

Diagnóstico actual y alternativas de tratamiento médico en diabetes mellitus tipo 2

Verónica Araya Q.

Sección Endocrinología y Diabetes, Depto. de Medicina, HCUCH

SUMMARY *The goal of the therapy in type 2 diabetes is defined according to hemoglobin A1c (HbA1c) level, which reflects chronic hyper glycemia. In 2009, an acceptable metabolic control was defined as HbA1c <7%. But recently, the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) released a consensus position on personalized HbA1c goals, centered in the patient. Available therapies to treat and control type 2 diabetes are reviewed; traditional therapies as metformin, sulfonylureas, and insulin and new therapies as GLP-1 analogues and DPP-4 inhibitors.*

La diabetes mellitus (DM) se define como un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglicemia, debido a un defecto en la secreción de insulina, en su acción o ambas. La hiperglicemia crónica está asociada a largo plazo con daño, disfunción y falla de diversos órganos, especialmente los ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos.

Las causas de la DM son varias y se revisan en la referencia 1. De acuerdo a ellas, se ha establecido la clasificación que se presenta en la Tabla 1.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA LA DIABETES MELLITUS

El diagnóstico de la DM se basa en la medición de una glicemia en sangre, ya sea después de un ayuno de 8 horas, 2 horas después de una carga de 75g de glucosa anhidra disuelta en agua o una glicemia al azar con síntomas clásicos de diabetes o crisis hiperglicémica. Los puntos de corte se muestran en la Tabla 2.

El punto de corte de la glicemia de ayuno es el que ha presentado mayores variaciones. En 1997 el

Comité de Expertos para el Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus estableció el valor de 126 mg/dl para el diagnóstico de diabetes, basados en la evidencia de una mayor prevalencia de retinopatía diabética sobre este valor⁽²⁾.

En el año 2003 se reconoció la categoría de “prediabetes” que incorpora a los sujetos con glicemia de ayuno alterada, mayor a 100 mg/dl, pero menor a 126 mg/dl o con intolerancia a la glucosa (Tabla 2)⁽³⁾. Esto debido a que estos sujetos tienen un riesgo aumentado de desarrollar DM o enfermedades cardiovasculares.

Desde el año 2009 el Comité de Expertos propuso a la hemoglobina glicosilada (HbA1C) como un examen útil para el diagnóstico de la diabetes y prediabetes (Tabla 2)⁽⁴⁾. Esta recomendación se basa en que sería un marcador de hiperglicemia crónica, no influenciado por situaciones agudas que pueden elevar transitoriamente la glicemia de ayuno. Los diferentes puntos de corte se han establecido de acuerdo a los resultados de estudios prospectivos que han demostrado que los sujetos con HbA1c entre 5.5 y 6% tienen una incidencia

acumulada de DM a 5 años de 25%. Los sujetos con una HbA1c entre 6-6.4%, tienen un riesgo muy elevado de desarrollar diabetes y la incidencia de DM en este grupo puede ser hasta 10 veces mayor que en los que tienen una HbA1c <6%^(5,6). Un valor $\geq 6.5\%$ es diagnóstico de DM también basado en la mayor prevalencia de retinopatía observada^(7,8).

Hay que recalcar que para que el test tenga validez debe ser realizado con un método certificado por el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)⁽⁹⁾ y estandarizado según los ensayos de referencia del DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)⁽¹⁰⁾.

TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2

El objetivo de la terapia en el diabético tipo 2 se ha definido de acuerdo a la HbA1c, que es un reflejo de la hiperglicemia crónica. La terapia debe ajustarse según el nivel presentado por el paciente. En el año 2009 se puso como punto de corte de control metabólico aceptable un valor de HbA1c <7%⁽¹¹⁾. Sin embargo, recientemente la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación

Tabla 1. Clasificación etiológica de los trastornos de la glicemia

<p>I. Diabetes mellitus tipo 1</p> <p>a. Mediada por proceso inmune</p> <p>b. Idiopático</p> <p>II. Diabetes mellitus tipo 2</p> <p>III. Otros tipos específicos</p> <p>a. Defectos genéticos en la función de la célula beta</p> <p>b. Defectos genéticos en la acción de la insulina</p> <p>c. Enfermedades del páncreas exocrino</p> <p>d. Endocrinopatías</p> <p>e. Inducido por drogas / productos químicos</p> <p>f. Infecciones</p> <p>g. Formas poco comunes de diabetes autoinmune</p> <p>h. Síndromes genéticos asociados a diabetes</p> <p>IV. Diabetes mellitus gestacional</p>

Tabla 2. Criterios actuales para el diagnóstico de la diabetes

<ul style="list-style-type: none"> • Glicemia de ayunas ≥ 126 mg/dl en 2 o más ocasiones • Glicemia ≥ 200 mg/dl en cualquier momento acompañada de síntomas • Glicemia ≥ 200 mg/dl a las 2h post carga de 75g de glucosa • HbA1c $\geq 6.5\%$ <p>Prediabetes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intolerancia a la glucosa: 140-199 mg/dl a las 2h post carga de 75g de glucosa • Alteración de la glicemia de ayuno: 100-125 mg/dl • HbA1c 5.7-6.4%
--

Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) emitieron una posición de consenso para el tratamiento personalizado centrado en el paciente. El objetivo de HbA1c dependerá de las características del paciente, así mientras más años de diagnóstico de la diabetes, menor expectativa de vida, presencia de comorbilidades, complicaciones vasculares establecidas, mayores riesgos asociados con hipoglicemias o escasa motivación del paciente, no se justifica perseguir valores de HbA1c tan bajos, incluso es aceptable un valor cercano a 8%. Por el contrario, en pacientes jóvenes, recientemente diagnosticados, sin comorbilidades y con alta motivación por el cuidado de su enfermedad, puede exigirse un nivel incluso $<6.5\%$ ⁽¹²⁾.

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

Terapia no farmacológica

La primera opción terapéutica corresponde a la terapia no farmacológica, relacionada con los cambios de estilo de vida: dieta y aumento de la actividad física. Ambas indicaciones deben ser personalizadas, aconsejando el consumo de alimentos saludables e idealmente al menos 150 minutos semanales de alguna actividad física moderada⁽¹³⁾. En los pacientes que al momento del diagnóstico presentan HbA1C $\leq 7.5\%$ y demuestran motivación por el control de su diabetes, pueden ser sometidos a un plan de 3 a 6 meses de terapia no farmacológica antes de iniciar fármacos.

Terapia farmacológica

Los objetivos de la terapia antihiperглиcemiante son: evitar la inestabilidad o las variaciones de la glicemia la mayor parte del tiempo, evitar los síntomas de hiperглиcemia y la hiperosmolaridad y evitar o retardar la aparición de las complicaciones crónicas propias de la diabetes. Para lograr estos objetivos se dispone de agentes orales, agentes inyectables no insulínicos e insulina.

Agentes orales

Biguanidas: metformina es la primera opción farmacológica cuando no existe contraindicación, es decir, patologías que aumenten el riesgo de acidosis láctica (por ejemplo, insuficiencia renal avanzada, alcoholismo). Su principal mecanismo de acción es disminuir la producción hepática de glucosa. No produce hipoglicemia ni ganancia de peso. Puede producir intolerancia gastrointestinal, principalmente diarrea, por lo que siempre se debe comenzar la terapia con la dosis más baja, 500 mg una vez al día y aumentar en forma progresiva a un máximo de 2500 mg al día. En nuestro medio se dispone de las formulaciones de acción retardada que son una alternativa para inicio de la terapia en una dosis al día.

Cuando no se logra el objetivo de HbA1c, se debe agregar una segunda droga o insulina. Las terapias validadas son sulfonilureas, glitazonas e insulina. Los análogos de GLP-1 e inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV (DPP-4), denominadas terapias incretínicas, cuentan con menos evidencias a la fecha.

Sulfonilureas: corresponden al grupo de drogas orales más antiguo y son las únicas hipoglicemiantes, debido a su mecanismo de acción directo en los canales de potasio de la célula beta, lo que estimula la secreción de insulina. Pueden producir ganancia de peso e hipoglicemias que pueden llegar a ser severas sobre todo cuando la indicación no es correcta: pacientes con algún grado de insuficiencia renal, pacientes añosos o enflaquecidos. Por otra parte, algunos estudios han descrito que su uso podría favorecer la disfunción de la célula beta por lo que serían menos recomendables⁽¹⁴⁾.

Tiazolidinedionas (glitazonas): son activadores del receptor activado del proliferador de peroxisomas (PPAR) gamma. Principalmente aumentan la sensibilidad a la acción de la insulina en

el músculo esquelético y también disminuyen la producción hepática de glucosa. Pioglitazona es la única glitazona permitida en la actualidad para el tratamiento de la diabetes, ya que no se ha asociado en estudios longitudinales a un mayor riesgo de infarto, a diferencia de rosiglitazona⁽¹⁵⁾ e incluso tendría un efecto benéfico modesto en reducir eventos CV. Sin embargo, recientemente se ha asociado a un aumento del riesgo de cáncer de vejiga⁽¹⁶⁾. No produce hipoglicemia, pero puede determinar un aumento de peso y retención de líquido, causando edema y en individuos de riesgo, insuficiencia cardiaca. También se ha descrito un aumento del riesgo de fracturas.

Terapias incretínicas: introducidas recientemente, su mecanismo de acción se basa en aumentar el efecto sobre la secreción de insulina de GLP-1 y GIP, las principales incretinas secretadas después de la ingestión de alimentos. Existen 2 tipos de terapia: los análogos de GLP-1, formas inyectables y que son agonistas del receptor de GLP-1 y actúan estimulando la secreción de insulina y suprimiendo la secreción de glucagón. También retardan el vaciamiento gástrico y determinan disminución del apetito. Producen disminución de peso y sus efectos colaterales son náuseas, vómitos y potencialmente, existe riesgo de pancreatitis aguda.

Los inhibidores de la DPP-4 actúan aumentando la concentración de GLP-1 y GIP activos en la circulación y su principal efecto estaría en la regulación de la secreción de insulina y glucagón. No producen cambios en el peso y hasta ahora no se han descrito efectos adversos mayores.

INSULINA

Debido a que la disfunción progresiva de la célula beta es parte de la evolución natural en la mayoría de los DM2, con frecuencia se requiere de terapia insulínica. Hay que recalcar que en estos pacientes no se requiere un esquema intensificado como en los diabéticos tipo 1. Los objetivos son lograr un perfil glicémico lo más cercano a lo normal, sin causar hipoglicemias ni ganancia excesiva de peso. Inicialmente se indica una dosis de insulina basal de acción prolongada: NPH, glargina o detemir, matinal o nocturna. Dependiendo de la respuesta sobre el control metabólico, puede ser necesario adicionar una segunda dosis de la insulina de acción prolongada y en algunos casos, adicionar dosis pre prandiales de insulinas de acción rápida (regular) o ultra rápida (lispro, aspártica o glulisina).

En resumen, la base de la terapia del paciente con DM2 corresponde a los cambios de estilo de vida. Metformina es la primera droga que se debe indicar cuando no existe contraindicación. Posteriormente, si no hay una respuesta favorable, las opciones factibles en nuestro medio, por su costo y disponibilidad en los sistemas de salud corresponden a sulfonilureas o insulina y aquí se deberá evaluar cuál indicar de acuerdo a las características y preferencias del paciente. Cuando es factible, la mejor opción son los inhibidores de la DPP-4. En casos seleccionados, se podría utilizar pioglitazona. Si no se consigue el objetivo de HbA1c, se debe adicionar una tercera droga o insulina. En la Figura 1 se propone un esquema de tratamiento adaptado de la referencia 11 y utilizado en nuestro centro.

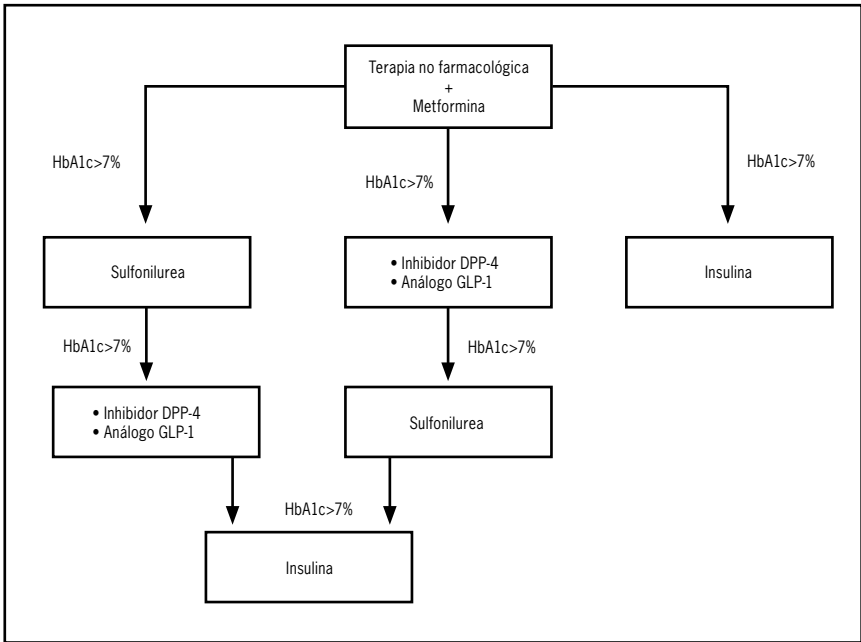


Figura 1. Esquema para el tratamiento de la DM2.

REFERENCIAS

1. American Diabetes Association. Position statement. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2010;33, suppl 1:S62-S69.
2. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
3. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R *et al.* Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus 2, the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-7.
4. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-34.
5. Edelman D, Olsen MK, Dudley TK, Harris AC, Oddone EZ. Utility of hemoglobin A1c in predicting diabetes risk. *J Gen Intern Med* 2004;19:1175-80.
6. Droumaguet C, Balkau B, Simon D, Caces E, Tichet J, Charles MA *et al.* the DESIR Study Group. Use of HbA1c in predicting progression to diabetes in French men and women: data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care* 2006;29:1619-25.
7. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, De Mets DL. Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA* 1988;260:2864-71.
8. Chase HP, Jackson WE, Hoops SL, Cockerham RS, Archer PG, O'Brien D. Glucose control and the renal and retinal complications of insulin-dependent diabetes. *JAMA* 1989;261:1155-60.
9. Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer H-M, Myers GL, Sacks DB, Goldstein DE *et al.* The National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP): a five year progress report. *Clin Chem* 2001;47:1985-92.
10. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial. *N Engl J Med* 1993;329:978-86.
11. Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2009;32:193-203.
12. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M *et al.* Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; DOI 10.1007/s00125-012-2534-0.
13. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA *et al.* Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.

14. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP *et al.* Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427–43.
15. Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2010;170:1191–1201.
16. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderson M, Bilker WB, Quesenberry CP Jr *et al.* Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011;34:916–22.

CORRESPONDENCIA

Dra. Verónica Araya Quintanilla
Sección Endocrinología y Diabetes
Departamento de Medicina
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Fono: 2978 8430
E-mail: varaya@redclinicauchile.cl

