

# Diabetes mellitus. Dieta, hipoglucemiantes o insulina?

CARLOS CASTEL<sup>a</sup> Y ANA BELÉN CASTEL<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario Santa Cristina. Madrid.

<sup>b</sup>Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca.

## Puntos clave

- La DM tipo 2 es una enfermedad metabólica crónica frecuente y que cursa con importante morbimortalidad.
- La obesidad, que se asocia con frecuencia a la DM tipo 2, es la principal causa de la resistencia a la insulina.
- Los nuevos hipoglucemiantes orales abren un abanico de tratamientos de la DM tipo 2.
- La nueva terapia combinada consigue una menor utilización de la insulina y retrasa la aparición de complicaciones tardías en el curso evolutivo de la DM tipo 2.

- La diabetes mellitus (DM) es un síndrome plurimetabólico de carácter crónico de gran relevancia socioeconómica e interés sanitario, que afecta aproximadamente al 6% de la población general, cuya frecuencia va en aumento y con una morbimortalidad progresivas debido a las complicaciones, esencialmente, vasculares y nefrológicas.
- Aunque la DM tipo 1 o infantojuvenil es una enfermedad grave por su evolución, la más frecuente es la DM tipo 2 o del adulto, por ello va a ser la más común en la consulta diaria, motivo por el que principalmente nos vamos a centrar en ella.
- Hasta hace poco tiempo, han existido dudas sobre la importancia de controlar la hiperglucemia en la DM. Gracias a las crecientes aportaciones terapéuticas se han despejado estas dudas con resultados satisfactorios sobre su control y posteriores complicaciones.



## Opciones de tratamiento

La pauta terapéutica sigue pasando por tres escalones de actuación:

1. Dieta más ejercicio físico.
2. Antidiabéticos orales más el primer punto.
3. Insulina más el primer y segundo puntos (según evolución).

Cada uno de estos escalones puede ir de forma independiente o acompañado de otros tratamientos (antihipertensivos, hipolipemiantes, uricosúricos, etc.) necesarios unas veces al inicio del diagnóstico de la enfermedad y otras para combatir las complicaciones. Todos los esfuerzos deben ir dirigidos a mantener un buen control glucémico y todos tienen una base común: la “educación diabetológica” del paciente para llevar un buen autocontrol.

Hoy día se aceptan las pautas siguientes para valorar el control de la DM, según los perfiles glucémicos realizados por el propio paciente a lo largo del día y de la hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>) realizada por el laboratorio clínico<sup>1</sup>. Objetivos del control glucémico:

Glucemia capilar (mg/dl)	Buena	Regular	Mala
Ayunas	80-110	111-140	> 140
Posprandial (2 h)	80-145	146-180	> 180
HbA <sub>1c</sub> (%)	< 6,5	6,6-7,5	> 7,5

La dieta será equilibrada (55% de hidratos de carbono, 30% de lípidos y 15% de proteínas), con pequeñas variaciones según la alteración metabólica añadida, y siempre irá dirigida a mantener el peso ideal. No se debe olvidar que es muy frecuente la aparición de la DM tipo 2 en los obesos, y que al adelgazar se puede normalizar el perfil glucémico. En estos estadios iniciales también hay que acostumbrar al paciente al ejercicio físico moderado sin riesgo y, a ser posible, diario. Caminar de 45 a 60 min al día, 3-5 días a la semana, es el ejercicio físico ideal en la mayoría de los diabéticos<sup>2</sup>, mejorando así el metabolismo de los hidratos de carbono, el riesgo cardiovascular y el bienestar físico y psicológico.

Si con estas medidas no se consigue un control adecuado, se debe prescribir un hipoglucemiante oral (HO). Cuando el paciente presenta exceso de peso, el HO de elección será la metformina, ya que mejora la sensibilidad a la insulina, preferentemente a nivel hepático y tiene una cierta acción anorexígena, sin favorecer el aumento de peso. Si no es suficiente, se puede añadir un HO insulinosecretor o un inhibidor de la alfa-glucosidasa.

Cuando fracasa el tratamiento dietético en el paciente con peso normal, se instaura el tratamiento con insulinosecretores a los que se pueden asociar los inhibidores de la alfa-glucosidasa.

Si también fracasa este tratamiento combinado de HO, se asociará la insulina. También se administrará esta sustancia, generalmente sola, cuando aparezca una enfermedad grave. En los casos de gestación, aunque hay algún estudio que constata lo contrario, está contraindicado el tratamiento con HO. Se considera el fracaso del tratamiento cuando aparecen varias glucemias  $\geq 300$  mg/dl a lo largo del día. A continuación se presenta el algoritmo del tratamiento de la DM tipo 2<sup>3</sup> modificado (fig. 1):

### Grupos terapéuticos actuales de HO:

– Su acción se basa en diferentes aspectos fisiopatológicos: inhiben la resistencia insulínica, estimulan la insulino secreción pancreática y compiten con la glucosa en su absorción en el intestino.

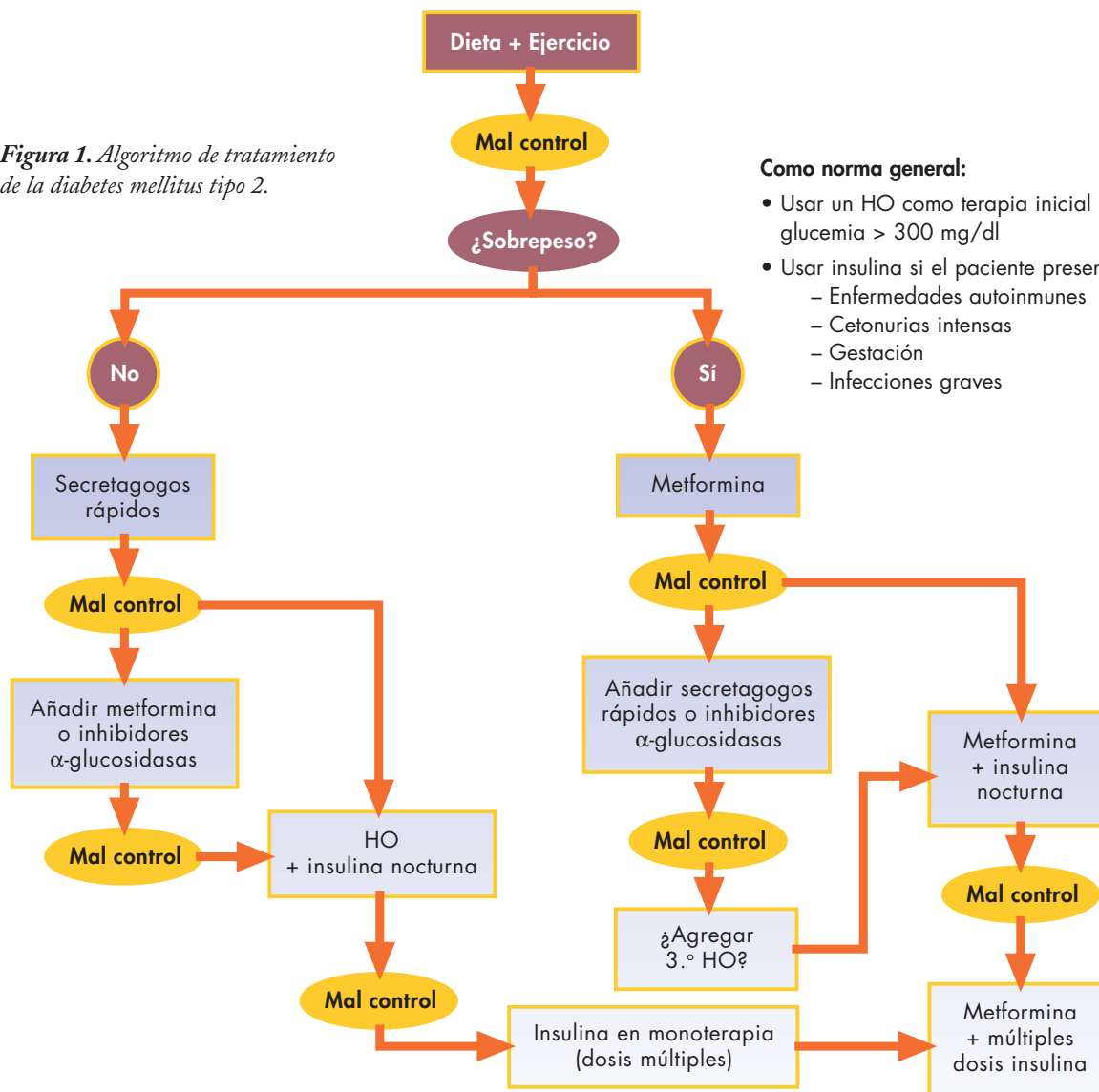
- Sobre la insulinoresistencia:
  - Hepática: **Biguanidas**: buformina, metformina.
  - Periférica: **Glitazonas**: rosiglitazona, pioglitazona.
- Sobre la secreción insulínica:
  - **Sulfonilureas**: glibenclamida, glicazida, glipentida, gliquidona, glipizida, glimepirida.
  - **Meglitinidas**: repaglinida, nateglinida.
- Sobre la absorción intestinal de glúcidos:
  - **Inhibidores de la alfa-glucosidasa**: acarbosa, miglitol.

A continuación, se analizarán cada uno de los principios activos por separado:

### Biguanidas

La metformina es la biguanida más recomendada porque la fenformina y la buformina tienen un mayor riesgo de acidosis láctica. Tienen un efecto antihiper glucemiante aumentando la sensibilidad de la insulina en el hepatocito, ya que disminuyen la glucogenólisis y la neoglucogénesis. Esta insulinoresistencia hepática se manifiesta por la elevación discordante de la glucemia basal con respecto al resto del día, por lo que su tratamiento de elección será la metformina. Otros efectos secundarios son: aumento de la sensibilidad de la insulina en el músculo, reducción de los triglicéridos y cLDL, así como de la tensión arterial. No produce hipoglucemias y disminuye las complicaciones macrovasculares a largo plazo<sup>4</sup>. La dosis diaria puede oscilar entre 850 y 2.550 mg, siempre con alimento para evitar las alteraciones intestinales. Su efecto secundario más peligroso es la acidosis láctica, que puede aparecer cuando se administra en pacientes con enfermedad respiratoria, cirrosis y alcoholismo. Está contraindicado su administración en caso de cirugía mayor y en exploraciones con contrastes yodados porque pueden desencadenar una insuficiencia renal aguda.

Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.



**Como norma general:**

- Usar un HO como terapia inicial si glucemia > 300 mg/dl
- Usar insulina si el paciente presenta:
  - Enfermedades autoinmunes
  - Cetonurias intensas
  - Gestación
  - Infecciones graves

**Glitazonas o tiazolidionas**

Constituyen un nuevo grupo de HO entre los que se encuentran la rosiglitazona, ya disponible en España, y la tioglitazona que tiene muy próxima su aparición. Actúan estimulando el receptor PPAR-γ reduciendo así la resistencia a la insulina, principalmente en el tejido muscular y graso, y secundariamente en el hígado. Sus dosis oscilan entre 4 y 8 mg/día para la primera o 15 y 45 mg/día para la segunda, y se aconseja su uso asociado a metformina o a sulfonilureas cuando éstas no son capaces por sí mismas de controlar la hiperglucemia. No producen hipoglucemias directas y secundariamente reducen los niveles de triglicéridos y ácidos grasos libres. Pueden facilitar el incremento de peso durante su administración, hay que vigilar la función hepática y pueden producir retención hídrica. Interaccionan con los anovulatorios y, como las biguanidas, están contraindicadas en la gestación y en la lactancia, así como en la insuficiencia hepática y cardíaca.

**Sulfonilureas**

Derivadas de las sulfamidas, son las más antiguas. Tienen un efecto hipoglucemiante agudo por estímulo de la secreción de insulina en la célula pancreática beta en su fase de almacenamiento (acción glucosa-potenciadora). Por ello, su acción es proporcional a la reserva insulinogénica del paciente y su eficacia variará según la duración de la DM, la glucosa basal, el tratamiento previo con insulina, la edad y el peso. Su efecto adverso más importante por su recurrencia (2-4%) es la hipoglucemia, que es más potente y frecuente en las sulfonilureas de vida media larga. No hay que olvidar este punto porque en estos pacientes la contrarregulación hipoglucémica está alterada, lo que hará pasar desapercibida su aparición y secundariamente se alterarán las hormonas contrarreguladoras<sup>5</sup>. Otros efectos secundarios menos frecuentes son: alteraciones hematológicas (anemia, agranulocitosis, trombocitopenia y aplasia medular), digestivas (náuseas y vómitos), dermatológicas (púrpura y prurito) y alteraciones renales

**Tabla 1.** Sulfonilureas más utilizadas en la actualidad

Compuesto	Nombre comercial	Presentación mg/comp	Dosis inicial (mg/día)	Máximo (mg/día)	Duración (horas)
Glibenclamida	Daonil	5	2,5-5	15	10-16
	Euglucon-5				
	Norglicen-5				
	Glucolon				
Glicazida	Diamicron	80	80	320	12
Glipizida	Minodiab	5	2,5-5	20	3-6
	Glibenese				
Gliquidona	Glurenor	30	15-30	120	4
Glipentida	Staticum	5	2,5-5	20	4
Glimepirida	Amaryl	1	1	8	24
		2			
		4			
	Roname	1			
		2			

Todas las sulfonilureas se metabolizan en el hígado y sus metabolitos, más o menos activos, son eliminados por vía renal, salvo en el caso de la gliquidona, que se eliminan preferentemente por vía biliar, por lo que esta última puede utilizarse en insuficiencia renal leve-moderada.

y tiroideas. Los alimentos interfieren su absorción (excepto la glimepirida) por lo que se administrarán al menos 30 min antes de la ingesta.

En la tabla 1 se muestran sus principales características, destacando aquellas de uso más común en la actualidad<sup>6</sup>. Sus contraindicaciones más importantes son: alergia a sulfamidas, DM tipo 1, insuficiencia hepática y renal graves, el embarazo y la lactancia.

### Meglitinidas

La nateglinida, derivada de la D-fenilalanina, aún no se encuentra en España, por lo que sólo hablaremos de la repaglinida, derivada del ácido benzoico, de reciente aparición. Este fármaco es un insulinosecretor que requiere la presencia de glucosa para su acción. Si se administra en el período posprandial, su acción se inicia rápidamente (30 min) siendo de corta duración (4 h). A diferencia de las sulfonilureas, que tienen un poder hipoglucemiante similar, la repaglinida tiene menor riesgo de hipoglucemias tardías por lo que hoy día se considera el tratamiento de elección en las hiperglucemias posprandiales<sup>7</sup>. Su dosis oscila entre 0,5 y 2 mg 3 veces al día. Pueden potenciar su acción hipoglucemiante los IMAO, los bloqueadores beta, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los salicilatos, el alcohol y los anabolizantes, e inhibirla los anovulatorios, las tiazidas, los corticoides y las hormonas tiroideas. Estos HO están contraindicados en la DM tipo 1, en el embarazo y la lactancia, así como en la insuficiencia hepática y renal graves.

### Inhibidores de la $\alpha$ -glucosidasa

Son la acarbosa y el miglitol. Actúan inhibiendo de forma competitiva y reversible a las  $\alpha$ -glucosidasas intestinales, retrasando la absorción de hidratos de carbono complejos (que se desdoblarían en monosacáridos) y reduciendo los picos glucémicos posprandiales. Producen un pequeño descenso de los triglicéridos y no provocan ni hipoglucemia ni aumento de peso. Por ser pequeño su efecto, se utilizan en los estadios iniciales de la DM tipo 2 en los que sólo suele haber elevación de la glucemia posprandial o asociados a otros HO o a la insulina. Su dosis es progresiva desde los 25 a los 300 mg/día, tomándolos antes de las comidas sin masticar. Sus principales efectos secundarios son digestivos (flatulencia, diarrea, etc.) y se dan con frecuencia, dependientes de la dosis y proporcionales a la ingesta de hidratos de carbono. Pueden elevar las transaminasas. Las contraindicaciones más importantes para su uso son las enfermedades digestivas y luego la gestación y la lactancia, así como la cirrosis y la insuficiencia renal grave.

### Tratamiento combinado

Cuando fracasan los tratamientos con HO en monoterapia se indica el tratamiento combinado, cuyas asociaciones más frecuentes son las siguientes:

- Sulfonilureas con metformina.
- Repaglinida con metformina.
- Sulfonilureas con inhibidores de las  $\alpha$ -glucosidasas.
- Metformina con inhibidores de las  $\alpha$ -glucosidasas.
- Sulfonilureas con glitazonas.
- Metformina con glitazonas.

### Tratamiento con insulina

Finalmente, cuando no se consigue un buen control glucémico con estos tratamientos, se procede a la terapia con insulina, sola o asociada a HO. En este último caso, las asociaciones más utilizadas son:

- Insulina más metformina, muy indicada en obesos porque produce disminución de la dosis de insulina exógena necesaria y de la ingesta calórica, evitando el incremento ponderal.
- Insulina más inhibidores de las  $\alpha$ -glucosidasas en aquellos casos en los que no se logra controlar la hiperglucemia posprandial, consiguiendo así menos requerimientos insulínicos.
- Insulina con sulfonilureas, indicada en los pacientes con buena reserva insulínica, consiguiendo la utilización de menores dosis de insulina. Esta asociación no ha demostrado un mejor control glucémico, pero sí atenúa la ganancia de peso en comparación con el uso de insulina en monoterapia<sup>8</sup>.
- Hay poca experiencia en el uso combinado de insulina con glitazonas, pero parece que no aporta grandes beneficios, e incluso facilita la ganancia de peso.
- Se aconseja el uso de insulina de acción intermedia o lenta, en administración nocturna, evitando así el aumento de peso y obteniendo un mejor control glucémico<sup>9</sup>.

## Conclusiones

- En el tratamiento de la DM tipo 2 es esencial mantener la vigilancia de la dieta y del régimen de vida.
- Si tras 3 meses en tratamiento dietético no se ha conseguido un buen control glucémico, se añadirá un HO en monoterapia.
- Si fracasa la monoterapia a dosis máximas, se utilizará una asociación de dos o incluso 3 HO que se complementen.
- Si la asociación de HO no logra un adecuado control glucémico, se procederá al tratamiento con insulina en monoterapia o asociada a un HO.
- El control glucémico intensivo retrasa la aparición o progresión de las complicaciones vasculares características de esta enfermedad metabólica.

## Bibliografía



1. Ministerio de Sanidad y Consumo de Madrid, editores. Consenso para la atención a las personas con diabetes en España. Madrid, 1995; p. 23.
2. Gedaps. Guía para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en atención primaria. 3.ª ed. Madrid: Harcourt editores, 2000; p. 8-9.
3. Goday A, Franch J. Criterios y pautas de terapia combinada en la diabetes tipo 2. Documento de consenso de la Sociedad Española de Diabetes y de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Endocrinología 2001;48;3:82-97.
4. De Luis DA, Cuéllar L, Terroba C, Aller R, Bellido D, Piedrola G, et al. Effect of Metformin on cardiovascular risk factors in obese type 2 diabetic patients. Endocrinología 2001;48;4:110-3.
5. Spyer G, Hattersley AT, Mac Donald IA, Amiel S, Macleod K. Contrarregulación hipoglucémica a concentraciones hemáticas de glucosa normales en pacientes con diabetes tipo 2 bien controlada. Lancet (Ed. Español) 2001;2:70-4.
6. Fernández I. Actualización en antidiabéticos orales. Inf. Ter. Sist-Nac. Salud 2001;25:33-45.
7. Raskin P, Rendell M, Riddle M, Dole JF, Freed M, Rosenstock J. A randomized trial of Rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 Diabetes. Diabetes Care 2001;24:1224-32.
8. UKPDS Group. Glycemia control with diet, Sulfonilurea, Metformin or Insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirements for multiple therapies. UKPDS 49. JAMA 1999;281:2005-12.
9. Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, Tolukas T, Vanamo R, Heikkilä M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1999;130:389-96.