. En conjunto lo que importa más es la cantidad de hidratos de carbono ingeridos en cada comida (que predice alrededor del 60% de la variabilidad de la respuesta glucémica) y la cantidad total de hidratos de carbono ingeridos al día (puesto que los carbohidratos aportan el mayor porcentaje de calorías de la dieta).

Grasas

No deben pasar más allá del 30% de las calorías totales/día.

Para evitar la hipercolesterolemia se calcula que un tercio sean grasas saturadas (animales terrestres, algunos aceites vegetales), un tercio grasas monoinsaturadas (aceite de oliva y similares) y el tercio restante grasas polinsaturadas (pescados, algunos aceites vegetales). Reducir al mínimo los ácidos grasos trans.

No pasar de 300 mg/día de colesterol.

En una época se pusieron de moda las dietas con restricción de hidratos de carbono para los diabéticos (con la idea de evitar la hiperglucemia postprandial), lo que suponía un aumento porcentual de la grasa y aumento de la hipercolesterolemia.

Proteínas

Se calculan en torno al 15% de las calorías/día (corresponde aprox con 0,8 g de proteínas/kg de peso)

Debe incluir una mezcla de proteínas animales y vegetales, para garantizar una adecuada calidad biológica de las proteínas ingeridos (algunas proteínas vegetales tienen carencias de determinados aminoácidos esenciales, por ej los cereales lisina, las legumbres metionina).

La dieta vegetariana pura puede aportar todos los aminoácidos esenciales si usa una combinación de

alimentos complementarios de manera que unos aporten los aminoácidos esenciales que le faltan a otros, por ej combinar cereales y legumbres). Mejor una dieta lactoovovegetariana (la leche y los huevos son muy ricos en los aminoácidos limitantes de los productos vegetales) que una dieta vegetariana pura.

En los pacientes que evolucionan hacia la insuficiencia renal conviene restringir las proteínas para enlentecer este proceso. No menos de 0,6 g/kg/día, porque se hace impalatable. Si el paciente entra en diálisis volver a cantidades normales de proteínas (riesgo de malnutrición proteica).

Sodio

La población occidental consume mucho más sodio del que realmente necesita y habría que educar a toda la población para que tome menos sal (algo a lo que se opone la industria culinaria y especialmente el “lobby de la sal”). Si el sujeto es hipertenso debe restringir la ingesta de sal obligatoriamente (no más de 2,5 g/día). No añadir sal a los alimentos en la mesa. No utilizar alimentos salados en la fase preparatoria.

Edulcorantes

Permiten que los diabéticos disfruten del sabor dulce, sin que se produzca hiperglucemia ni aumente el consumo energético.

Se considera que la sacarosa (azúcar de mesa, disacárido de glucosa y fructosa) tiene un poder edulcorante 1 y los demás se comparan en su poder edulcorante con ella.

Su uso está regulado por leyes de la Comunidad Europea de ahí su nomenclatura E-número. En USA los que se pueden utilizar se etiquetan en los alimentos como GRAS (*generally recognised as safe*).

- 1) Edulcorantes débiles (poder edulcorante inferior a 1). Se emplean en cereales para desayuno, complementos alimenticios, confituras, jaleas, goma de mascar, helados, pastas, cremas, postres, salsas. Dosis: *quantum satis*.

a. Fructosa

Absorción oral más lenta que la glucosa.

Se transforma en el hígado en glucosa, pero no eleva la glucemia agudamente como esta.

Usada en dosis altas por vía intravenosa puede producir acidosis láctica.

Por el riesgo de acidosis no conviene usarla en diabéticos descompensados.

b. **Polialcoholes.**

- i. Sorbitol E-420.
- ii. Manitol E-421.
- iii. Isomaltitol E-953.
- iv. Maltitol E-965.
- v. Lactitol E-966.
- vi. Xilitol E-967.

Menor aporte calórico que la sacarosa (2,4 kcal/g frente a los 4 de esta). Poder edulcorante 0,5-0,7.

Cariostáticos (menos cariogénicos que la sacarosa o la glucosa).

Producen una cierta sensación “como de frío” en la boca.

Confieren textura.

Son humectantes.

Tienen acción laxante a dosis altas por efecto osmótico.

Por su metabolización se transforman en glucosa en el hígado (de ahí su valor calórico).

2) Edulcorantes intensos (poder edulcorante superior a 1).

a. Edulcorantes naturales glucosídicos.

- i. **Neohesperidina DC** (dihidrochalcona) E-959. Se obtiene de los cítricos. Dulzor más prolongado que la sacarosa, pero deja un ligero sabor residual mentolado. Poder edulcorante 2000. se usa en sidra, bebidas refrescantes, cervezas, complementos

alimenticios, conservas, postres. La dosis a utilizar en los alimentos está regulada por la ley.

- ii. **Esteviósido:** Se obtiene de una planta del Paraguay, *Stevia reboudiana*. Valor edulcorante 300. Tiene una estructura esteroidea. Ha sido prohibida por la FDA americana. No ha sido aprobada en la UE.

b. Edulcorantes naturales proteicos.

- i. **Aspartamo** E-951 Éster metílico de l-aspartico y fenilalanina. Valor edulcorante 160. Sabor dulce muy bueno. Muy leve sabor residual. Potencia el dulzor de otros edulcorantes (asociada a sacarina, por ej). No usar en fenilcetonúricos. No estable a temperaturas altas o pH ácido. Se metaboliza a otras sustancias. No cariígeno. Aporta muy pocas calorías ya que al ser un edulcorante muy potente la cantidad que es necesario añadir para dar el sabor dulce de 10 g de sacarosa (un sobre de azúcar o 40 kCal) es 10/160 g, 1/16 de g de aspartamo, por tanto 40/160 Kcal, es decir 0,25 Kcal. Dosis regulada por la ley. Se encuentra en algún tipo de Natreen. El neotamo es un derivado dimetilbutilo del anterior.
- ii. **Taumatina** E-957. Poder edulcorante 2500. Es la proteína más dulce conocida. Se obtiene de una planta del África occidental (*Thaumatococcus daniellii*). Deja un regusto dulzón a regaliz. Potencia el sabor del glutamato. Puede generar alergias. Inestable al calor. Cara. Su dosis está regulada por ley. Se encuentra en el Natreen gourmet.
- iii. **Monelina:** Se obtiene de la pulpa de *Dioscorea oppositifolia*. Termolábil.
- iv. **Miraculina.** Se obtiene del *Synsepalium dulcificum*. Produce un sabor dulce persistente (los alimentos ácidos tomados después de él “milagrosamente” (de ahí el nombre miraculina) saben dulces.
- v. Nabindinam.

- c. Edulcorantes sintéticos.
- i. **Acesulfamo K (potásico)** E-950. Poder edulcorante 150-200. estable al tratamiento culinario. Se absorbe y no se metaboliza. Se excreta inalterado por orina. Se puede mezclar con aspartamo y se consigue un sabor dulce muy correcto. La dosis está regulada por la ley.
 - ii. **Ciclamato sódico y potásico** E-952. Derivado del ácido ciclohexilsulfámico. Poder edulcorante 30. No deja sabor residual. Puede asociarse a la sacarina y enmascarar el sabor amargo residual que deja esta. Se absorbe un 40%. Se excreta por orina y en parte se transforma en ciclohexilamina. No se ha demostrado carcinogenicidad a las dosis autorizadas. La dosis está regulada por ley.
 - iii. **Sacarina y sus sales sódica, potásica y cálcica** E-954. Es una O-sulfamida benzoica. Valor edulcorante 300-500. Deja un sabor residual amargo. La posible carcinogenicidad de vejiga no se ha demostrado a las dosis legales.
 - iv. **Sucralosa** 600 veces más dulce que la sacarosa (sacarosa en inglés es *sucrose*, no existe la sucrosa en español). Se absorbe poco y en su mayor parte se elimina por heces. Es un disacárido al que se han unido tres moléculas de Cl. Es estable al tratamiento térmico culinario.

Alcohol

Es necesario considerarlo en el cálculo de las calorías ya que aporta 7 calorías/g.

Se deben evitar las bebidas alcohólicas dulces.

Si se toma en ayunas es peligroso en los pacientes que se ponen insulina o toman hipoglucemiantes orales ya que bloquea la capacidad del hígado para responder a las hormonas contrainsulares, por lo que puede provocar hipoglucemias prolongadas. Por ello se debe dar con las comidas (hidratos de carbono), nunca sólo, y en cantidades moderadas.

Se debe evitar la ingesta excesiva.

Se debe evitar su consumo en pacientes con neuropatía, pancreatitis, hipoglucemias frecuentes, disfunción eréctil o hipertrigliceridemia.

Como hacer la dieta para un diabético tipo 1 que hace una vida sedentaria, cuyo peso ideal es 60 kg y cuyo peso real es 60 kg.

Número de Kcalorías: $30 \times 60 = 1800$ Kcal/día, de las cuales:

- 55% son H de C = 990 Kcal = 247 g de H de C
- 30% son grasas = 540 Kcal = 60 g de grasas
- 15% son proteínas = 270 Kcal = 68 g de proteínas

Si le damos una dieta variada en las que estén representados todos los grupos de alimentos conseguiremos además suministrarle todos los minerales y vitaminas necesarios .

Clasificación de los alimentos por raciones

Leche y lácteos

1 ración contiene 10 g de H de C, 6 g de proteínas, 6 gramos de grasa (salvo si son desnatados) y 120 Kcal aproximadamente.

200 ml de leche entera= 1 taza de desayuno= 2 yogures.

Farináceos/legumbres

1 ración contiene 10 g de H de C, 1,5 g de proteínas, 0 gramos de grasa y 46 Kcal aproximadamente.

60 g de guisantes o habas= 50 g de patatas o boniatos= 20 g de lentejas o garbanzos= 20 g de pan o castañas= 15 g de tostadas o cereales de la leche= 15 g de arroz, sémola, o harina = 15 g de pasta.

Se puede dar a los enfermos un vaso medidor que equivale a 2 unidades de alimentos cocidos (patatas, pasta, arroz, legumbres).

Frutas

1 ración contiene 10 g de H de C, 0 g de proteínas, 0 gramos de grasa y 40 Kcal aproximadamente.

150 g de melón, sandía, fresas= 100 g de albaricoque, naranja , pera, mandarina, limón, ciruelas, piña, kiwi, manzana= 50 g de plátano, uva, cerezas, higos, chirimoya, nísperos.

Verduras

1 ración contiene 10 g de H de C, 0 g de proteínas, 0 gramos de grasa y 40 Kcal aproximadamente.

300 g de escarola, lechuga, endivias, acelgas, espinacas, setas, espárragos, pepinos, tomates, pimientos, col, berenjenas, coliflor, calabacín, judías verdes= 150 g de zanahorias, alcachofas, cebolla, remolacha, coles de Bruselas.

Grasas

1 ración contiene 0 g de H de C, 0 g de proteínas, 10 gramos de grasa y 90 Kcal aproximadamente.

1 cucharada de aceite o mayonesa= 10 de mantequilla o margarina= 40 g de aceitunas= 30 g de nata o crema de leche= 15 g de frutos secos (nueces, avellanas, almendras).

Alimentos proteicos

1 ración contiene 0 g de H de C, 10 g de proteínas, 5 gramos de grasa y 85 Kcal aproximadamente.

50 g de ternera, buey, pollo, conejo, cordero, cerdo= 75 g de pescado azul o blanco, o marisco= 40 g de embutido= 40 g de queso fresco, cremoso, seco= 1 huevo de gallina.

Habrá que hacer las correcciones oportunas si queremos dar una dieta además pobre en colesterol o en sal.

Distribución de las raciones (a decidir con el enfermo, según el tipo de alimentación, distribución de las horas y del trabajo, del tipo de tratamiento, etc).

Por ejemplo podemos organizarlo de la siguiente manera:

	Láct.	Prot.	Verd.	Farin.	Frut.	Gras.	Raciones H de C
Desayuno	1			2	2	1	5 (20%)
11 hs		1		2			2 (8%)
Comida		2	1	4	2	1	7 (29%)
Merienda	1			1			2 (8%)
Cena		2	1	4	2	1	7 (29%)
Recena 1	1						1 (4%)

Raciones de H de C: 24= 240 g

EJERCICIO: Calcular si las calorías totales y la cantidad grasas y proteínas se corresponde con lo necesario

FÁRMACOS

Fármacos orales

Fármacos que actúan preferentemente disminuyendo la producción hepática de glucosa.

Biguanidas: Metformina.

Fármacos que disminuyen la resistencia a la insulina.

Tiazolidindionas ("Glitazonas"): Rosiglitazona y Pioglitazona.

Fármacos que estimulan al páncreas para que fabrique más insulina (secretagogos de insulina).

Sulfonilureas:

Meglitinidas: Repaglinida, Nateglinida

Inhibidores de la DPP-IV (potenciadores de las incretinas): Sitagliptina, Vildagliptina

Fármacos que enlentecen la absorción de los almidones de la dieta.

Inhibidores de la alfa glucosidasa: Acarbosa, miglitol.

Otros Fármacos inyectables

Análogos de las incretinas (Incretín-miméticos): Exenatida.

Análogos de amilina: Pramlintida (solo en EE UU, no en Europa).

INSULINAS

Indicaciones del tratamiento con insulina:

- En la DM tipo 1 siempre (a veces se puede suspender transitoriamente durante la “fase de luna de miel” de la DM tipo 1).
- En la DM tipo 2 si la hiperglucemia no se controla con las otras medidas (dieta, agentes orales, ejercicio) y transitoriamente en intervenciones quirúrgicas, infecciones, situaciones de estrés.
- En la Diabetes Gestacional si el control no es adecuado con la dieta y el resto de medidas.

Pretendemos imitar lo que hace la naturaleza:

- 1) mantener siempre una insulinemia basal (INSULINA BASAL).
- 2) elevar y descender rápidamente los niveles de insulina en respuesta, incluso a veces algo anticipada, a la llegada de los nutrientes al torrente circulatorio. Recordar que fisiológicamente el primer órgano diana de la insulina es el hígado, que la recibe a través de la vena porta, algo que nosotros no podemos imitar inyectando la insulina a nivel subcutáneo, intramuscular o intravenoso, o a través de absorción pulmonar (BOLOS DE INSULINA) .

Hasta 1989 se obtenían a partir de páncreas de cerdo. Desde entonces se obtienen por recombinación de DNA de Levadura de cerveza. El grado de pureza es máximo y no hay problemas de contaminantes biológicos. Hoy en día disponemos de insulinas idénticas a las humanas con perfiles farmacocinéticos distintos (insulina cristalina, insulina NPH) o análogos de insulina de acción ultrarrápida (insulinas aspart, lispro o glulisina) o ultralarga (insulinas glargina o detemir, especialmente la primera). Ya está comercializada en España la insulina inhalada (de absorción pulmonar) y está en fase de desarrollo una insulina de absorción oral.

Perfiles farmacocinéticos de las insulinas:

	Inicio	Pico	Duración
De acción ultrarrápida	15´	90´	4-5 horas
De acción rápida	30´	3 horas	6-8 horas
De acción intermedia NPH	2 horas	4-8 horas	18 horas
De acción ultralarga detemir	--	--	18 horas
De acción ultralarga glargina	--	--	24 horas

Hay que tener en cuenta que las cifras dadas son medias, pero existe una considerable variación intraindividual (de día a día) e interindividual (de unos individuos a otros), especialmente con las insulinas rápida e intermedia.

La insulina ultrarrápida lispro es un análogo de la insulina en el que se ha movido el aminoácido 29 de la cadena B (lisina) al puesto 28 (prolina), de ahí el nombre lispro. Debido a este cambio la molécula no forma hexámeros como ocurre habitualmente con la insulina y por ello se absorbe rápidamente. Se puede usar en el embarazo.

La insulina ultrarrápida aspart es otro análogo de la insulina con farmacocinética similar al anterior en la cual se ha cambiado la prolina por ácido aspártico, de ahí su nombre. Se puede usar en el embarazo.

Hay otra insulina ultrarrápida, **la insulina glulisina**.

La insulina rápida, normal, soluble o cristalina es la insulina humana tal cual, cristalizada con Zn, lo que la

hace soluble en el buffer y al estar los cristales disueltos es una solución clara, transparente: Estos cristales están constituidos por una molécula central de Zn y 6 moléculas de insulina alrededor (hexámeros), que deben disociarse a monómeros a el tejido subcutáneo para ser absorbidos.

La insulina NPH (Neutral protamine Hagedorn, insulina humana precipitada en pH neutro con protamina, una amina natural que se obtiene de esperma de ballena, Hagedorn es el nombre del químico danés que la inventó) es una insulina de acción intermedia. Los cristales de insulina NPH no son solubles en el buffer, precipitan, es por tanto una suspensión, no una solución, con una parte inferior donde están los cristales de insulina y una parte superior donde está el buffer. Es obligatorio agitar suavemente el frasco varias veces para que los cristales se distribuyan de forma uniforme en el líquido, que debido a ello se vuelve turbio. También disponemos de **insulina NPL** (de similar perfil farmacocinético a la NPH pero elaborada con insulina lispro, de ahí la L en lugar de la H).

La insulina glargina es un análogo de insulina en el que se sustituye una glicina por asparragina en posición 21 de la cadena A de la insulina y además se añaden 2 moléculas de arginina en la posición 30 de la cadena B. Estos cambios en la molécula desplazan su punto isoeléctrico hacia un pH neutro que hace que esta sea menos soluble en el punto de la inyección de manera que precipita en el tejido subcutáneo formando un depósito del que se libera la insulina poco a poco. No hay experiencia con esta insulina como tratamiento durante el embarazo, mejor conviene evitarla hasta que haya más información, porque parece tener un efecto IGF-1 importante y podría tener efectos secundarios en el feto.

La insulina detemir es otro derivado de la insulina que tiene un ácido graso pegado a la lisina situada en la posición 29 de la cadena B (IisB29 tetradecanoil desB30). Después de inyectarse se fija a la albúmina y de ahí se libera lentamente la forma libre. Tiene una menor variabilidad de absorción que la NPH, pero se necesitan dos pinchazos al día ya que la duración de su efecto no cubre las 24 horas. No hay experiencia con esta insulina en el embarazo.

En los pacientes con deficiencia absoluta de insulina (típicamente los tipo 1) es necesaria una mezcla de insulinas para imitar la secreción normal, lo que exige múltiples pinchazos (1 dosis de insulina glargina al día y tres dosis de insulina ultrarrápida –una antes de cada comida-) o perfusión continua de insulina subcutánea mediante una bomba más bolos de insulina ultrarrápida antes de cada comida. Hasta hace muy poco no disponíamos de insulina ultralenta y para alcanzar niveles basales de insulina se utilizaban dos dosis de insulina NPH (antes del desayuno y de la cena) y tres dosis de insulina rápida (antes del desayuno, comida y cena). Existen mezclas comerciales de insulina rápida y NPH (por ej. 30% de la primera-70% de la segunda) o de insulina ultrarrápida lispro y NPL.

Insulina inhalada: mediante un nebulizador se consiguen partículas de insulina que llegan hasta los alvéolos pulmonares y se obtiene un efecto insulínico rápido. Es cara y no parece aportar nada sobre la insulina ultrarrápida, excepto evitar el pinchazo de esta. Se comercializó un preparado, pero fue retirado del mercado por el fabricante (¿aumento del riesgo de cáncer bronquial?).

Problemas con la insulina: Se pone en el sitio inadecuado (la fisiológica sale de los islotes a la porta y su primer órgano diana es el hígado). Su absorción es variable, dependiendo de múltiples factores, no todos ellos controlables. Si el paciente hace ejercicio o toma alcohol en ayunas habiéndose puesto la insulina se potencian sus efectos y se puede desencadenar una hipoglucemia. Por ello siempre se debe intentar sincronizar los efectos de los alimentos y del ejercicio físico con la acción de la insulina.

Técnicas de inyección y vías de administración: subcutánea, intramuscular, intravenosa.

Lugares de inyección, rotación de estos lugares, variabilidad de la absorción interregional y con el ejercicio.

Conservación de la insulina: nevera, nunca congelador .

Dosis a utilizar: normalmente se producen 30 UI/día de insulina, por lo que se aconseja que la dosis inicial sea de 0,5 UI/kg/día (30 UI para un paciente de 60 kg de peso), distribuidas entre los diferentes tiempos y tipos de insulina (desayuno, comida y cena, insulina ultrarrápida y ultralenta o ultrarrápida-rápida y NPH) que luego inevitablemente se va a modificar en función de las variaciones del perfil glucémico.

Pauta durante la cirugía: un frasco de 500 ml de suero salino isotónico (0,9%) o glucosalino isotónico más una ampolla de Glucosmón R50 (glucosado al 50%, muy hipertónico, 20 ml a añadir a los 500 del suero glucosado) más 10 mEq de ClK + 10-16 U de insulina rápida, infundir a una velocidad de 100 ml/h.

En los pacientes con DM tipo 2 que se van a someter a cirugía medianamente agresiva debe suspenderse la metformina al menos 24 horas antes por el posible riesgo de acidosis láctica.

Pauta en relación con el embarazo en la DM tipo 1:

Consulta preconcepcional para garantizar el embarazo con el mejor control metabólico posible.

Optimizar la dieta y hacer controles más frecuentes.

En el primer trimestre suele haber un descenso de necesidades de insulina.

En el segundo trimestre se suelen mantener las necesidades de antes del embarazo.

En el tercer trimestre aumentan las necesidades.

Durante el parto se puede utilizar una pauta similar a la de la cirugía (quizá se necesita más glucosa o más insulina: hacer controles).

Si es posible llevar el embarazo casi a término (riesgo de distrés respiratorio del recién nacido si no hay madurez suficiente del surfactante pulmonar).

En el postparto inmediato, al desaparecer la placenta y quedar bloqueada la secreción de hormona de crecimiento las necesidades de insulina se derrumban: algunas incluso pueden quedarse sin insulina durante unos días.

Pauta en la diabetes gestacional:

Optimizar los controles y la dieta.

Si la glucemia no se controla utilizar insulina.

Inmediatamente después del parto se puede suspender la insulina.

Hacer un TTOG a los seis meses del embarazo para reclasificar a la enferma.

Complicaciones de la insulina:

Hipoglucemia.

Aumento de peso al aumentar la ingesta en respuesta a las hipoglucemias.

Alergia a la insulina (hoy muy rara).

Lipodistrofia insulínica en los lugares del pinchazo (atrófica-hipertrófica: prevenirla mediante rotación de los lugares de pinchazo).

Edema por insulina.

Infección en el lugar del pinchazo (muy raro hoy).

FÁRMACOS ORALES

1. Biguanidas: Metformina.

Es el fármaco de elección en la DM tipo 2 asociada a obesidad.

Su efecto fundamental es disminuir la producción hepática de glucosa. Además parece enlentecer algo la absorción intestinal de glucosa y aumenta la glucólisis anaerobia.

Se sabe que aumenta la actividad de una enzima ubicua en las células, la AMPK, la proteincinasa activada por AMP, que normalmente se pone en marcha cuando aumentan los niveles intracelulares de AMP (es decir cuando se consumen las reservas energéticas, el ADP).

Riesgo de acidosis láctica. Está contraindicado su uso en pacientes con hipoxia tisular o insuficiencia hepática o renal.

Indicada preferentemente en diabéticos tipo 2 obesos sin complicaciones (es el fármaco de primera elección en este caso).

En algunos produce un sabor metálico en la boca por lo que reducen la ingesta y no ganan peso. En muchas personas producen molestias digestivas (cólicos intestinales, diarrea) que limitan su tolerancia. Puede asociarse y potencia los efectos de los secretagogos de insulina, de las tiazolidindionas y de los inhibidores de la alfa-glucosidasa intestinal (al actuar cada familia de fármacos por mecanismos distintos).

2. Tiazolidindionas: Pioglitazona, Rosiglitazona

Aumentan la sensibilidad periférica a la insulina. Actúan activando el receptor PPAR gamma (Receptor de los activadores de la proliferación de los peroxisomas), un factor de transcripción celular que parece activar diferentes vías metabólicas que también activa la insulina.

Producen aumento de peso, con redistribución de la grasa ya que parece aumentar la diferenciación de los adipositos de localización periférica no visceral, por lo que sustrae ácidos grasos del tejido adiposo visceral que es el que produce resistencia a la insulina.

Disminuyen las adipocinas (citocinas u hormonas del tejido adiposo) hiperglucemiantes y aumenta las hipoglucemiantes. Buena tolerancia digestiva.

Puede producir edema (aumenta la permeabilidad capilar) y por esta razón aumenta el riesgo insuficiencia cardiaca por sobrecarga de volumen (contraindicados en diabéticos en insuficiencia cardiaca). Mayor riesgo de insuficiencia cardiaca, especialmente si se asocia a insulina (que también aumenta la retención de líquidos). Contraindicados en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Aumentan el riesgo de fracturas. Se atribuye a que las células madre precursoras de osteoblastos y adipocitos se desvían fundamentalmente hacia adipocitos, disminuyendo la actividad osteoblástica.

La rosiglitazona, pero no la pioglitazona, parece aumentar el riesgo de cardiopatía isquémica, por un mecanismo desconocido. Este dato sugiere que las dos glitazonas no son en absoluto intercambiables. En cualquier caso hoy no se consideran fármacos de primera línea.

3. Secretagogos de insulina

Sulfonilureas.

De acción corta: tolbutamida (4-6 horas).

De acción intermedia: glibenclamida, glipicida, gliclazida, glipentida, gliquidona, glimepirida (8-12 horas).

De acción prolongada: clorpropamida (36 hs). Tiene además efecto potenciador de la ADH (por ello se utiliza también en el tratamiento de la diabetes insípida).

Mecanismo de acción: se fijan a una subunidad del canal del K que media la despolarización de la célula beta, estimulando la acción de este canal, con lo que entra Ca en la célula y se libera insulina.

Utilidad demostrada en el estudio UKPDS.

Solo actúa si existe una cantidad suficiente de islotes funcionantes con capacidad de respuesta (si están destruidos en exceso no tiene efecto).

Interacciona con otros fármacos: desplaza la warfarina de la albúmina y potencia sus efectos

La clorpropamida tiene un efecto similar al antabús si el paciente ingiere alcohol (vasodilatación, malestar general, vómitos).

Al mejorar el control pueden inducir una cierta ganancia de peso (cosa nada conveniente en estos enfermos).

Meglitinidas

Son la repaglinida y la nateglinida. Actúan sobre otra subunidad del canal del K en que actúan las sulfonilureas.

Se caracterizan por tener un efecto rápido de aparición y desaparición, que además está potenciado por los alimentos, de manera que en teoría producen menos hipoglucemias que las sulfonilureas de acción intermedia.

4. Inhibidores de la alfa glucosidasa intestinal:

Acarbosa y miglitol.

Actúan a nivel intestinal, fijándose a la alfa glucosidasa, que es la enzima que rompe las moléculas de almidón liberando glucosa para que esta se absorba. En consecuencia enlentecen la absorción de hidratos de carbono, pero no producen malabsorción (es decir se van a absorber todos pero más lentamente). No influyen por tanto en el balance calórico, pero consiguen que el pico hiperglucémico no sea tan marcado. Un efecto colateral es la producción de flatulencia y molestias digestivas (la larga permanencia de los almidones en el intestino favorece su ataque por las bacterias y la aparición de gases).

Si un paciente que toma acarbosa tiene una hipoglucemia (lógicamente provocado por otro fármaco – insulina, sulfonilurea- debe tratarse con glucosa: los hidratos de carbono de cadena más larga son menos útiles porque su absorción va a estar enlentecida).

OTROS FÁRMACOS

1. Análogos y potenciadores de las incretinas.

Las dos principales incretinas (hormonas intestinales que estimulan la secreción de insulina en cuanto llegar los alimentos al intestino, incluso antes de que se hayan absorbido) son el GIP –péptido gástrico insulino-trópico glucosa-dependiente- y el GLP-1 -péptido similar al glucagón tipo 1-

En la actualidad disponemos de fármacos que son:

- 1) agonistas de GLP-1 como la exendina 4 o exenatida (ya comercializada en España) o la liraglutida (en fase de ensayos clínicos), que al ser péptidos han de administrarse por vía parenteral. Potencian la liberación de insulina inducida por la hiperglucemia, no producen hipoglucemia (porque no estimulan la liberación de insulina con glucemias bajas, a diferencia de las

sulfonilureas), enlentecen la absorción de los alimentos, y disminuyen el peso de los enfermos (inducen disminución del apetito y en algunos casos náuseas).

- 2) inhibidores de la enzima degradadora de estos péptidos (dipeptidilpeptidasa IV), como la sitagliptina y la vildagliptina, que se administran por vía oral. Al inhibir la degradación de las incretinas aumentan sus niveles en sangre, con lo que se potencia la liberación de insulina.

2. Análogos de la amilina.

La amilina es un péptido regulador que modula las acciones de la insulina ya que inhibe la secreción de glucagón, retrasa el vaciamiento gástrico e induce sensación de saciedad. La pramlintida es un análogo de la amilina comercializado en EE UU, pero no en España, que se inyecta antes de cada comida. Se puede utilizar en diabéticos tipo 1 o 2 que no alcanzan un buen control metabólico con su pauta de insulina, en pacientes que ganan mucho peso con insulina y en los que requieren grandes dosis de insulina. Todavía hay poca experiencia con este fármaco.

EJERCICIO FÍSICO Y DIABETES

El ejercicio físico es uno de los puntales del tratamiento de la DM.

El ejercicio agudamente aumenta el consumo de glucosa a nivel muscular, siempre que haya cantidades mínimas de insulina circulantes, ya que al aumentar el Ca intracelular potencia los efectos de esta. No es aconsejable si el paciente tiene insulinopenia grave: no aconsejar si está iniciando una cetoacidosis.

El ejercicio físico aumenta la absorción de insulina si se hace en las zonas donde esta se ha inyectado, al aumentar la vascularización local.

Conviene hacerlo a horas prefijadas, teniendo en cuenta el efecto de la insulina y la dieta realizada.

Crónicamente tiene efectos beneficiosos:

Aumenta la sensibilidad a la insulina (aunque el efecto es transitorio, no dura más allá de 24 hs después de dejar de hacer ejercicio, por lo que se recomienda que se haga de forma habitual, durante aprox. 45 minutos diario en forma de ejercicio aeróbico).

Aumenta el consumo de energía (tendría efecto beneficioso sobre la pérdida de peso siempre que el paciente controle su dieta, porque muchas veces abre el apetito y el efecto de consumo de calorías queda aniquilado). Aunque no pierda peso el paciente puede tener una redistribución corporal (disminución de grasa y aumento de tejido muscular: métodos de valoración de la composición corporal).

Aumenta los niveles de HDL colesterol.

Aumenta la actividad fibrinolítica.

Produce bienestar general.

Diversos estudios han demostrado que el ejercicio físico, al igual que la pérdida de peso (mediante dieta sola o asociada al uso de orlistat) o el uso de metformina o acarbosa previenen el paso de AGA o ATG hacia DM tipo 2 (no demostrado todavía con tiazolidindionas).

Utilización de ASPIRINA en la DM

La ADA aconseja el uso de ácido acetilsalicílico a dosis bajas (100-300 mg/día con cubierta de protección gástrica) en los diabéticos en prevención secundaria de cardiopatía coronaria SIEMPRE y en prevención primaria en los pacientes con riesgo alto (dos factores de riesgo asociados, fumador, HTA, dislipemia etc), aunque su eficacia es controvertida.

Existen contraindicaciones para su uso (úlceras sangrantes, diátesis hemorrágica, etc), así que no se puede usar de forma generalizada.

No se aconseja su uso en menores de 21 años por el riesgo del síndrome de Reye.