

HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE
Dr. ANTONIO LUACES IRAOLA

Hipoglicemiantes y normoglicemiantes en la terapéutica actual de la diabetes mellitus.
Hypoglycemic and normoglycemic agents in the present treatment of diabetes mellitus.

Hector Muara Alvarez(1), Hector Barroso Reina(2), Eleodoro Martínez Pérez(2)

RESUMEN

La Diabetes Mellitus es una de las enfermedades crónicas no transmisibles de mas alta prevalencia mundial. Su manejo terapéutico es vital para los pacientes. Revisamos la literatura médica de los últimos años con relación al uso de hipoglicemiantes y normoglicemiantes de la Diabetes tipo II y exponemos los resultados más importantes.

Palabras clave: DIABETES MELLITUS/quimioterapia

1. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Especialista de Segundo Grado en Medicina Intensiva y Emergencia.
2. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna.

INTRODUCCIÓN

La diabetes responde al prototipo de enfermedad crónica de alta prevalencia que precisa cuidados sanitarios continuados durante toda la vida de la persona y en la que es fundamental el aspecto educativo para modificar hábitos y adquirir la capacidad de auto cuidado. En este sentido, se debe hacer hincapié en la necesidad de establecer planes para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad y en particular, de sus complicaciones: ceguera, fallo renal, amputaciones, enfermedad coronaria y problemas del embarazo. (1)

La Diabetes Mellitus se considera actualmente como uno de los principales problemas de salud a nivel mundial y la repercusión socioeconómica de esta enfermedad en cualquier país es muy importante.(2) Se estima que afecta ente 60 y 100 000 000 de personas en el mundo y es la tercera causa de muerte, después del cáncer y del infarto del miocardio.(3) Es una de las que mas caras resultan a la sociedad por la mortalidad temprana, invalidez laboral y costos generados por sus complicaciones y tratamiento.(4) Las hospitalizaciones por motivos urgentes son 4 veces mayor en diabéticos que en la población general, aunque podrían evitarse muchos ingresos con una educación adecuada.(4)

En 1993, mas de 13 000 000 de personas en EUA eran diabéticos, para el 5.2% de su población y el 6.6% de su población entre 20 y 74 años. (5)

El mayor conocimiento de la naturaleza progresiva de la Diabetes tipo II ha llevado a que se haga hincapié en la prevención y en nuevos enfoques que enfatizan un tratamiento mas precoz y un control mas enérgico de la hiperglicemia. Este trabajo tiene como objetivo realizar una actualización para centrar e iniciar un tratamiento precoz de la Diabetes tipo II antes del fracaso de las células beta, ya que este enfoque puede modificar la historia natural de la enfermedad.

DESARROLLO

¿Cuándo se deben utilizar los hipoglicemiantes orales (HGO)?

- Cuando falla el tratamiento dietético.
- Cuando existan manifestaciones clínicas de descontrol agudo o crónico que comprometa el estado del paciente.
- Cuando es necesario utilizar de forma transitoria medicamentos en el curso de infecciones, cirugía, etc.
- Pacientes obesos mayores del 30%.
- Obesos con pérdida brusca de peso y niveles de glicemia moderadamente elevados.

¿Cuáles son los principales HGO-normoglicemiantes orales de que disponemos en la actualidad?

- Sulfonilureas.
- Biguanidas.
- Inhibidores de la alfa glucosidasa(Desocigenicinas, Acarbosa)
- Tiazolidinedionas.

I- Sulfonilureas.

Mecanismo de acción:

Acción pancreática:

Mejoran la insulino-secreción.

acción betacitotrópica.

Reducen la secreción de glucógeno.

acción extrapancreática:

Mejoran la sensibilidad a la insulina.

Aumentan la afinidad de los receptores insulínicos.

Mejoran la acción posreceptor.

Reducen la hiperglicemia.

Disminuyen la concentración de ácidos grasos libres.

Reducen la extracción hepática de insulina.

Indicaciones:

1. DM del adulto tipo II sin tendencia a la cetosis, estable.
2. Inicio después de los 35 años.
3. Evolución de menos de 10 años.
4. Cuando la dieta no es suficiente para lograr por si sola un buen control.
5. -Pacientes con Tolerancia a la Glucosa Alterada(TGA). "discutido"
6. DM tipo II con insulinoresistencia o altas necesidades de insulina.
7. En el MODY (tipo II)
8. Asociación d DM y Diabetes Insípida.

Contraindicaciones:

1. Como único tratamiento en la DM tipo I o en la Diabetes secundaria o pancreática.
2. Situaciones agudas.
3. Durante el embarazo.
4. No deben ingerirse conjuntamente con:
 - Cumarínicos.
 - Fenilbutazona.
 - Inhibidores de la MAO.
 - Etionamida.

Formas de presentación.

1ª G. Tolbutamida Clorpropramida

V Media 6-12 h 24 h

Duración. 6-12 h 24-60 h

Dosis 250- 1500 mg 125-500 mg

2ª G. Glibenclamida Glifizida

V Media 3-5 h 1-5 h

Duración 24 h 12 h

Dosis 2,5- 30 mg 2.5-15 mg

3ª G. Gliquidona Glimepirina

V. Media 12-24 h 10 h

Duración 12-24 h 10-125 h

Dosis 15-120 mg 1-8 mg

II- Biguanidas.

Mecanismo de acción.

Normoglicemiante:

- Aumentan el número de receptores a nivel de la membrana celular de los tejidos sensibles a la insulina.
- Aumenta el transporte de glucosa en las células sensibles a la insulina.
- Aumenta la captación específica de glucosa en el tejido graso y muscular.
- Disminuye la producción hepática de glucosa.
- Disminuye la absorción gastrointestinal de glucosa.
- Potencian la acción de la insulina.
- Retardan la evacuación gástrica.
- Inhiben la gluconeogénesis hepática y muscular.

No normoglicemiante:

- Mejora la utilización de glucosa en tejido graso.
- Disminuye la síntesis de colesterol y ácidos grasos.
- Anorexígeno y disminuye el peso corporal.
- Disminuye la concentración de colesterol, VLDL, LDL.
- Inhibe la lipogénesis.
- Mejora variadas alteraciones hematológicas.
- acción antidiurética.

Indicaciones:

- Pacientes diabéticos tipo II obesos.
- Hiperlipidemia y/o hiperinsulinismo.
- Pacientes normopeso con índice abdominal aumentado.
- Terapias combinadas.
- Utilizar con cuidado en paciente seniles.(13,14.15)

Contraindicaciones:

- Como único tratamiento en el insulino dependiente.
- Gestantes.
- IRC.
- Insuficiencia hepática.
- Estudios contrastados.
- Cuadros agudos.
- Acidosis láctica.
- Produce malabsorción de Vitamina B-12 por lo que hay que acompañarlas de suplemento de estas.

Formas de presentación.

Fenformina

V Media: 2-3 h

Duración: 1-2 h

Dosis: 75-150 mg

Butformina

V Media: 2.2 h

Duración: 1-2.30 h

Dosis: 50-300 mg

Metformina

V Media: 2-8 h.

Duración. 1-2 h

Dosis: 850-1700 mg

III- Inhibidores de la alfa glucosidasa.

- Acarbosa.
- Desocigenicinas

A. Acarbosa.

Mecanismo de acción:

Actúa a nivel intestinal inhibiendo competitivamente la acción de la alfa glucosidasa (glucoamilasa disacaridasa) del borde en cepillo sobre la digestión de oligopolisacáridos. Además retarda la absorción de glucosa y fructosa disminuyendo la hiperglicemia posprandial.

Indicaciones:

- En los pacientes con DMID y DMNID.
- Cuando el paciente no mejora con la dieta y mantiene cifras elevadas de glicemia posprandial.
- En tratamientos combinados en presencia de hiperglicemia posprandial.
- Cuando existe hiperglicemia hiperinsulinemia e hipertriglicerinemias posprandial.

Contraindicaciones:

- Pacientes con síndrome de mala absorción.
- Hipoglicemias.

Efectos colaterales: Están vinculados fundamentalmente con la dosis y son flatulencia, meteorismo y malabsorción.

B.Desociogenicinas.

-Miglitol - Miglitate.

Mecanismo de acción:

Inhiben la absorción intestinal de glucosa pero no superan a la Acarbosa.

Formas de presentación:

Acarbosa

V Media: 4-6 h

Duración: 8 h

Dosis: 150-300mg

Miglitol.

V Media: 2-3 h

Duración: 6 h

Dosis: 150-250 mg

Miglitate:

V Media: 2-3 h

Duración: 6 h

Dosis: 50-150 mg

IV-Tiazolidindionas.

Mecanismo de acción:

Mejoran la acción de la insulina mediante la regulación de la expresión de genes por interacción con una familia de receptores nucleares que son factores de transcripción de plásmidos, actuando en hígado, músculo y tejido adiposo.

Indicaciones:

- Pacientes con DMID y DMNID.
- Pacientes con hiperglicemia, hipertrigliceridemia y hiperinsulinismo.
- Pacientes obesos (insulino resistencia con o sin HT).
- Pacientes con TGA.

Preparados del grupo:

1. Troglitazone
2. Piogletazone
3. Rosegletazone
4. Cigletazone
5. Eugletazone
6. Dalgletazone

Parecidos estructuralmente a la vitamina E, con efecto antioxidante, actúan sobre la oxidación de las LDL, aumentando la LDL I y II y disminuyendo la LDL III, la cual tiene efecto aterogénico.

Disminuyen las concentraciones de TNF. Además disminuyen la insulinoresistencia y los ácidos grasos libres. Aumentan la HDL en un 20%. Por último mejoran la Hb Glicosidada.(8, 16)

Efectos colaterales:

- Mueven las transaminasas.
- No deben ser utilizadas en pacientes con enfermedades hepáticas (perfil hepático cada 3 meses)
- Necrosis hepática.

INSULINOTERAPIA EN LA DIABETES MELLITUS.

La insulina se libera por el páncreas de dos formas, una fase de liberación aguda (depende del eje gastroentérico insular), activado cada vez que comemos y un tenor mínimo de insulina basal.

Los pacientes con DMNID pierden lo primero y es brusca la hipoglicemia postprandial.

Tratamiento recomendado en la Diabetes Mellitas NID según niveles glicéricos.

licemia. Terapia recomendada.

<7.8 mmol/ L Dieta, HGO.

7.8-11.1 mmol/L Dieta, HGO,

Insulina

intermedia. (dosis

única)

11.1-15 mmol/L Insulina intermedia.

(una o dos dosis)

15 mmol/L Insulina. (dos o

Múltiples dosis)

Criterios para iniciar el tratamiento con insulina en la DMNID.

- Pacientes bajo peso.
- Glicemia inicial mayor de 15 mmol/L
- Fallo primario a las Sulfonilureas.
- Fallo secundario a las Sulfonilureas. (5-10% mantienen control solo un año)
- Enfermedades hepáticas o renales importantes que contraindiquen las Sulfonilureas.

Dosis habituales: 0.5-1.2 UI/Kg / día.

Si el uso diario de insulina fuera menor de 0.3 UI/Kg / día se puede cambiar a terapia oral. Generalmente con menos de 20 UI/ día se pueden controlar con dieta e HGO:

Como terapia combinada la dosis de insulina es 0.1- 0.5 UI/Kg/ día, como promedio 0.3 UI/Kg/ día

Propuestas de terapia combinada:

Metformina + Insulina.

Metformina + Sulfonilurea +
Insulina.

Factores que afectan la absorción subcutánea de insulina.

Factores. Influencia.

Lipohipertrofia Más lenta

Área anatómica. Máximo en

el abdomen,

mínimo en e

muslo.

Ejercicios. Aumentan.

Temperatura

elevada. Aumentan.

Dosis administrada. Mayor volumen,

menor

absorción.

Beneficios teóricos de la estrategia de insulina nocturna en la DMNID:

53. Curva de acción insulínica coincidente con la curva de requerimientos de insulina basal.

54. Suprime la salida de glucosa hepática nocturna.

55. Suprime la lipólisis en el adiposito y el transporte de ác. Grasos libres al hígado.

56. Suprime el llamado fenómeno del Alba.

57. Disminuye potencialmente el efecto adverso de la hipoglicemia cuando se compara con inyecciones de insulina diurna.

58. Buena aceptabilidad en el diabético en edad laboral.

Metas en el control metabólico en la DMNID.

Bioquímica. Control metabólico.

Bueno Aceptable Pobre

Glicemia

en ayunas $4.4-6.1 \leq 7.8 > 7.8$

Glicemia

posprandial $4.4- 8.0 \leq 10 > 10$

Hb A1 (%) $< 8.0 \leq 9.5 > 9.5$

Hb A/C $<6.5 \leq 7.5 > 7.5$

Glucosuria $0 \leq 0.5 > 0.5$

Colesterol $< 5.2 < 6.5 \geq 6.5$

HDL $\geq 1.1 \geq 0.9 < 0.9$

Triglicéridos: $<1.7 \leq 2.2 > 2.2$

ABSTRACT

Diabetes mellitus is one of non communicable chronic illnesses of higher world prevalence. Its therapeutic management is vital for the patients. The medical literature was reviewed in relation to the use of hypoglycemic and normoglycemic agents in diabetes type II and the more important results are presented.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Epidemiología y factores de riesgos para la diabetes mellitus no insulino dependiente. En: Laboratorios Servier. Diabetographia. Courbevoie: Servier; 1998.
2. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico. La Habana: MINSAP; 2000.
3. Roger Hu, Foster DW. Diabetes mellitus. En: Foster W, Larsin K. Williams, editores. Textbook of Endocrinology. 9 ed. Philadelphia: Saunders; 1998. p.1000-8.
4. Manual de la Clínica Mayo. 7 ed. Madrid: Harcourt Brace; 1997.
5. Bray GA. Obesidad. En: Organización Panamericana de la Salud. Instituto Internacional de Ciencias de la Vida. Conocimientos actuales sobre nutrición. Washington: OPS/ILSI;1997. p.27-33.
6. Najemnik C, Sinzinger H, Krita H. Endothelial dysfunction, Atherosclerosis and Diabetes. Acta Med Austriaca 1999;26:148-53.
7. Pogatsa G. From type 2 diabetes to metabolic X syndrome. Ory Hetil. 1999; 140(12):635-40.
8. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willet WC. Dietlifestyle and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. N Engl J Med 2001; 345(11):790-7.
9. Wajchemberg BL, Ursich MJ, Silva ME, Rocha DM, Santomauro AT, Santos RF. Historia natural de la diabetes tipo II. En: Intolerancia a la glucosa alterada y diabetes: ¿existe una continuidad metabólica y degenerativa? XIV Congreso Panamericano de Endocrinología (COPEN); Cancún: Servier; 1997.
10. American Diabetes Association. Diabetes Care.2000; 23(suppl 1):S20-S23.
11. Weyer C. Diabetes Mellitus. J Clin Invest 1999; 104:787-794.
12. Feinglos MN, Bethel A. Tratamiento de la diabetes sacarina tipo 2. Clin Med North Am 1998;42(4):709-13.
13. Garber AJ. Vasculopatía y lípidos en la diabetes. Clin Med Norteam 1998; 42(4):863-71.
14. Pados G. Monounsaturated fatty acids versus carbohydrates in hypocaloric diets of NIDDM patients. Obes MetabolWeight Contr 1997; 6(1):12-3.
15. Jerardi RP, Shuman CR. Control de las enfermedades vasculares en pacientes con diabetes sacarina. Clin Quirúrg de Norteam 1998;3:366-8.
16. Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven GH. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(8):3574-8.
17. Foster DW. Diabetes mellitus. En: Harrison. Principios de Medicina Interna. 13 ed. Washington : Interamericana Mc Graw-Hill; 1994. p.2288-9.
18. Ronald B, Goldberg MD. Prevención de la diabetes tipo 2. Clin Med Norteam 1998; 42(4):751-7.
19. Hanson JE, Stampfer HJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willet WC. Dietlifestyle and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. N Engl J Med 2001; 345(11):790-7.