

# Diabetes mellitus

## Introducción

Síndrome metabólico caracterizado por hiperglucemia resultante de defectos en la secreción de insulina, resistencia periférica a la acción de la hormona o de ambas alteraciones.

Una vez iniciada la diabetes se altera el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas, y aumenta el riesgo de complicaciones por enfermedad vascular.

## La diabetes mellitus tipo 2

Es la forma más frecuente de la enfermedad (90-95% de los casos) y su prevalencia a nivel mundial muestra un crecimiento continuo. Aparece en el adulto de 40 años o más y en más de la mitad de los casos se relaciona con la obesidad.

Se caracteriza por tres alteraciones fisiológicas: trastorno de la secreción de insulina, resistencia periférica a la acción de la insulina y producción hepática excesiva de glucosa.

## Factores de riesgo

- Índice de masa corporal (IMC) mayor a 25 o al percentil 85
- Perímetro de la cintura > 80 cm en mujeres y > 90 cm en hombres. (Valores > 94 en hombres y > 90 en mujeres indican un exceso de grasa visceral).
- Antecedente familiar de diabetes en primero y segundo grado.
- Enfermedad isquémica coronaria o vascular de origen aterosclerótico.
- Hipertensión arterial.
- Triglicéridos  $\geq$  150 mg/dL.
- Colesterol HDL < 40 mg/dL.

- Obesidad
- Sedentarismo (< 150 minutos de actividad física/semana).
- Síndrome de ovario poliquístico.
- Acantosis nigricans.

## Diagnóstico

Síntomas de diabetes más una glucemia cualquier hora del día sin tiempo límite de la última comida ingerida, medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 200 mg/dL (11.1 mmol/l).

Los síntomas clásicos de diabetes incluyen aumento en polifagia, poliuria, polidipsia y pérdida inexplicable de peso.

Glucemia de ayuno medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 126 mg/dL (7 mmol/l).

Glucemia medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 200 mg/dL (11.1 mmol/l) dos horas después de una carga de 75 g de glucosa durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa.

Una A1c mayor o igual a 6.5%.

Para el diagnóstico en la persona asintomática es esencial tener al menos un resultado adicional de glucemia de ayuno y curva a la tolerancia

Evitar restricciones en la dieta durante los tres días precedentes (seguir su dieta habitual).

Evitar cambios en la actividad física habitual durante los tres días precedentes.

Durante la prueba el paciente debe mantenerse en reposo y no fumar.

## Prevención

Se recomienda que en individuos con disglucemia pero sin diabetes (glucemia de ayuno anormal y/o intolerancia a la glucosa) optar el tratamiento no farmacológico.

Individuos con riesgo de diabetes mellitus tipo 2 pero sin disglucemia, se les realice educación en relación con cambios terapéuticos para alcanzar metas sin fármacos.

## Desarrollo

### Tratamiento no farmacológico

#### Dieta adecuada

Las dietas bajas en hidratos de carbono, dietas con bajo índice glucémico, la dieta mediterránea y dietas con alto contenido en proteínas mejoran el control glucémico.

Los alimentos con alto contenido en fibra tienen un índice glucémico menor, se recomienda disminuir la ingesta calórica y aumentar la actividad física para promover la pérdida de peso, y monitorizar la ingesta de hidratos de carbono, como consideraciones básicas para conseguir el control glucémico; en relación con el patrón dietético, se aconseja adaptarlo a las preferencias (tradiciones, cultura, creencias de salud, religión y economía).

Se debe seguir los principios básicos de una alimentación saludable para la población general: ingesta de hidratos de carbono procedentes de frutas y verduras, cereales integrales y legumbres con un alto contenido en fibra y bajo índice glucémico; reducción de la ingesta de sal; lácteos bajos en grasa; pescado azul y control de la grasa saturada y ácidos grasos trans.

## Ejercicio

El ejercicio físico practicado de forma regular es una de las estrategias que han demostrado conseguir este efecto de una manera más beneficiosa.

A corto plazo, el aumento de la captación muscular de glucosa provocado da lugar a una mayor sensibilidad a la insulina por un período de hasta 24-72 horas después de realizar el ejercicio.

La realización de más de 150 minutos semanales de ejercicio físico produce una mayor reducción de los niveles de hemoglobina glucosilada y del riesgo de enfermedad coronaria y cerebrovascular.

Los adultos con diabetes mellitus tipo 2 deben realizar como mínimo 150 minutos de actividad física de moderada intensidad a la semana, en días alternos y en, por lo menos, 3 sesiones semanales.

### Tipo de ejercicio

Ejercicio aeróbico, cualquier tipo de actividad que use grandes grupos musculares durante largos períodos de tiempo, incluyendo caminar a ritmo rápido.

Frecuencia: como mínimo tres veces a la semana, en días no consecutivos. El objetivo será cinco sesiones semanales.

Intensidad: las sesiones de ejercicio deben realizarse como mínimo a intensidad moderada, correspondiente al 40-60% del consumo máximo de oxígeno.

Duración: 150 minutos semanales si se realiza ejercicio a intensidad moderada (por ejemplo, cinco sesiones semanales de 30 minutos) o 60 minutos semanales a intensidad alta.

Ritmo de progresión: se debe ajustar el aumento de las cargas de entrenamiento con el objetivo de evitar lesiones

### Ejercicios de fuerza muscular

Tipo de ejercicio: ejercicios en los que se utilizan máquinas de resistencia o pesos libres como mancuernas o pesas.

Frecuencia: como mínimo dos veces a la semana, en días no consecutivos. El objetivo será tres sesiones semanales.

Intensidad: las sesiones de ejercicio deben realizarse como mínimo a intensidad moderada.

Duración: en cada sesión se incluirán 5-10 ejercicios que utilicen grandes grupos musculares del organismo, realizando unas 10-15 repeticiones de cada ejercicio. Para cada ejercicio se efectuará un mínimo de una serie, llegando como máximo a 3-4 series por ejercicio.

Ritmo de progresión: se incrementará el peso de cada ejercicio hasta que se llegue a estar cercano a la fatiga al realizar solamente 8-10 repeticiones de cada ejercicio.

En combinación con el ejercicio aeróbico, se debe realizar 2 o 3 entrenamientos semanales de fuerza muscular, a intensidad moderada o alta.

## Tratamiento farmacológico, control glucémico

### Hipoglucemiantes orales

Este grupo se divide en tres clasificaciones:

- Fármacos secretagogos: sulfonilureas y meglitinidas.
- Fármacos sensibilizadores: biguanidas y tiazolidinedionas o glitazonas.
- Inhibidores de la absorción de monosacáridos: inhibidores de alfa - glucosidasas

### Sulfonilureas

Normalizan la glucosa al estimular la secreción de insulina por la célula  $\beta$  del islote de Langerhans; mediante la inhibición de los canales de potasio, dependientes de ATP, causando despolarización de la membrana.

Constituyen la alternativa terapéutica más adecuada en el tratamiento de los diabéticos delgados y se clasifican en tres generaciones:

Sulfonilureas de primera generación:

- Tolbutamida
- Clorpropamida
- Tolazamida
- Acetohexamida

Sulfonilureas de segunda generación:

- Glibenclamida
- Gliburida
- Glipizida

Sulfonilureas de tercera generación:

- Glimpirida
- Gliquidona
- Glisentida
- Glicazida

Tolbutamida es el prototipo más utilizado de las sulfonilureas, actúa estimulando la secreción de insulina en la célula  $\beta$  del islote de Langerhans y potenciando la acción de la hormona en sus células blanco.

Se administra vía oral y su tiempo de acción consta de 6 a 10 horas.

La dosis recomendada es de 1500 a 3000 mg al día, en tres tomas, 15 minutos antes de cada alimento.

Los efectos adversos característicos es hipoglucemia, irritación del tubo digestivo, ocasionando un cuadro clínico de dolor en el epigastrio, náuseas y vómitos. Puede ocasionar urticaria, eritema y edema.

Esta contraindicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 con cualquier cuadro de descontrol agudo: cetoacidosis diabética, coma diabético y coma hiperosmolar. Además, está contraindicada durante el embarazo y la lactancia.

Glibenclamida, perteneciente a sulfonilureas de segunda generación, se indica sobre todo en diabéticos que no se controlan sólo con dieta o con fallas a los hipoglucemiantes orales de primera generación.

La dosis que se maneja es de 15 a 30 mg diarios, fraccionada en tres tomas.

Está contraindicado en diabetes tipo 1, coma diabético, cetoacidosis, insuficiencia renal o hepática, embarazo y lactancia.

Glimepirida, sulfonilurea más potente de tercera generación.

Se utiliza en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2, cuando la concentración de glucosa en sangre no puede controlarse en forma adecuada sólo con dieta, ejercicio físico y disminución de peso.

La dosis usual es de 1 mg al día. Si es necesario, la dosis diaria puede ser aumentada en intervalos de 1 a 2 semanas hasta 8 mg.

La dosis usual en pacientes con diabetes bien controlada es de 1 a 4 mg diarios.

Las reacciones informadas con mayor frecuencia incluyen hipoglucemia, deficiencia visual al inicio del tratamiento, síntomas gastrointestinales tales como náuseas, vómito, sensación de plenitud en el epigastrio y dolor abdominal.

#### Meglitinidas

Estimulan la secreción de insulina a través de la inhibición de los canales de potasio sensibles a ATP de la membrana citoplasmática de las células  $\beta$ .

Existen dos fármacos repaglinida y nateglinida.

La repaglinida es un derivado del ácido benzoico. Ha sido la primera que se ha utilizado en la clínica. En tanto que la nateglinida es un derivado de la D-fenilalanina.

Las meglitinidas estimulan la secreción de insulina sólo en presencia de glucosa exógena, por lo cual se consideran ideales para satisfacer los requerimientos fisiológicos de insulina en el momento de cada comida. Uso preprandial.

La dosis recomendada de repaglinida es de 0.5 a 4 mg con cada alimento, y la dosis máxima al día es de 16 mg.

La nateglinida se usa a dosis de 120 mg con cada alimento, y la dosis máxima al día es de 720 mg.

Los efectos adversos son hipoglucemia, aumento de peso, reacciones alérgicas (prurito, erupción cutánea y urticaria), alteraciones gastrointestinales y trastornos hematológicos muy raros.

Su uso no está indicado en embarazo y lactancia.

## Biguanidas

Son fármacos que no causan liberación de insulina, no producen hipoglucemia. Aumentan la acción de la insulina en los tejidos periféricos. Son derivados de la guanidina.

Tratamiento usado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en estado de obesidad, los fármacos que se incluyen son la metformina, fenformina y la beformina.

## Metformina

Es el único medicamento utilizado del grupo de las biguanidas, no estimula la secreción de insulina. Baja la producción hepática de glucosa. Disminuye la absorción gastrointestinal de glucosa. Aumenta la captación de glucosa, mediada por insulina en el músculo.

Se administra vía oral, con una dosis de 1 000 a 2 000 mg diarios fraccionada en tres tomas.

Útil en el tratamiento de síndrome de ovario poliquístico.

Reacciones adversas a este medicamento son irritación del tubo digestivo, dolor en epigastrio, náuseas, vómito y diarrea.

Esta contraindicado en embarazo, lactancia, insuficiencia renal e insuficiencia hepática grave.

## Tiazolidinedionas o glitazonas

Son una nueva familia de fármacos insulina-sensibilizadores introducidos en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Son los que disminuyen la resistencia periférica a la insulina. Los medicamentos que se encuentran disponibles para su uso clínico son la pioglitazona y la rosiglitazona

Se administran por vía oral, el principal empleo de las glitazonas corresponde a los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 obesos insulinoresistentes.

La rosiglitazona se presenta en comprimidos de 4 y 8 mg. Se recomienda iniciar con 4 mg una vez al día e incrementar a 8 mg si es necesario en 1 a 2 tomas al día con o sin alimentos.

La pioglitazona se presenta en comprimidos de 15 y 30 mg. La dosis usual es de 15 a 30 mg al día, la dosis máxima es de 45 mg al día.

Las glitazonas alcanzan su acción máxima a las 6 a 8 semanas de iniciado el tratamiento.

En las reacciones adversas se encuentra daño hepático y aumento de peso en combinación con una sulfonilurea.

## Inhibidores de la alfa-glucosidasa

Este grupo inhibe las enzimas intestinales que intervienen en la degradación de disacáridos como la maltosa, maltotriosa, sacarosa y otros, lo que retrasa la absorción de los carbohidratos y la elevación posprandial de la glucosa.

## Acarbosa

El prototipo mejor utilizado, se administra por vía oral.

Está indicada en aquellos con diabetes mellitus tipo 2 como terapia primaria; principalmente en combinación con hipoglucemiantes orales e insulina. Se recomienda una dosis inicial de 50 mg dos veces al día con incremento gradual hasta 100 mg tres veces al día. Debe administrarse con el primer bocado de alimento ingerido.

Sus efectos adversos son las flatulencias, distensión abdominal, de forma ocasional diarrea y menos frecuente dolor abdominal. No indicando en menores de 18 años.

#### Fármacos con actividad incretinas

Se agrupan diversas hormonas, las predominantes son el GLP-1 (péptido relacionado al glucagón tipo 1) y el GIP (polipéptido insulínico dependiente de glucosa). Estas hormonas son las que provocan 50% de la secreción de insulina por el páncreas.

El GLP-1 es secretado por las células L, localizadas en el íleon y el colon, tras el estímulo de nutrientes como los carbohidratos y las grasas; circula en plasma. Más tarde es degradado por la enzima dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4), por lo que tan sólo 25% alcanza el territorio portal. El efecto incretinas puede elevarse de dos formas: mediante un análogo de GLP-1, o inhibir a la enzima que desactiva a las incretinas mediante lo que se llama inhibidores de DPP-4. E

Fármacos GLP-1: exenatida y liraglutida, y tres inhibidores de DPP-4: sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina.

#### Exenatida

Se aplica en inyección subcutánea en el abdomen, muslo o brazo, por lo general antes de los alimentos.

Se usa en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La dosis inicial es de 5 mcg dos veces al día, una hora antes del desayuno y la cena.

De acuerdo con la respuesta clínica, se puede elevar a 10 mcg dos veces al día.

Inhibidores de la enzima dipeptidil-peptidasa 4

Son un nuevo grupo de medicamentos empleados en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que estimulan la secreción de insulina.

Éste está conformado por sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina.

Sitagliptina, es el prototipo de este grupo, se administra por vía oral está autorizada para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 como monoterapia o en combinación con otros medicamentos.

La dosis usual es de 100 mg diarios.

Los efectos colaterales informados por lo regular son gastrointestinales: dolor abdominal, náuseas, vómito y diarrea. No indicado en embarazo y lactancia.

Vildagliptina

La dosis usual es de 50 mg 1 a 2 veces al día. Suele estar acompañada por una biguanida.

## Insulina

### Indicaciones

Aquellos que no logren alcanzar los siguientes criterios en un lapso de tres meses, a pesar de estar recibiendo un tratamiento con antidiabéticos orales en combinación a dosis máximas (secretagogos de insulina más biguanidas y/o tiazolidinedionas e inhibidores de las alfa glucosidasas y/o potenciadores de incretinas).

Parámetros clínicos y bioquímicos	Metas de control metabólico para el paciente con diabetes
Glucemia ayuno	80 - 100 mg/dL
Glucemia posprandial 2 horas	< 140 mg/dL
Glucemia a las 03:00 AM	65 - 80 mg/dL
A1c	< 7 %
Lípidos	
Colesterol total	< 200 mg/dL
Triglicéridos	< 150 mg/dL
Colesterol -HDL hombres	> 40 mg/dL
Colesterol -LDL	< 100 mg/dL
	< 70 mg/dL
Colesterol no HDL	< 130 mg/dL
Microalbuminuria	Negativa
Tensión arterial	
Sin nefropatía	130/80 mmHg
Con nefropatía	125/75 mmHg
Medidas antropométricas	
Índice de masa corporal	< 25 kg/m <sup>2</sup>
Cintura hombres	< 90 cm
Cintura mujeres	< 80 cm

Se recomienda a pacientes con episodios de descontrol agudo de la glucemia que impidan el uso de antidiabéticos orales (infecciones, procedimientos quirúrgicos, accidentes cerebrovasculares). También a pacientes con contraindicación para el uso de antidiabéticos orales (insuficiencia renal crónica, acidosis láctica, insuficiencia hepática).

Pacientes diabéticas embarazadas.

## Tipos de insulina

Insulina de acción ultracorta o ultrarrápida (Lispro o Aspart).

Insulina de acción rápida o corta R.

Insulina de acción intermedia (NPH "N" y lenta "L").

Insulina de acción prolongada (ultralenta y ultralarga).

### Insulinas de acción ultracorta

El inicio de acción de la insulina Lispro es de 0 a 15 minutos y alcanza un pico máximo de 30 a 80 minutos. Su acción termina después de 3 a 5 horas.

Las insulinas ultracortas se encuentran en solución, por lo que su apariencia es cristalina, se pueden utilizar vía subcutánea. Es posible inyectarlas de inmediato antes o incluso después de las comidas, lo que proporciona ciertas ventajas sobre la insulina regular como son:

Mejor control posprandial.

Menor riesgo de hipoglucemia posprandial y nocturna.

Gran conveniencia para el paciente por su aplicación más cercana a la hora de la ingesta de alimentos.

Mejor control glucémico en aquellos que reciben tratamiento con infusión subcutánea continua. Tratamiento de la resistencia a la insulina humana regular mediada por anticuerpos.

Su principal desventaja es la menor duración de su acción con respecto a otras insulinas y la necesidad, por ello, de aumentar el número de aplicaciones o dosis de insulina intermedia.

### Insulina de acción rápida

Es la única insulina que puede administrarse por vía intravenosa, la cual actúa de inmediato.

Cuando se administra por vía subcutánea su acción inicia dentro de los 30 a 60 minutos, alcanza su pico dentro de un periodo de 2 a 4 horas después de la inyección y es efectiva por alrededor de 6 a 8 horas.

La insulina de acción rápida administrada por vía subcutánea tiene un inicio de acción más tardío, y una duración más prolongada en comparación a lo que ocurre en condiciones fisiológicas. Se recomienda utilizarla 30 minutos antes de la ingesta.

Cuando se mezcla con insulina N, la R debe ser cargada en la jeringa primero para evitar que el frasco se contamine con la N. La combinación de R y N reduce el número de inyecciones al día, y permite un mejor control de la glucemia antes, durante y después de los alimentos.

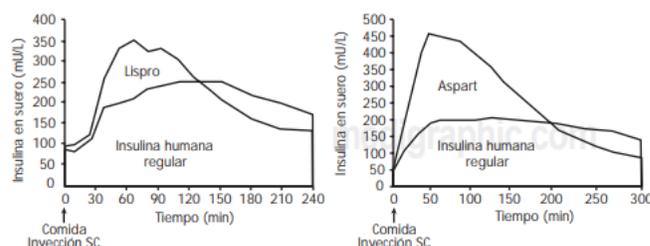
#### Insulinas de acción intermedia

Hay dos insulinas de uso habitual: la NPH y la lenta. La farmacodinamia de ambas es semejante. Alcanzan el torrente sanguíneo de 1 a 2 horas después de haber sido inyectada. Su pico se produce 6 a 12 horas más tarde y es efectiva durante 18 a 24 horas. La N puede mezclarse en la misma jeringa con la R sin ningún problema, la L causa retardo significativo en el inicio y pico de acción de la R.

#### Insulina de acción prolongada o ultralarga (glargina)

Es el primer y único análogo de la insulina que proporciona 24 horas de control de la glucosa con administración una vez al día, cuya acción dura todo el día y la noche siguiente. Está indicada en el tratamiento de pacientes tanto con diabetes tipo 1 como tipo 2 quienes requieren tratamiento con una insulina basal.

Se le agregan 30 mg/ml de zinc para facilitar su cristalización en el tejido subcutáneo y favorecer el retardo de su absorción.



## Reacciones adversas

Hipoglucemia

Lipodistrofia

Lipohipertrofia

Se producen de 1 a 4 semanas de la iniciación del tratamiento. Consisten en eritema, induración y prurito en el sitio de la inyección. Quizá aparezcan de forma inmediata (en cuestión de unos minutos) o de forma tardía (después de 4 horas o más).

Resistencia

Se habla de resistencia a la insulina cuando el enfermo presenta una respuesta metabólica a la insulina menor de la esperada. Desde el punto de vista clínico, el paciente debe requerir más de 200 unidades al día de insulina. Las causas de resistencia pueden ser no inmunológicas (obesidad, estrés, infección, embarazo) o inmunológicas (por anticuerpos antiinsulina de alta afinidad, anticuerpos antirreceptores de insulina).

Actualización farmacológica

3 principios activos:

Empagliflozina 10 o 25mg

Canagliflozina 100mg o 300mg

Dapagliflozina 10mg

Canagliflozina 100mg

Son fármacos que actúan a nivel del túbulo contorneado proximal inhibiendo la reabsorción de glucosa y favoreciendo un efecto diurético glucosúrico, con la consecuente eliminación calórica.

Al ser un mecanismo independiente de la acción de la célula beta del páncreas, no producen hipoglucemias. Además, por la mayor eliminación de glucosa se favorece la pérdida de peso.

Los i-SGLT2 son el tratamiento de elección tras la metformina en las personas con DM2 que han sufrido un evento aterosclerótico, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica.

Se debe considerar los i-SGLT2 como segunda opción en prevención primaria tras no alcanzar objetivos con metformina en pacientes con IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>.

No pueden prescribirse actualmente en personas con DM2 con tasas de filtrado glomerular estimado menores de 60 ml/min.

Deben tenerse en cuenta los posibles efectos adversos, tales como infecciones genitales, las depleciones de volumen en personas ancianas con tratamiento diurético concomitante y otros más graves como la cetoacidosis diabética que ocurre con cifras a veces muy poco elevadas de glucemia y el peligro de amputaciones en personas con factores predisponentes.

## Conclusión

La modificación del estilo de vida es la piedra angular en la prevención y el control metabólico del paciente diabético tipo 2, sin embargo, existe un amplio grupo de medicamentos con características farmacológicas variadas que los hacen ser muy usados en la práctica diaria, pues tienen la finalidad de disminuir la toxicidad por altos niveles de glucosa en sangre. El surgimiento de nuevas terapias ayuda a mejorar la calidad de vida de los enfermos, por lo que su conocimiento brinda al médico múltiples alternativas en el manejo del paciente diabético, tanto en la atención primaria, como en la secundaria.

## Bibliografías

<http://scielo.iics.una.py/pdf/hn/v8n1/v8n1a03.pdf>

<https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-la-diabetes-mellitus-tipo-2-13025480>

[https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191\\_guias\\_alad\\_2019.pdf](https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf)

<https://www.diabetes.org/diagnostico>

[https://www.redgdps.org/gestor/upload/GUIA2016/Guia\\_Actualizacion\\_2016v2.pdf](https://www.redgdps.org/gestor/upload/GUIA2016/Guia_Actualizacion_2016v2.pdf)

<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/04/1178230/iecs-irr-693-2.pdf>

<https://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2007/er072c.pdf>

Pierre, A. (2022). *Manual De Farmacologia Basica Y Cli* (6.<sup>a</sup> ed.). MCGRAW HILL  
EDUCATION.