



Introducción

La Diabetes es una enfermedad metabólica crónica, caracterizada por hiperglucemia crónica con alteraciones del metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas, resultante de la interacción entre un déficit de secreción de insulina y una resistencia de los tejidos periféricos a su acción. Su curso es progresivo y se acompaña de lesiones microvasculares (retina, riñón, nervios) y macrovasculares (cerebro, corazón, miembros inferiores) cuando no se trata adecuadamente la hiperglucemia y los factores de riesgo cardiovascular asociados.

La clasificación de la diabetes se basa actualmente en su etiopatogenia, siendo la diabetes tipo 2 (antes denominada no insulino dependiente) su forma más frecuente (90% a 95% de los casos de diabetes). En los países industrializados, la diabetes tipo 2 constituye uno de los principales problemas de salud (el cuarto por el volumen de recursos humanos que consume), con una clara tendencia al incremento de su prevalencia. En Argentina, se estimaron 1.426.000 pacientes diabéticos en 2000 y se prevé que este número llegará a 2.457.000 sujetos en 2030. Este aumento es multifactorial: progresivo envejecimiento de la población e incremento de sus factores de riesgo (obesidad, sedentarismo y dietas inapropiadas).

Pero, con todo, la importancia de la diabetes como problema de salud se determina por el desarrollo y progresión de complicaciones (microvasculares y macrovasculares) de índole crónica, que afectan la calidad de vida del diabético, provocan una elevada tasa de invalidez prematura y muerte, y cuyo costo sanitario es 3 veces superior al del tratamiento y control de las alteraciones metabólicas:

- 15% de los infartos agudos de miocardio.
- 48% de las amputaciones no traumáticas de miembros inferiores.
- 13% de los pacientes en hemodiálisis.
- Primera causa de ceguera no traumática en adultos.

Esto se agrava dado que entre un 30% y un 50% de los enfermos desconocen su afección, sea por falta de síntomas o porque los síntomas no han sido reconocidos como tales. Esta circunstancia hace que muchos de ellos, cuando por fin se realiza el diagnóstico correcto, son ya portadores de una complicación tardía que ensombrece el pronóstico.

La relación entre aparición y gravedad de las **complicaciones** y el **control glucémico** ha quedado confirmada por los resultados del UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), en el que se observó que los diabéticos tipo 2 bien controlados (hemoglobina glucosilada [HbA1c] $\leq 7.0\%$) presentan una reducción del 25% en las complicaciones microvasculares y de un 16% en el infarto de miocardio.

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	22/08	06/09

De este estudio surgió además la importancia de la hipertensión sobre el desarrollo de las complicaciones. Se constató que el control más estricto de la presión arterial produjo una reducción del 32% de la mortalidad relacionada con la diabetes, así como disminución del 44% en la tasa de accidente cerebrovascular (ACV), del 37% en el índice de complicaciones microvasculares y del 21% en la tasa de infarto de miocardio.

Otro aporte del UKPDS de gran relevancia médica fue la constatación de que cualquier descenso notable de la HbA1c (mayor o igual a 1 punto) conduce a una clara disminución de cualquiera de las complicaciones.

Conclusiones del Estudio UKPDS

- El control intensivo de la glucemia en pacientes con diabetes tipo 2 reduce sustancialmente la frecuencia de los criterios de valoración (*endpoints* o “puntos finales”) microvasculares.
- La diabetes es una enfermedad progresiva; la mayoría de los pacientes necesitarán combinación de drogas.
- Todo tipo de tratamiento intensivo incrementa el riesgo de hipoglucemia

Objetivos del Tratamiento de la Diabetes

- Mejorar el pronóstico de la diabetes tipo 2 y reducir su elevada morbimortalidad por medio de una acción integrada sobre todo los factores de riesgo (hipertensión, hiperglucemia, tabaco y dislipidemia).
- Lograr la participación activa y responsable del paciente ante su propio cuidado, para lo cual se deberá poner énfasis en la educación diabetológica con la finalidad de proporcionar la información y la motivación necesarias para que el enfermo se involucre en el control de la diabetes.

Criterios Diagnósticos de Diabetes

1. Síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia, pérdida de peso) y una glucemia plasmática al azar a cualquier hora del día > 200 mg/dl.
2. Dos determinaciones de glucemia basal en plasma venoso > 126 mg/dl en ausencia de ingesta calórica en las 8 h previas.
3. Dos determinaciones de glucemia en plasma venoso > 200 mg/dl a las 2 h de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) con 75 g de glucosa en 375 ml de agua.
4. HbA1c \geq 6.5% (criterio de la ADA, **no validado en nuestro medio**)

En las 3 últimas opciones es necesario confirmar el diagnóstico con una nueva determinación de glucemia en ayunas, PTOG o HbA1c. Para realizar la confirmación es preferible repetir la misma prueba que se utilizó en la primera ocasión. La glucemia se

determinará en plasma venoso por métodos enzimáticos y la HbA1c siguiendo un método trazable al de la *International Federation of Clinical Chemistry* (ADA, 2011; Alberti KG, 1998; International Expert Commeette, 2009; Jeppsson JO, 2002). No se podrá utilizar la HbA1c como prueba diagnóstica en pacientes con anemia o hemoglobinopatía (Ziemer DC, 2010; CowieCC, 2010).

Glucemia Basal Alterada e Intolerancia a la Glucosa

Cuando la glucemia de un paciente se encuentra elevada, pero no alcanzan la cifra diagnóstica de diabetes, se clasifica como:

1. Glucemia basal alterada (GBA): paciente con glucemia en ayunas entre 100 y 125 mg/dl, según la Asociación Americana de Diabetes (ADA, 2009); y entre 110 y 125 mg/dl para la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Alberti KG, 1998).
2. Intolerancia a la glucosa (ITG): pacientes con niveles a las 2 horas de la PTOG entre 140 y 199 mg/dl (ADA, 2011; Alberti KG, 1998).
3. Riesgo elevado de desarrollar diabetes: pacientes con HbA1c entre 5.7 y 6.4% (ADA, 2011).

En los 3 casos es preciso confirmar el diagnóstico realizando una segunda determinación.

Clasificación Etiológica de la Diabetes

- Diabetes tipo 1 (DM1): las células beta se destruyen y generan deficiencia
 - Autoinmune,
 - Idiopática.
- Diabetes tipo 2 (DM2): déficit relativo de insulina con insulinoresistencia.
- Otros Tipos Específicos de diabetes
 - Defectos genéticos en la función de las células beta.
 - Defectos genéticos de la acción de la insulina.
 - Enfermedades del páncreas exocrino
 - Endocrinopatías
 - Diabetes inducida por drogas o agentes químicos.
 - Infecciones
 - Formas no comunes de diabetes inmunomediadas.
 - Otros síndromes genéticos ocasionalmente asociados con diabetes.
- Diabetes gestacional (DMG): alteración de la tolerancia a la glucosa de magnitud variable que comienza o se diagnóstica durante el embarazo.



Pruebas para la Diabetes en Pacientes Asintomáticos

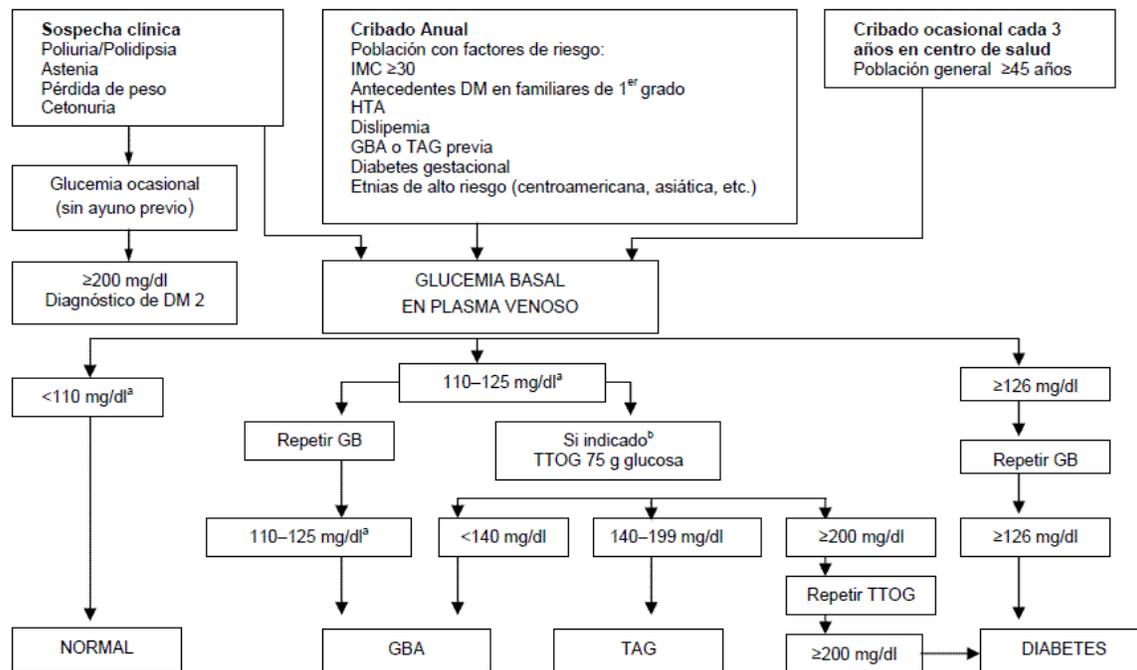
- En los adultos de cualquier edad con sobrepeso u obesidad (índice de masa corporal [IMC] $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) que tienen 1 ó más factores de riesgo adicionales para diabetes, se deben hacer análisis para detectar DM2.
- Evaluar el riesgo de diabetes futura en personas asintomáticas. Si las pruebas son normales, la prueba se repite por lo menos cada 3 años. (E)
- Para detectar la diabetes o evaluar el riesgo de diabetes futura son adecuadas la HbA1C, la glucemia en ayunas o PTOG. (B)
- En las personas con mayor riesgo de diabetes futura se deben identificar y, en su caso tratar, otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (B).

Prevención en Personas de Riesgo

La GBA, la ITG y la HbA1c entre 5.7% y 6.4% confieren riesgo elevado de DM2 y también se vinculan con mayor riesgo cardiovascular (DECODE, 2001; Zhang X, 2010; Selvin E, 2010). Se ha demostrado que modificaciones en el estilo de vida (dieta, ejercicio y control del peso) reducen este riesgo y también la proporción de pacientes que evolucionan con diabetes (Eriksson KF, 1991; Diabetes Prevention Program, 2002; Lindstrom J, 2006; Li G, 2008). Estos beneficios también se han demostrado con el uso de fármacos (metformina, acarbosa, orlistat), aunque en menor medida que con los cambios en el estilo de vida (*Diabetes Prevention Program*, 2002; Chiasson JL, 2002; Torgerson JS, 2004).

Por lo tanto el objetivo en estos pacientes es conseguir la pérdida ponderal (5% a 10% del peso corporal) y la realización de actividad física moderada (al menos 30 minutos al día). La metformina es el único fármaco recomendado en prevención, reservándose su uso para aquellos pacientes con GBA, ITG o HbA1c $\geq 5.7\%$ con un IMC $> 35 \text{ kg/m}^2$, menores de 60 años y que no han respondido a las medidas higiénico-dietéticas (ADA, 2011).

Algoritmo Diagnóstico de DM2



Algoritmo diagnóstico y cribado de la DM2 (fuente: guiasalud.es)

Diagnóstico de DM2: Valoración Inicial

- En pacientes adultos no obesos y diabetes de rápida progresión descartar DM1 o secundaria. La determinación de anticuerpos contra el ácido glutámico decarboxilasa (anti GAD) ha demostrado ser útil en el diagnóstico de la DM1 de inicio lento en el adulto (tipo LADA).
- Preguntar por antecedentes familiares de diabetes y enfermedad cardiovascular precoz.
- Determinar presencia de otros factores de riesgo, especialmente los cardiovasculares: tabaquismo, hipertensión, obesidad y dislipidemia.
- Valorar el grado evolutivo de la diabetes: presencia de complicaciones crónicas.
- Interrogar acerca del uso de medicamentos, sobre todo de aquellos que puedan influir sobre los niveles de glucemia.
- Conocimientos y valores del paciente acerca de la enfermedad y su tratamiento. Analizar su actividad física, dieta, y el entorno familiar y social para determinar las posibilidades de actuación.

- Examen de la función tiroidea mediante palpación y determinación de tirotrófina (TSH) en mujeres mayores de 50 años y/o en presencia de dislipidemia.
- Examen de la boca y de la piel.

Tratamiento de la DM2

Objetivos

- lograr la desaparición de los síntomas
- modificar hábitos perjudiciales
- normalizar el peso corporal
- prevenir complicaciones agudas y crónicas
- reducir la mortalidad y mejorar la calidad de vida
- tratar las enfermedades asociadas (hipertensión, dislipidemias, obesidad, etc.)

Tabla 1. Objetivos de Tratamiento de Acuerdo con Guías de Manejo de Diabetes

	HbA1c (%)	GPP mg/dl)	GPA (mg/dl)
Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos	≤ 6,5	< 140	< 110
Asociación Americana de Diabetes	< 7.0	< 180	70-130
Asociación Canadiense de Diabetes	<7.0	90-180	70-130
Federación Internacional de Diabetes	≤ 6,5	< 140	< 100

Bases del Tratamiento

Dado que la DM2 es una enfermedad crónica y progresiva, será preciso modificar el tratamiento de los pacientes a lo largo de su evolución de una manera escalonada. Si los objetivos glucémicos individualizados no se alcanzan en 2 a 4 meses, se debe intensificar la intervención para maximizar sus beneficios y avanzar al siguiente nivel de terapia.

Dieta

- Cantidad de calorías adecuada a la actividad física, edad, sexo y situación ponderal.
- Composición adaptada según presencia de factores de riesgo (hipertensión, dislipidemia) o complicaciones macrovasculares y microvasculares. En general se recomienda que entre un 45% y 65% del total de calorías de la dieta sean hidratos de carbono, un 10% a 35% sean proteínas y un 20% a 35% sean grasas (evitar ácidos grasos *trans* y reducir los saturados a menos de 7%). En pacientes que reciben insulina rápida con las comidas, es conveniente ajustar la dosis en función de las raciones de hidratos de carbono consumidas, por lo que los pacientes deben aprender a cuantificarlas (ADA, 2011).

- Es recomendable el consumo de cereales integrales y alimentos ricos en fibra vegetal. Se puede permitir consumos moderados de alcohol con las comidas (hasta 2 unidades al día).

Actividad física:

- Valorar la que realiza habitualmente para adaptar las recomendaciones a las posibilidades y preferencias individuales
- Considerar los riesgos que puede suponer sobre las complicaciones (cardiopatía isquémica, neuropatía, retinopatía, hipoglucemia, etc.)
- Se recomienda realizar ejercicio aeróbico de intensidad moderada (50% a 70% de la frecuencia cardíaca máxima [220 - edad en años]), dependiendo de la situación basal de cada persona, durante al menos 30 minutos y como mínimo 5 días a la semana (ADA, 2011).

Fármacos

- Sulfonilureas
- Biguanidas
- Inhibidores de la alfa-glucosidasa
- Secretagogos no sulfonilureicos
- Tiazolidindionas
- Agonistas de las incretinas
- Insulina

Drogas Disponibles

Sulfonilureas

- Son drogas con buena evidencia de efectividad, siempre que el paciente tenga función suficiente de las células beta.
- La hipoglucemia es un problema importante, más frecuente en caso de pobre ingesta de alimentos o mayor actividad física. El gradiente de frecuencia es clorpropamida > glibenclamida > glipizida > gliclazida > glimepirida. En caso de menor tasa metabólica (daño renal, ancianos), se recomienda por ello evitar las 2 primeras.
- Como efectos adversos infrecuentes se mencionan: náuseas, vómitos, efecto disulfirámico (clorpropamida), cutáneos (*rash*, dermatitis, fotosensibilidad, púrpura, síndrome de Steven Johnson), hematológicos (agranulocitosis, trombocitopenia, anemia hemolítica) y hepáticos (ictericia colestática). Existe alergia por reacción cruzada con sulfamidas y furosemida (aproximadamente 1%).
- Están contraindicadas en embarazo, lactancia, insuficiencia renal (especialmente para clorpropamida y glibenclamida) o alergia previa a una sulfonamida.

	Fármaco	Dosis diaria	Vida $\frac{1}{2}$	Período de acción	Presentación
Sulfonilureas	Clorpropamida	250 a 500 mg/d	36 h	60 h	250 mg
	Glibenclamida	2.5 a 20 mg/d	10 h	16 a 24 h	5 mg
	Glipizida	2.5 a 20 mg/d	3 h	12 h	5 mg
	Gliclazida Gliclazida MR	80 a 240 mg/d 30 a 120 mg/d	8-10 h 20 h	12 h	80 mg 60 mg
	Glimepirida	1 a 8 mg/d	5 h	24 h	2 y 4 mg
Meglitinidas	Repaglinide	1.5 a 8 mg/d	1 h	3 a 4 h	0.5, 1 y 2 mg
Biguanidas	Metformina	500 a 3000 mg/d	3-6 h	6 a 12 h	500, 850, 1000 mg XR: 500, 750, 1000 mg
Tiazolidinedionas	Pioglitazone	15-45 mg/d	3-7 h	16-24 h	15-45 mg
Inhibidores de la alfa-glucosidasa	Acarbosa	50 a 300 mg/d	--	---	50, 100 mg

Meglitinidas

- Se unen a los receptores de las células beta en sitios distintos a los de las sulfonilureas; también se unen al receptor de sulfonilureas, con escasa afinidad
- Ocupan el receptor durante un periodo de tiempo muy corto
- Estimulan la secreción de la primera fase de la insulina (hormona preformada)
- Acción más rápida y corta que las sulfonilureas.
- Periodo refractario de las células beta corto.
- Reducen las excursiones glucémicas prandiales, así como las hipoglucemias y las hiperinsulinemias.
- Acción casi exclusiva sobre canales de K⁺-ATP pancreáticos.

Metformina

- Existe evidencia sólida de su efectividad en personas con sobrepeso, reduciendo además los triglicéridos y el fibrinógeno.
- Sin embargo, en cerca del 20% de los pacientes produce efectos colaterales a nivel gastrointestinal (anorexia, sabor metálico, náuseas, vómitos, diarrea). Por lo tanto, se recomienda empezar con una dosis baja, con lo cual puede mejorar la tolerancia. La complicación más grave es la acidosis láctica que puede ocurrir al utilizar dosis altas en enfermos que presentan enfermedades asociadas que favorecen la hipoxemia o ante fallo renal o hepático.
- Se consideran contraindicaciones el embarazo, la lactancia, la insuficiencia hepática, el alcoholismo, la insuficiencia renal, la úlcera gastroduodenal activa, la insuficiencia cardíaca, los estados hipoxémicos y los procedimientos quirúrgicos recientes. En experiencias recientes, su potencial uso durante la gestación ha motivado debate en madres con diabetes pregestacional o gestacional. Sin embargo, no es una indicación aprobada por los organismos de regulación o las principales guías de práctica clínica al momento de esta actualización.

Tiazolidinedionas (pioglitazona)

- Se une y activa receptores nucleares (PPAR) que regulan de forma específica la transcripción de genes. Estos receptores expresan proteínas determinadas que juegan un papel importante en la regulación del metabolismo de hidratos de carbono y lípidos. La expresión de estas proteínas mejora la acción de la insulina en las células, con refuerzo de la señal generada por el receptor de insulina.
- Requieren control bimestral de las transaminasas durante el primer año, debiendo suspenderse su uso si la TGP (ALT) aumenta hasta triplicarse o más, o bien si surge ictericia.
- Sus efectos adversos fundamentales son edemas, mareos, anemia (hemodilución), elevación de transaminasas y aumento ponderal. Están contraindicadas en embarazo, lactancia, antecedente de hepatopatía y en insuficiencia cardíaca (clase funcional 3 y 4).

Acarbosa

- Bloquea la digestión de almidón en sucrosa y maltosa en el intestino delgado por inhibición competitiva de la alfa-glucosidasa.
- Efectos adversos: meteorismo, flatulencia, diarrea, distensión abdominal.

Nuevas Drogas

Estas drogas aún no se encuentran incorporadas al vademécum de OSECAC.

Agonistas de las incretinas

- Las incretinas son hormonas producidas en intestino que se liberan con la ingesta de alimentos y actúan a nivel pancreático potenciando la liberación de insulina mediada por glucosa e inhibiendo la liberación de glucagón. La principal incretina es el péptido similar a glucagón tipo 1 (GLP-1), aunque también juega un papel el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP).
- Ambas moléculas tienen propiedades antiapoptóticas y regenerativas de las células beta, que hasta el momento se han demostrado sólo en modelos experimentales, pero podrían llegar a ser una ventaja predominante de los medicamentos que incrementan los niveles de las incretinas. El GLP-1 también retarda el vaciamiento gástrico. En personas con DM2, los niveles de GLP-1 están reducidos y los de GIP se mantienen en el rango normal, pero su acción sobre las células beta y alfa está disminuida.
- Las incretinas tienen una vida media muy corta, porque rápidamente son degradadas por la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP4). Existen al menos 2 formas de incrementar farmacológicamente el efecto de las incretinas:
 - a. **GLP-1 miméticos:** son sustancias similares al GLP-1, pero resistentes a la degradación de la DPP4. El exenatide es el primero que ha sido aprobado para su uso clínico por la FDA. Se administra por vía subcutánea (5 a 10 µg, 2 veces al día) y reduce la glucemia postprandial, pero también la glucemia basal. Por el momento está indicado en combinación con metformina, sulfonilureas o ambas, logrando una reducción adicional de casi un punto porcentual en la HbA1c y una disminución significativa del peso corporal (próxima a los 4 kg) al cabo de un año. Su principal efecto secundario es la náusea. El liraglutide es otro análogo de GLP-1 que se administra 1 vez al día, con efecto similar sobre el peso y el control glucémico.
 - b. **Inhibidores de la DPP4 (gliptinas):** gracias a este efecto inhibitorio prolongan la vida media de GLP-1 y GIP. La sitagliptina, la vildagliptina y la saxagliptina se administran por vía oral 1 ó 2 veces al día y pueden reducir la HbA1c hasta 2 puntos porcentuales, dependiendo del valor basal (a mayor HbA1c basal, mayor reducción). Su efecto sobre el peso corporal es neutro y prácticamente no parecen tener efectos secundarios. Como la respuesta de la insulina y el glucagón es autorregulada por el nivel de glucemia, las incretinas no producen hipoglucemia.

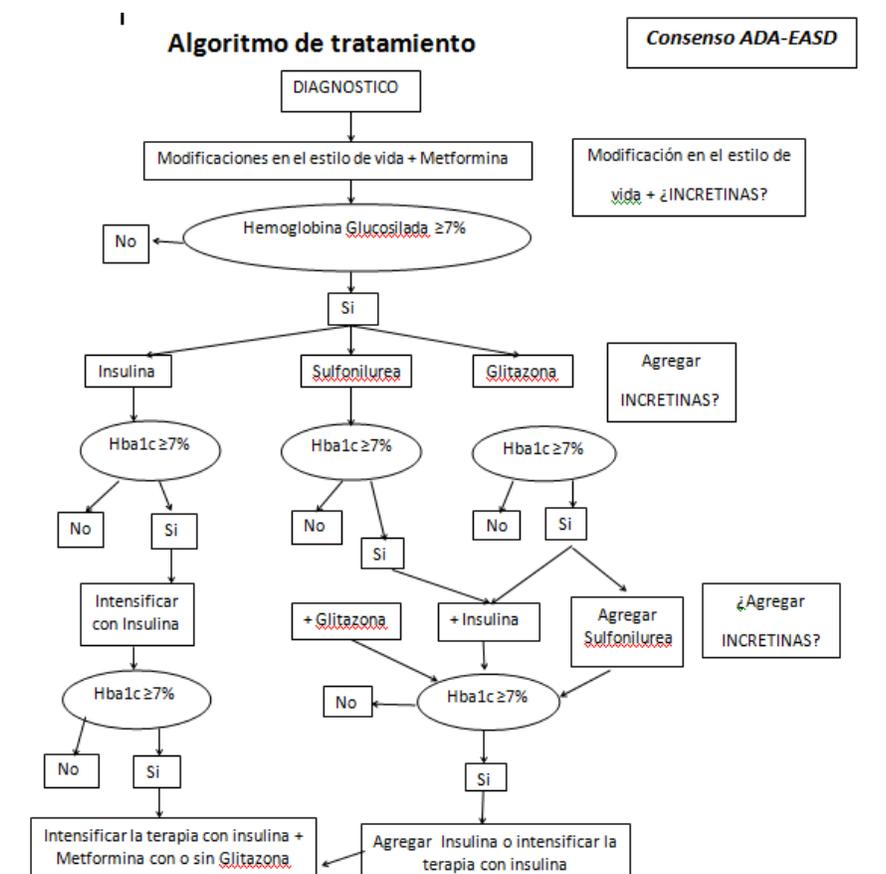
Indicaciones de Insulina en DM2

a) Transitorias

- Cirugía
- Traumatismos
- Infecciones
- Enfermedades del aparato digestivo
- Quemados graves
- Desnutrición – bajo peso
- Infarto de miocardio

b) Permanentes:

- Falla secundaria de hipoglucemiantes orales
- Insuficiencia cardíaca, hepática o renal



Objetivos de Control en la DM2 (ADA, 2011)	
Parámetro	Objetivo de control
HbA1c (%)	< 7
Glucemia basal y preprandrial *	70 a 130 mg/dl
Glucemia posprandial *	< 180 mg/dl
Colesterol total	<185 mg/dl
LDLc	<100 mg/dl
HDLc	> 40 mg/dl (varones) > 50 mg/dl (mujeres)
Triglicéridos	< 150 mg/dl
Presión arterial	< 140/80 mm Hg
Índice de masa corporal	< 25 kg/m²
Cintura (cm)	< 94 (varones); < 80 (mujeres)
Consumo de tabaco	No
(*) Glucemia capilar. La posprandial se determinará entre 60-120 minutos tras la ingesta	

Bibliografía

1. American Diabetes Association. "Standards of Medical Care in Diabetes 2012 " Diabetes Care. Volume 35, supplement 1, January 2012. Care.diabetesjournals.org
2. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a Who consultation. Diabet Med 1998;15:539-53. PubMed
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2011. Diabetes Care. 2011;34(suppl 1):S11-S6
4. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. Arch Intern Med 2001;161:397-405.
5. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. NEJM. 2002 Feb 7;346(6):393-403
6. Guía Nacional de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. Academia Nacional de Medicina. BS.As. Instituto de Investigación Epidemiológica 2008.