

CURSO PRECONGRESO

AVANCES EN DIABETOLOGÍA

Director: MAXIMINO RUIZ

Prevención de la diabetes mellitus

Maximino Ruiz

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica crónica producida por una insuficiente secreción o acción de la insulina, que se define y diagnostica por la presencia de hiperglucemia persistente.

A medida que se prolonga la expectativa de vida en la población y que se han modificado los criterios diagnósticos, comienza a destacarse como un problema de salud pública y se prevé un aumento en su prevalencia en los próximos años.

De hecho, la tasa de aumento es tal que se ha planeado la existencia de una "epidemia" de esta enfermedad a nivel mundial.

En 1985, la OMS estimó que 30 millones de personas padecían diabetes, mientras que en 1990, la Federación Internacional calculó más de 100 millones, lo que constituye alrededor del 6% de la población mundial.

Hoy existen muchos factores ambientales claramente definidos que contribuyen al desarrollo de la enfermedad en personas genéticamente susceptibles.

Llama especialmente la atención que las poblaciones rurales sometidas durante milenios a restricciones calóricas adquieran una elevada prevalencia de diabetes tras acceder a una dieta rica en calorías y disminuir su actividad física, cambios claramente vinculados a la industrialización.

La **obesidad**, en especial con distribución central de la grasa corporal; el **aumento del valor calórico** total de la dieta, con alimentos ricos en grasas saturadas e hidratos de carbono refinados y simples con escasa fibra; el **sedentarismo** y el **estrés** importante y prolongado han sido definidos como los factores más importantes en incidir en la diabetes y sin duda, pueden ser modificados a través de una buena educación.

Está claro que la remoción de los mismos puede aumentar la sensibilidad a la insulina, disminuyendo el componente fundamental en la producción de este tipo de diabetes que es la **insulinorresistencia**.

Por lo tanto, en individuos con factores de riesgo para diabetes, como **antecedentes familiares de diabetes**,

diabetes gestacional previa, antecedentes obstétricos de riesgo como macrosomía fetal, abortos a repetición, morbimortalidad neonatal o polihidramnios, o presencia de algún otro componente del **síndrome plurimetabólico** (obesidad central, hipertensión arterial o dislipidemias) debemos trabajar intensamente para poder prevenir o retardar la aparición de la enfermedad.

Se están planeando varios trabajos de investigación al respecto, en especial trabajando con cambio de hábitos de vida y existen varios trabajos en curso con medicaciones (fundamentalmente metformina) que todavía no han dado resultados concretos respecto a la prevención primaria de la diabetes mellitus.

Clasificación y diagnóstico de diabetes mellitus

María Lidia Ruiz Morosini

Los criterios de clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus (DM) elaborados en 1979 por el National Diabetes Data Group han sido revisados por el Comité de Expertos para el Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) con el objetivo de elaborar una nueva **clasificación**, dejando de lado el criterio terapéutico y teniendo en cuenta la **etiología de la enfermedad** y nuevos criterios de **diagnóstico**, para minimizar el subdiagnóstico de la enfermedad.

La nueva clasificación divide a la diabetes en cuatro grupos

I. Diabetes tipo 1 (destrucción de las células β , que generalmente conduce a un déficit absoluto de insulina)

A- Diabetes inmunomediada

B- Diabetes idiopática

II. Diabetes tipo 2 (Se caracteriza por insulinorresistencia asociada a insulinopenia de grado variable).

III. Otros tipos específicos (incluyen 8 subgrupos)

- A. Defectos genéticos en la función de la células β** (antes MODY)
- B. Defectos genéticos de la acción de la insulina** (Las mutaciones del receptor son la causa de alteraciones metabólicas que varían desde hiperinsulinemia e hiperglucemia moderada hasta diabetes severa.
- C. Enfermedades del páncreas exocrino**
- D. Endocrinopatías** (acromegalia, Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, hipertiroidismo, somatostatina, aldosteronoma)
- E. Diabetes inducida por drogas o agentes químicos** (vacor, pentamidina, ácido nicotínico, glucocorticoides, hormona tiroidea, interferón, diazóxido, agonistas β - adrenérgicos, tiazidas, dilantina),
- F. Infecciones** (rubéola congénita, citomegalovirus, otras)
- G. Formas no comunes de diabetes inmunomediada.**(síndrome del hombre rígido, anticuerpos de los receptores de insulina)
- H. Otros síndromes genéticos ocasionalmente asociados con la diabetes** (síndrome de Down, de Klinefelter, de Turner, otros)

IV- Diabetes Mellitus Gestacional (DMG)

Se define como la intolerancia a los hidratos de carbono, de severidad variable, que se reconoce durante la presente gestación

Se han determinado también **estados metabólicos intermedios** entre la homeostasis glucémica normal y la diabetes mellitus:

Ellos son la **tolerancia a la glucosa alterada (TGA)** y la **glucemia de ayunas alterada (GAA)**.

Criterios para el diagnóstico de diabetes mellitus

1. Síntomas de diabetes más valores de glucosa plasmática ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L), obtenidas al azar.

Al azar significa en cualquier momento del día, sin considerar el tiempo transcurrido desde la última ingesta.

Los síntomas clásicos de la diabetes incluyen poliuria, polidipsia y pérdida de peso sin motivo aparente.

2. GPA ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/L).

Se define como ayuno a la ausencia de ingesta calórica durante por lo menos 8 h.

3. Glucemia ≥ 200 mg/dl, 2ª h. poscarga, durante la POTG.

La prueba se debe realizar como la describe la OMS, mediante una carga que contenga el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en 375 ml de agua.

Las categorías definidas basándose en la GPA son las siguientes

GPA (mg/dl)	Diagnóstico
< 110	GPA normal.
>110 y < de 126	GAA
≥ 126	Diagnóstico provisorio de DM (debe ser confirmado)

Cuando se emplea la POTG las categorías correspondientes son:

PTOG 2ª hora (mg/dl)	Diagnóstico
< 140	Normal (TGN)
> 140 y < 200	Alterada (TGA)
≥ 200	Diagnóstico provisorio de DM (debe ser confirmado)

Genética de la diabetes

Gustavo Frechtel

La diabetes es una enfermedad frecuente en nuestra población, su prevalencia es de alrededor del 7% en población caucásica, de éstos el 90% pertenece a la forma de diabetes tipo 2 y el 10% restante a diabetes tipo 1.

La diabetes tipo 2 tiene como causas fisiopatológicas la resistencia periférica a la insulina, hiposecreción de insulina, y aumento de la producción hepática de glucosa. El 80% de los diabéticos tipo 2 son obesos con insulinoresistencia y alteración en la secreción de insulina, el 20 % restante son individuos con peso normal en los que predomina la hiposecreción de insulina.

La diabetes tipo 1 es una enfermedad autoinmune en el 90% de los casos mientras que en el 10% restante se desconoce la etiopatogenia.

Ambas formas de diabetes son clasificadas como enfermedades complejas o de tipo poligénico. En la diabetes tipo 2 se hallan involucrados un número importante de genes relacionados con la secreción de insulina y la acción periférica y hepática de la misma, así también como con el metabolismo intermedio y la regulación energética.

Mientras que en la diabetes tipo 1 se hallan involucrados genes reguladores del sistema inmune, así también como genes implicados en la secreción de insulina.

La diabetes tipo 2 tiene una alta agregación heredofamiliar; 90% de los diabéticos tipo 2 tiene un familiar de primer grado con la enfermedad, por otro lado la concordancia en el desarrollo de la enfermedad es de 90% en gemelos univitelinos.

Se trata además de una enfermedad heterogénea tanto desde el punto de vista del fenotipo como del genotipo. En esta forma de diabetes las alteraciones genéticas se constituyen en factores predisponentes que interaccionan con factores ambientales desencadenantes (obesidad, sedentarismo, dieta) del síndrome de hiperglucemia crónica. Por otra parte, esta entidad, suele estar acompañada de comorbilidades metabólico-vasculares (hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad androide, etc.) constituyendo el denominado síndrome plurimetabólico, que tiene su propio componente genético, agregando así gran complejidad al estudio genético de la diabetes.

En la diabetes tipo 1 la agregación familiar es menor, alrededor del 10%, siendo la concordancia en gemelos univitelinos entre el 30 y el 40% .

En la diabetes tipo 2 se heredan alteraciones en los genes, mientras que en la diabetes tipo 1 alelos de predisposición.

Es importante en ambas formas de diabetes la interacción entre diferentes genes y de éstos con los factores ambientales desencadenantes.

Una forma de diabetes poco frecuente (alrededor del 5%), semejante a la diabetes tipo 2, pero de comienzo en menores de 25 años, es la denominada MODY (maturity onset diabetes in the youth) que constituye una forma de diabetes monogénica con un tipo de herencia autosómica dominante. En ésta, se hallan involucrados genes relacionados con la secreción de insulina como por ejemplo el de la glucoquinasa, enzima encargada de fosforilar la glucosa a glucosa 6 fosfato en la célula β en la diabetes tipo MODY 2 ó el del factor nuclear hepático 1 alfa (HNF 1 α) factor que activa al gen de la insulina para aumentar su síntesis.

La importancia en la determinación de estas alteraciones genéticas están dada en el hecho que los pacientes con diabetes tipo MODY 2 responden adecuadamente al tratamiento con dieta o con hipoglucemiantes orales, por el contrario los pacientes con la forma 3 de MODY deben ser tratado con insulino terapia.

En la diabetes tipo 2 clásica se han detectado mutaciones en genes relacionadas con la secreción de insulina: como el del receptor de glucagon, ADN mitocondrial, factores de transcripción que activan la secreción de insulina, etc. Además se han hallado mutaciones en genes relacionados con la acción hepática y periférica de la insulina: sustrato del receptor de insulina

1, receptor de insulina, lipoproteína lipasa, factor de necrosis tumoral α , fosfofructoquinasa, etc.

Las determinaciones genéticas en enfermedades poligénicas como la diabetes tipo 2 tienen sumo interés, ya que permitirán conocer la etiopatogenia de la enfermedad, poder llevar a cabo una terapéutica eficaz de acuerdo a la falla molecular involucrada, llevar a cabo una medicina predictiva, que detecte precozmente al futuro paciente y llevar a cabo medidas de prevención de la enfermedad, la fabricación de nuevas drogas que traten en forma específica el defecto molecular involucrado.

En la diabetes tipo 1, la determinación de alelos de protección o de predisposición en el sistema HLA permite asegurar o descartar la puesta en marcha de autoinmunidad que conjuntamente con la pérdida del primer pico de secreción de insulina marcan una progresión a la enfermedad; actualmente se llevan a cabo trabajos de investigación que apuntan a intervenir (cuando aún se mantiene la normoglucemia) con el objetivo de evitar la evolución a la enfermedad.

Current treatment of type 2 diabetes

Bruce R. Zimmerman

Endocrinology & Internal Medicine. Mayo Clinic. Minnesota. USA.

Introduction

There is now compelling evidence from the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) that effective control of hyperglycemia in people with Type 2 diabetes mellitus will reduce the development and progression of microvascular complications of diabetes in a similar manner to that demonstrated conclusively by the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) in Type 1 diabetes. The situation is more controversial in regard to the atherosclerotic, macrovascular complications which represent the major cause of morbidity and mortality in people with Type 2 diabetes. At the present time this controversy cannot be resolved. Nonetheless, the impact of improved control on microvascular complications alone justifies an effort to achieve good glycemic control in most people with diabetes. There is also increasing interest in the significance of postprandial glucose levels. Fortunately, the spectrum of medications available to treat patients with Type 2 diabetes has significantly expanded in the last several years and promises to continue to expand. This presentation will attempt to briefly review information about the newer agents and place them in perspective in comparison to sulfonylureas and insulin in treatment of Type 2 diabetes.

Alpha glucosidase inhibitors

Acarbose (Precose) was the first agent available in the United States in this class. It is a complex oligosaccharide, which inhibits pancreatic alpha-amylase and intestinal alpha-glucosidase, when it is administered orally. Less than 2% of intact acarbose is absorbed, however, acarbose is metabolized in the intestinal tract and about one third of the inactive metabolites are absorbed and subsequently excreted in the urine.

Miglitol (Glyset) is the second agent available in the US. In contrast to acarbose, is nearly totally absorbed but there is no evidence that the absorption contributes to its effect. Miglitol is excreted unchanged in the urine within 24 hours.

Acarbose or miglitol treatment results in delayed intestinal absorption of carbohydrates and lower peak postprandial blood glucose levels. Although delayed, total absorption of monosaccharides is approximately the same with treatment as without and prolonged malabsorption doesn't occur. Inhibition of alpha-glucosidase by acarbose or miglitol results in undigested carbohydrate in the lower intestinal tract, which accounts for the most common side effects of increased flatulence, diarrhea, and cramping. Intestinal adaptation occurs over time with activation of alpha-glucosidase in the distal small intestine, and the problems caused by delayed digestion decrease.

Most clinical trials of acarbose and miglitol have used it as monotherapy or in combination with a sulfonylurea for the treatment of Type 2 diabetes. In summary, these studies have generally shown a reduction in 1 hour postprandial blood glucose of about 50 mg/dl, fasting glucose of 10 to 20 mg/dl, and HbA1c of 0.5 to 1.0%. Gastrointestinal symptoms consisting of flatulence, cramps, and diarrhea occur in 30 to 40% of patients. Starting with a low dose can attenuate these symptoms and slowly increasing the dose as tolerance develops. An initial acarbose dose of 25 mg daily at the beginning of a meal once daily is recommended with dosage increases based on GI tolerance to a maximum of 100 mg tid in patients weighing > 60 Kg and 50 mg tid in lighter patients. Monitoring patients with AST (SGOT) determinations every 3 months for the first year is recommended even though the incidence of elevations should be very low if dosing recommendations are followed. Miglitol is also started at 25-mg daily and increased gradually as tolerated to 50-mg tid. AST monitoring is not necessary with miglitol.

Experience with alpha glucosidase inhibitor treatment in patients with renal failure is limited so use in patients with serum creatinine >2.0 mg/dl is not recommended. The indications for use of the alpha glucosidase inhibitors are still being refined by experience. As monotherapy they will probably be most effective in patients with only moderate hyperglycemia who do not achieve treatment

goals on diet alone. The lack of hypoglycemia makes their use in the elderly appealing, and the lack of weight gain suggests they may be helpful in the obese. They might be particularly beneficial in patients with marked postprandial glucose elevations early in the course of Type 2 diabetes.¹

Biguanides

Metformin (Glucophage) has been available since 1995 in the United States although it has been used for many years in other parts of the world. Metformin has been shown to reduce hepatic glucose over-production and may increase muscle glucose utilization. The double blind studies used to support the release of metformin in the United States demonstrated a HbA1c ~1.8% lower than in placebo treated patients and a similar reduction when metformin was added to glyburide therapy. Switching from glyburide to metformin was not an effective treatment strategy. Unfortunately, only 22% of subjects achieved ADA recommended HbA1c goals probably because baseline control was poor on enrollment into the studies. Metformin therapy is often associated with modest weight loss, and it does not cause hypoglycemia when used alone, both desirable features. Metformin also improves the dyslipidemic pattern of high triglycerides and low HDL cholesterol frequently found in Type 2 diabetes. The UKPDS suggested that metformin might be of special benefit in the treatment of obese patients. This study also suggested metformin might reduce macrovascular disease in monotherapy but confounded this finding by noting an inexplicable increase with metformin/sulfonylurea combination therapy.

Based on its mechanism of action, metformin should be most effective in patients with significant insulin resistance. Clinically these patients can be identified by abdominal (visceral) obesity associated with dyslipidemia and hypertension. Upon initiation of metformin treatment almost one third of patients will have transient diarrhea, nausea, or anorexia. The symptoms usually subside and only about 5% of patients discontinue therapy because of them. Starting at a low dose and increasing gradually and taking metformin with meals can attenuate the symptoms. An example of a typical dosing schedule is to begin with 500 mg with one meal and increase the dose weekly as tolerated. The therapeutic advantage of increasing the dose above 2000 mg daily in most patients is limited. The most worrisome side effect of metformin is lactic acidosis. The worldwide experience with metformin suggests the risk of lactic acidosis is very low when the drug is used appropriately. Stringent guidelines to avoid lactic acidosis are recommended. Serum creatinine should be <1.5 mg/dl in men and <1.4 mg/dl in women. In the very elderly a serum creatinine within these guide-

lines does not assure normal renal function and either a creatinine clearance measurement should demonstrate normal renal function or metformin should be avoided. Other patients at increased risk of lactic acidosis are also not candidates for metformin therapy. The United States experience has found lactic acidosis in patients with congestive heart failure, and it is now recommended that metformin not be used in patients requiring pharmacological therapy for congestive heart failure. The practical importance of this recommendation in a patient with compensated failure on a simple treatment program is unclear. Most hospitalized patients have contraindications to metformin. Because of the risk of acute renal impairment with radiological contrast material, metformin should be discontinued before studies using contrast material and not be restarted until normal renal function is found after the study.

Meglitinides

Repaglinide (Prandin) is the only agent available in this class so far. Others are in clinical trials. Repaglinide works by binding to and closing ATP-dependent potassium channels on the beta cell ultimately stimulating insulin secretion in a manner similar to the action of sulfonylureas. It is rapidly absorbed with peak blood levels occurring about 1 hour after oral administration. It is also rapidly cleared from the blood with a half-life of 1 hour. Taking advantage of the pharmacokinetics, it is used prior to meals to stimulate insulin release in response to glucose and prevent excessive postprandial glucose elevations with a low risk of late hypoglycemia.

Repaglinide use in combination with metformin has been reported in one small study demonstrating a synergistic effect. Similar to other oral agents the HbA1c reduction is generally about 1-2%. Repaglinide is available in 0.5, 1, and 2-mg tablets. The recommended starting dose depends on the degree of hyperglycemia and previous treatment. For patients not previously treated or with HbA1c <8%, 0.5 mg prior to each meal should be used whereas with those with poorer control and previous treatment a higher dose can be started. About 1 week should elapse before a dose increase. Patients should not take repaglinide if they won't eat within 30 minutes. Hypoglycemia is the most frequent side effect, with a rate slightly lower than that of long-acting sulfonylureas. Repaglinide is generally well tolerated with few side effects otherwise. The dose should be increased more cautiously in patients with impaired renal function although it is a safer drug with impaired renal function than the sulfonylureas. Metabolism is by the liver, and repaglinide should be used very cautiously in patients with impaired liver function. At this time the most appropriate patients for repaglinide and the potential therapeutic advantages

in comparison to sulfonylureas are uncertain. It may be that repaglinide will be found to be most beneficial early in the course of type 2 diabetes when the postprandial glucose elevation is the major treatment problem.

Sulfonylureas

Sulfonylureas have been available since the 1950's. In the 1970's their use decreased because of the University Group Diabetes Program (UGDP) findings suggesting tolbutamide might have adverse cardiovascular effects. Since then there has been a resurgence of use of sulfonylureas as newer formulations entered the market, concerns about the validity of the UGDP conclusions increased, and the importance of glycemic control was recognized. The sulfonylureas all work by stimulating insulin release through a receptor mediated mechanism. The various formulations differ in metabolism, potency, and duration of effect, but no studies have demonstrated a clear advantage of one formulation over the others. Generally the longer acting formulations glyburide and chlorpropamide are associated with more hypoglycemia, and chlorpropamide is more apt to cause dermatitis, cholestasis, flushing, and hyponatremia. Sulfonylureas are well tolerated and initially effective if patients are well selected. Secondary failure of effectiveness is common, occurring in 5 to 10% of patients per year in some studies. Sulfonylurea use is associated with weight gain in most studies. Sulfonylureas should not be used in patients with significant hepatic or renal impairment. Recently the concern about the cardiac safety of sulfonylureas has returned. In addition to the beta cell the sulfonylurea "receptor" ATP-dependent potassium channels are present in the myocardium and vascular smooth muscle. In an adaptive response to ischemia these channels should open. Sulfonylurea binding to the channels has been shown to inhibit the response to ischemia and potentially could delay the recovery of contractile function and increase infarct size during a myocardial infarction. On the other hand, the UKPDS showed no adverse influence of the sulfonylureas on cardiovascular events.

Thiazolidinediones

Troglitazone (Rezulin) was the first member of a new class of pharmacological agents, the thiazolidinediones, to be available for patient care with release in 1997. The FDA withdrew Troglitazone from the US market in April 2000 because of severe hepatotoxicity. In 1999 rosiglitazone (Avandia) and pioglitazone (Actos) became available. All thiazolidinediones are felt to exert their effects through activation of peroxisome-activated receptors. These receptors are felt to be regulators of insulin action, lipid

homeostasis, and adipocyte differentiation. Studies have consistently shown that thiazolidinediones improve peripheral insulin action in the muscle. Basal hepatic glucose production is reduced by troglitazone treatment in some studies. All thiazolidinediones have been most effective in conditions associated with insulin resistance such as type 2 diabetes, obesity, impaired glucose tolerance, and polycystic ovary syndrome. The effect of thiazolidinedione treatment on the dyslipidemia of type 2 diabetes has varied among studies and drugs. There has been no good randomized, comparative studies published. Often triglycerides and free fatty acids decrease and HDL-cholesterol increases but LDL-cholesterol may increase also. Marketing campaigns for each drug have tried to claim unique benefits for each. Except for the hepatotoxicity, these claims are not well supported yet. The hepatotoxicity issue should have a major impact on prescribing habits. Although was a major concern with troglitazone, it seems not to be a concern with rosiglitazone and pioglitazone if the investigational trial findings hold true in clinical practice. Rosiglitazone and pioglitazone require liver function monitoring only every other month.

Thiazolidinediones have been shown to be modestly effective in monotherapy, in patients failing sulfonylureas, in improving glycemic control and reducing insulin doses in insulin treated patients, and in combination with metformin. Overall 20-30% of patients failed to respond when troglitazone was used in monotherapy. Because of differences in study design and patient selection comparison is difficult but the other drugs may be more effective in monotherapy. With thiazolidinediones the time course of onset of action requires 1-4 weeks to see an initial response and 6-8 weeks for maximal response. The response is generally modest ranging from 0.8 to 1.5% reduction in HbA1c.

Rosiglitazone is available in 4 and 8 mg tablets. The usual starting dose is 4 mg daily with an increase to 8 mg daily after 12 weeks if the response is inadequate. For

reasons that are unclear 4 mg BID may be more effective than 8 mg daily. Pioglitazone is available in 15,30, and 45-mg tablets with a maximum dose of 45 mg daily. The starting dose is 15 or 30 mg daily. The major unanswered issue with all the thiazolidinediones is their long-term safety. Short-term most studies show a tendency to weight gain, fluid retention sometimes with significant edema, and mild anemia is the main side effects.

Treatment selection

How should a treatment selection for the individual patient be made from among the various options? In the selection process physician and patient preference usually determine the first choice. There are a number of studies that give a general sense of the effectiveness of the pharmacological agents alone or in combination in a variety of situations. However, the grouping and averaging of results when the data is presented tends to obscure individual variability and subtle clinical differences among the subjects. Few studies have tried to very carefully characterize the subjects and examine differences in response to the various agents. In theory, the pharmacological differences of the medications should allow tailoring the choice to the specific characteristics of the patient. In practice, this may be difficult.

When deciding on treatment the definition of treatment goals is extremely important. American Diabetes Association recommendations for treatment goals are provided in Table I for reference. When goals are not achieved, before jumping to medication changes the appropriateness of the goals should be examined. Education of the patient is a vital part of this process. Unless the patient understands the full treatment plan, success is unlikely. No patient will follow all aspects of the treatment plan perfectly. Reasons for failure should be identified and corrected when possible.

TABLE 1.— American Diabetes Association Glycemic Goals

Biochemical Index	Normal	Goal	Action Suggested
Fasting/preprandial plasma glucose	<115 mg/dl	<120 mg/dl	<80 or >140 mg/dl
Postprandial plasma glucose	<140 mg/dl	<180 mg/dl	>180 mg/dl
Bedtime glucose	<120 mg/dl	100-140 mg/dl	<100 or >160 mg/dl
HbA1c*	<6 %	<7 %	>8 %
Glycosylated hemoglobin*	<7%	<8.5 %	>9.5 %

*Normal adjusted for laboratory method.

The initial treatment selection is based on the severity of symptoms and degree of elevation of the glucose. Most patients with marked symptoms and fasting plasma glucose (FPG) >300 mg/dl should be started on insulin treatment. Patients with FPG 200 - 300 mg/dl fall in an intermediate group. One option is to treat them with diet and exercise alone with close follow-up. Failure to respond with improved control should quickly lead to oral agent monotherapy. Most often starting immediately with diet, exercise, and oral agent monotherapy is successful and a better strategy if the patient is symptomatic. In patients with visceral obesity, dyslipidemia, and hypertension, who are apt to have more marked insulin resistance, metformin is a good initial choice followed by acarbose if the HbA1c isn't too high. Rosiglitazone or pioglitazone may be effective in monotherapy. Patients who appear to have more beta cell failure do better on insulin or sulfonylurea treatment. Patients with FPG <200 mg/dl and HbA1c <8% usually don't need medication immediately, but as experience is gained alpha glucosidase inhibitors may be found to have advantages in this group.

Over time oral agent monotherapy fails in most patients. In the past, the recommendation was to increase sulfonylurea doses to the maximum recommended dose before changing therapy. This approach is a mistake. The incremental improvement when glyburide is increased above 10 mg daily or glipizide above 20 mg daily is not impressive. Allowing the glucose control to deteriorate too much before modifying therapy may increase the failure rate. The availability of alpha glucosidase inhibitors, metformin, repaglinide, and the thiazolidinediones provides new options before changing to insulin, and their use should be considered early when the glucose and HbA1c are above goal on moderate doses of sulfonylurea. The potential number of combinations is large. Only experience will teach us if combinations of 3 or even 4 medications are an effective and safe option.

It has become accepted dogma that Type 2 diabetes is a progressive disorder with worsening beta cell function over time leading to increasing HbA1c and the need to modify therapy to achieve treatment goals and that this often requires combinations of medications. This dogma is supported by clinical experience and the United Kingdom Diabetes Study (UKPDS) which found a trend for the HbA1c to increase over time and by HOMA studies demonstrated declining beta cell function. In my opinion the increasing HbA1c was partially related to the treatment design in the UKPDS and there are some lessons that can be learned when applying the findings to clinical practice.

Those randomized to sulfonylurea or metformin had their therapy adjusted upward to maximal doses based on every 3 month FPG > 108 mg/dl and changed to combination therapy with the addition of metformin or a

change to insulin if they had symptoms of hyperglycemia or FPG > 270 mg/dl apparently without reference to SMBG or HbA1c results¹. This is not the treatment strategy that would be followed in most clinical settings in the USA now. Treatment change is more apt to be based on HbA1c and SMBG results. The insulin program was not aggressive. The initial insulin regimen consisted of once-daily long acting or isophane insulin and if the daily dose was above 14 units or if premeal or bedtime FPG was >126 mg/dl regular insulin was added to the regimen. Another reference explains the insulin program slightly differently². This reference says once daily basal insulin was given as an evening injection of ultralente which was increased based on FPG monitored every 3 months >6 mmol/L. When the insulin dose became more than 16 units per day, home blood glucose monitoring was instituted with the addition of either subcutaneous regular insulin therapy before meals or a switch to a regular and isophane insulin regimen: each regimen aimed for preprandial plasma glucose concentrations of 4 to 7 mmol/L. I have no doubt that earlier use of SMBG and a more aggressive insulin program or use of the combinations now available to use might have prevented the increasing HbA1c seen in the insulin treated group.

The UKPDS included 2 sub-studies that examined combination therapy. In 1990 the protocol was modified so that patients on maximal doses of sulfonylurea could be randomized to early addition of metformin or to continue sulfonylurea alone until they developed hyperglycemia symptoms or FPG > 15 mmol/L³. Interpretation of this trial is difficult because initially 35% of those allocated to sulfonylureas plus metformin refused the addition of metformin and after 3 years only 69% were on the combination. After 3 years 30% of those randomized to sulfonylurea had metformin added. 6.5% of those allocated to sulfonylurea and metformin and 5.7% allocated to sulfonylurea alone were transferred to insulin therapy. The investigators concluded that early addition of metformin was effective. I believe this study really points out the need to monitor patients closely and consider combination therapy early.

The second study began in 1994 and involved the double-blind addition of either acarbose or placebo⁴. The group taking acarbose had a 0.5% lower median HbA1c than those on placebo in an analysis by actual therapy. At 3 years only 39% of those randomized to acarbose remained on it. Because all patients no matter their pre-existing therapy were randomized this study demonstrates the potential value of the addition of an alpha glucosidase inhibitor and the usual difficulties with patient tolerance. These patients were not selected based on postprandial glucose determinations.

When considering treatment choices there are other problems in interpreting the UKPDS data. It is not clear if the 170 patients in the last 8 centers randomized to

glipizide have been included in the sulfonylurea analysis.⁵ I can not find any separate publication about this group so the UKPDS does not allow a comparison between the 2 "second generation sulfonylureas" used.

Fortunately since the end of the UKPDS our therapeutic options have expanded and there are a number of clinical studies that give us a good idea of the clinical effectiveness of a variety of combination treatments for type 2 diabetes. We can take advantage of the different pharmacologic actions of medications and synergy of mechanisms of action and treat both insulin resistance and beta cell failure. It is my opinion that overall we are still struggling to learn the optimum patients for the various options and I will present only my personal opinion. The major change in therapy has been the addition of the thiazolidinediones (glitazones). I believe the long-term safety of this class and their optimum use is still open to investigation. Although not available at the time I am preparing this syllabus by the time of the presentation two other combination options may be available. Presented but not yet published are study results suggesting the combination pill metformin/glyburide may be more effective in some type 2 patients than either medication alone. Humalog 75/25 insulin mixture may be more effective in controlling postprandial hyperglycemia and simpler and more accurate for patients. Studies of oral agents have consistently found that when a patient is failing to achieve control with a sulfonylurea that substituting medications is not as effective as adding a second medication. Estimated improvement in HA1c with addition of metformin to a sulfonylurea is -1.7%, of a glitazone to a sulfonylurea -1.2% to -1.8%, of a glitazone to metformin -0.7% to 0.8%, metformin to repaglinide -1.4%, and acarbose to a sulfonylurea -0.5%. Oral agents in combination with insulin may result in greater HbA1c improvement depending on the complexity of the insulin program. Based upon my clinical experience my own preference is to add metformin to sulfonylurea and to insulin in obese patients and to reserve the glitazones for special circumstances. I rarely use sulfonylureas in combination with insulin. I believe additional studies are necessary before the value of regimens using 3 or more oral agents can be evaluated.

Pilares del tratamiento. Educación. Ejercicio.

Nora Márquez

Los pilares sobre los que se basa el tratamiento de la diabetes comprenden:

- La educación diabetológica.
- El plan de alimentación.
- El ejercicio físico.
- La medicación (Insulina - Hipoglucemiantes orales).

Educación diabetológica

Existe consenso en considerar a la educación como el pilar fundamental del tratamiento. Aun la comprensión de la dieta más simple o la técnica de aplicación de la insulina requiere de una enseñanza.

La educación diabetológica no consiste solamente en entregar información, sino que debe contener elementos integrados de conocimientos, participación de vivencias, discusión de casos y otros conceptos para cubrir su objetivo. Este propósito intenta permitirle a la persona con diabetes, una mejor calidad de vida, que acepte su enfermedad y modifique los hábitos y actitudes, aunque sea difícil de lograr, a fin de alcanzar los objetivos generales del tratamiento:

- 1) Mantener al paciente asintomático.
- 2) Lograr una calidad de vida aceptable.
- 3) Obtener el peso corporal ideal.
- 4) Prevenir complicaciones agudas.
- 5) Prevenir o retardar la aparición de complicaciones crónicas.

Formas de educación

La educación debe ser individual y en grupo. Ambas modalidades son complementarias y no excluyentes.

La educación en grupo permite, al enseñar simultáneamente a varias personas que comparten la misma problemática, obtener una mayor interacción y participación y aprovechar al máximo los recursos humanos.

La educación individual es la que se realiza en cada entrevista del profesional con su paciente y es complementaria de la anterior. En este caso se la planifica de acuerdo a las necesidades más inmediatas del mismo y se personaliza el tratamiento.

¿A quién se educa?

La educación está destinada:

- 1) Al paciente y su familia.
- 2) Al equipo de Salud, integrado por los profesionales en relación directa con el paciente (médicos, psicólogo, enfermera, nutricionista, podólogo, profesor de educación física, asistente social, etc.) que serán quienes participen en su educación y en la coordinación de los programas educativos.
- 3) A los líderes de grupos (Asociaciones de diabéticos) que actúan como transmisores del aprendizaje.

Contenidos de la educación

Se relacionan estrechamente con los objetivos. Es importante seleccionarlos y entregarlos paulatinamente.

te, en etapas, desde los más simples a los más complejos.

Todo programa educativo debe contener, como mínimo, conceptos referidos al conocimiento de la enfermedad, de insulino terapia y/o hipoglucemiantes orales, automonitoreo, composición de los alimentos y manejo del plan alimentario, de hipoglucemias e hiperglucemias, de las complicaciones crónicas y pie diabético.

La educación es un proceso y por lo tanto es continua, con refuerzos posteriores para que el paciente no olvide lo que aprendió y reciba un apoyo constante del equipo de educación.

Evaluación

La evaluación es parte del proceso educativo. Se evalúa tanto al paciente para determinar los logros obtenidos, como al programa educativo con el objeto de medir su eficacia y rendimiento, y poderlo modificar según necesidades.

Es necesario evaluar el proceso de enseñanza-aprendizaje en el paciente y también el beneficio de la educación en los parámetros clínicos y metabólicos.

Ejercicio físico

El ejercicio físico es una parte fundamental en el tratamiento de la Diabetes puesto que contribuye a mejorar el control metabólico, disminuye los factores de riesgo cardiovascular, ayuda al mantenimiento del peso corporal adecuado y además proporciona bienestar psicofísico a quienes lo practican.

Beneficios del ejercicio:

La actividad física regular y mantenida ayuda a reducir los factores de riesgo asociados con el desarrollo de enfermedad cardiovascular, ya que provoca diversos cambios:

- a) Disminuye el nivel de lípidos sanguíneos contribuyendo al descenso de los triglicéridos y al incremento del colesterol HDL.
- b) Reduce la presión arterial.
- c) Aumenta la circulación colateral, especialmente en los pacientes que padecen enfermedad vascular periférica.
- d) Mejora el transporte de oxígeno y reduce la viscosidad de la sangre.
- e) Disminuye la frecuencia cardíaca en reposo y durante la actividad física.
- f) Mejora la tolerancia a la glucosa.

Se ha comprobado que el ejercicio físico aumenta la sensibilidad a la insulina, con disminución de sus requerimientos.

Incrementa el depósito de glucógeno muscular y la captación de aminoácidos de los tejidos. Por otra parte favorece la reducción de peso en el paciente diabético tipo 2, no insulino dependiente, lo cual es muy importante considerando que la obesidad es un factor de riesgo cardiovascular.

Consideraciones generales

El ejercicio debe ser realizado en forma regular, evitando la práctica de ejercicios extremos, anaeróbicos, como las carreras rápidas, escalar cerros, etc. Se debe tener en cuenta la aptitud y las preferencias del paciente ante una actividad física.

Contraindicaciones del ejercicio

Pacientes descompensados y/o complicados con retinopatía proliferativa o nefropatía moderada o severa.

Práctica de ejercicios que pongan en peligro la vida del paciente (buceo, alpinismo, etc.)

Precauciones

Hipoglucemias: el paciente con diabetes tipo 1, insulino dependiente, debe asegurarse la ingesta de colaciones extras antes de la práctica del ejercicio y/o durante el mismo, si éste es muy prolongado además deberá llevar consigo carbohidratos de absorción rápida a fin de evitar las hipoglucemias.

Plan de alimentación en la diabetes tipo 2

Estrella Menéndez

Las metas del plan de alimentación en el diabético tipo 2 son:

- conseguir o mantener un peso razonable o pactado, que en pacientes con obesidad será entre el 5 y el 15% menos del peso actual y en individuos en peso dentro de límites normales el mantenimiento del mismo
- fraccionar la alimentación y adecuarla con la medicación que recibe el paciente
- mejorar el control glucémico, lipídico, de la tensión arterial y del ácido úrico
- conseguir una alimentación armónica y adecuada en nutrientes esenciales, moderadamente hipocalórica, evitando dietas disarmonicas que no puedan mantenerse en el tiempo
- realizar educación nutricional continua, con lenta modificación de los hábitos higiénico dietéticos: comer en forma moderada y realizar actividad física.

Prescripción del plan de alimentación

Valor calórico total: entre 20 y 25 cal/ kg peso razonable o 500 a 1000 calorías menos del VCT calculado en pacientes con obesidad o sobrepeso.

26 a 35 cal/ kg de peso en pacientes delgados o en normopeso, según la actividad física que realiza.

Proteínas: 1 g a 1.2 g/ kg de peso corporal. Se desciende a 0.8 g / kg peso en pacientes con proteinuria.

Grasas: hasta el 30% del VCT. Los ácidos grasos saturados no deben superar el 10% del total, el resto entre 7 y 10% de ácidos grasos poliinsaturados y entre 10 y 13 % de ácidos grasos monoinsaturados.

Si el paciente presenta hipertrigliceridemia se aconseja aumentar la ingesta de grasa monoinsaturada hasta un 20% y el total de grasa hasta el 35%.

Hidratos de carbono: hasta completar valor calórico, aportando siempre polisacáridos de absorción lenta

(almidones) y fibra (variedades integrales o con salvado)

Colesterol: < 300 mg/día

Fibra: 20-25 g/día

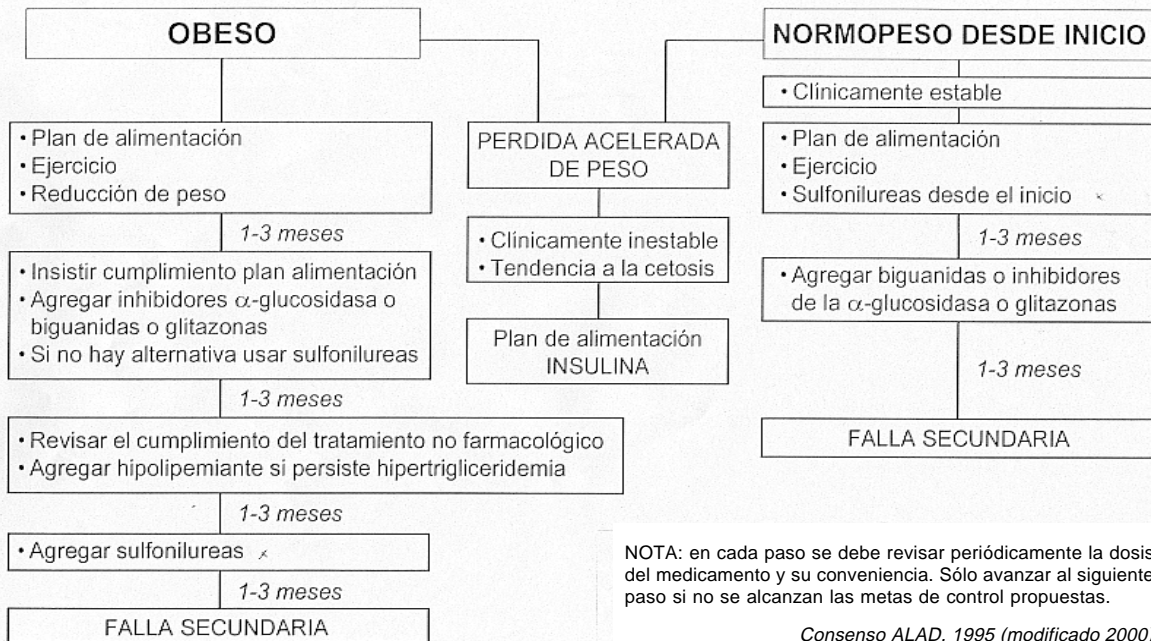
Minerales y vitaminas: se recomienda 3 g de sodio en normotensos, 2,4 g en hipertensos y 2 g en insuficiencia renal. El resto de los minerales y vitaminas igual a la población general. El reemplazo de magnesio sólo se aconseja cuando existe un alto riesgo de carencias.

Fraccionamiento: se aconseja 4 comidas y eventualmente 2 colaciones, especialmente en aquellos pacientes que se desea el descenso de peso.

Edulcorantes: se aconseja el uso de edulcorantes no calóricos para evitar el consumo de calorías vacías, la fructosa u otros edulcorantes calóricos no presentan ventajas, deben consumirse como reemplazo del azúcar o de otro hidrato de carbono, pues tienen igual valor calórico.

Algoritmo en el tratamiento de la diabetes tipo 2

Maximino Ruiz – Norma Ferrari



NOTA: en cada paso se debe revisar periódicamente la dosis del medicamento y su conveniencia. Sólo avanzar al siguiente paso si no se alcanzan las metas de control propuestas.

Consenso ALAD. 1995 (modificado 2000)

Nefropatía diabética

Alicia E. Elbert

La nefropatía es una complicación crónica de la diabetes, su prevalencia es creciente y afecta a los países desarrollados a 30-40% de los pacientes en tratamiento sustitutivo renal.

En recientes estadísticas en la Argentina la incidencia de la nefropatía diabética es del 32%, y su prevalencia del 18.5%, lo cual representa un costo socio económico muy significativo.

En los últimos años se ha intentado desarrollar metodologías que permitan detectar en forma temprana las primeras señales de alteración, las cuales se expresan por la presencia de albumina en la orina, permitiendo realizar tratamientos intensivos y precoces para retardar la aparición de la insuficiencia renal.

La microalbuminuria significativa en cualquier forma de recolección ha sido consensuada en valores de 30-300 mg/24 horas o 20-200 µg/min.

Para confirmar la presencia de nefropatía incipiente, la microalbuminuria debe ser persistente, esto significa que el valor debe ser hallado en la recolección en dos ocasiones de tres en el transcurso de 3 a 6 meses.

Su solicitud debe realizarse a partir del 5 año de antigüedad de la diabetes en los pacientes tipo 1 y desde el comienzo de la misma en el tipo 2.

El diagnóstico en esta etapa de la nefropatía diabética es el primer escalón para un óptimo tratamiento.

También deben ser evaluados los factores de riesgo de la progresión a la etapa clínica: mal control metabólico, hipertensión arterial, tabaquismo, depleción de volumen, uropatía obstructiva, fármacos nefrotóxicos (AINE, aminoglucósidos, etc.), el uso de material de contraste para estudios radiológicos sin la precaución necesaria para disminuir sus efectos tóxicos.

Antes de iniciar el tratamiento es necesario considerar también los factores genéticos que se expresan en un mayor riesgo a desarrollar la enfermedad renal en aquellas familias con hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, o nefropatía.

Entender la fisiopatología de esta complicación permite comprender la necesidad de un tratamiento intensificado tanto desde el aspecto metabólico como del hemodinámico.

La glucosa, los productos de Amadori y los de glicación avanzada cumplen un rol importante en el desarrollo de la nefropatía, el aumento de los mismos ha sido detectado como causante de alteración observada en el riñón diabético lo cual plantea futuras posibilidades de tratamiento.

Los elementos a tener en cuenta en la actualidad para el tratamiento de esta complicación, avalados por los

estudios DCCT realizados en pacientes tipo 1 y por UKPDS en pacientes tipo 2 son:

- a) Control glucémico intensificado: a través de la educación profundizada, de la actividad física, de la medicación adecuada se puede disminuir la complicación en forma significativa.
- b) Control de la presión arterial intensificado: su objetivo es enlentecer la caída del filtrado glomerular y el requerimiento de terapia sustitutiva renal. Sin el tratamiento, el deterioro del filtrado es aproximadamente de 12 ml/min/año.
- c) Plan alimentario: valor calórico adecuado, control o restricción proteica según la función renal (siempre de alto valor biológico) y restricción de sodio.
- d) Tratamiento farmacológico: drogas que mejoran la hemodinamia renal, su efecto sobre los niveles de proteinuria optimizan la evolución de la nefropatía pues ella constituyen un factor de riesgo independiente para el deterioro de la función renal.
- e) No fumar

Para un futuro quedará el tratamiento con drogas que alteren y/ o modifiquen los productos anómalos producidos por el proceso de glicación, etc.

Neuropatía diabética

Cristián Giannaula

La Diabetes Mellitus es una enfermedad crónica, que a lo largo de su evolución puede presentar complicaciones agudas como la cetoacidosis, o la hipoglucemia y complicaciones crónicas, dependientes en general de las alteraciones macroangiopáticas y microangiopáticas. Dentro de estas complicaciones crónicas, se incluye la "neuropatía diabética", que es sin lugar a dudas la de mayor prevalencia en la población diabética tanto tipo 1 como tipo 2.

La neuropatía diabética, es un daño focal o difuso del sistema nervioso somático o autónomo, causado por la Diabetes Mellitus.

La prevalencia varía según los diferentes autores entre 10 y 100 %, principalmente por la diferencia en la definición de criterios diagnósticos y métodos de detección.

La etiología es multifactorial, involucrando principalmente a factores metabólicos e isquémicos.

El diagnóstico debe ser clínico, reservando los métodos cruentos para casos especiales.

Las clasificaciones existentes son varias, pero se prefieren la anatomofuncional, dentro de la cual se incluye a la forma simétrica distal sensitivo motora que no sólo es la más frecuente sino que además se vincula directamente con la génesis del pie diabético.

El tratamiento incluye:

Tratamiento del dolor: antiinflamatorios no esteroides, antidepresivos, anticonvulsivantes, antiarrítmicos, ácido tióctico, otros.

Tratamiento de la neuropatía autonómica: que varía según esté dirigido a controlar la gastroparesia, la diarrea neurogénica, la hipotensión postural, etc.

Tratamiento preventivo: es el más importante y está relacionado directamente con los valores glucémicos a lo largo del tiempo. En el DCCT se demostró que, el tratamiento intensificado en pacientes sin neuropatía redujo el riesgo de su aparición en 69% y detuvo la progresión de la misma en los pacientes ya complicados en un 57%.

Factores de riesgo aterogénicos asociados a diabetes

Mercedes A. Traversa

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica cuya prevalencia en nuestro país es de alrededor del 7%.

Su forma clínica más frecuente es la diabetes tipo 2 (DM 2), que se ha transformado en una de las enfermedades crónicas de mayor prevalencia en mayores de 65 años.

Está claramente establecido que se trata de una enfermedad poligénica y compleja, que ocurre por la interacción de diferentes genes con factores ambientales desencadenantes.

En poblaciones con alta prevalencia de DM 2 la insulinoresistencia (IR) es el defecto genético primario y la hiperinsulinemia el mecanismo adaptativo a la alteración de la acción de la insulina.

Numerosas evidencias demuestran que este mecanismo está implicado, además, en el desarrollo de hipertensión arterial, obesidad central e hiperlipidemia. La frecuente asociación de estos factores de riesgo aterogénicos (FRA) explica que la enfermedad aterosclerótica sea la primera causa de morbimortalidad en la DM 2.

Hasta no hace mucho tiempo los conocimientos sobre la enfermedad vascular asociada a diabetes se limitaban a una descripción clínica. La información actual hace posible comprender en forma integrada algunos mecanismos responsables; en este sentido el rol central del endotelio ha quedado demostrado por la identificación de distintos marcadores de disfunción endotelial (DE) asociados a la presencia de los FRA.

La activación del endotelio explica en gran medida la macroangiopatía, el vasoespasmo, la reoclusión y la injuria de reperusión.

Se han planteado distintos modelos teóricos para explicar la angiopatía diabética, la hipótesis hemodinámica de la DE provocada por la hiperglucemia (a través del aumento de la presión y del flujo capilar con hiperfiltración) y la hipótesis endotelial de la IR asociada a la diabetes tipo 2.

Aunque los mecanismos patogénicos que vinculan a los FRA con la DE y la macroangiopatía no han sido totalmente aclarados, las intervenciones terapéuticas orientadas al tratamiento de los FRA como los cambios del estilo de vida, la normalización de los lípidos y el tratamiento de la hipertensión arterial han demostrado eficacia y han disminuido la morbimortalidad cardiovascular.

En relación al control glucémico se ha demostrado que la hiperglucemia está directamente ligada con el desarrollo y progresión de las complicaciones microvasculares en pacientes con diabetes tipo 1. En diabetes tipo 2, los ensayos de intervención controlada para evaluar el beneficio de la disminución de la glucemia sobre la incidencia de las complicaciones vasculares han aportado resultados conflictivos, en especial sobre la macroangiopatía.

El UKPDS, estudio de intervención prospectivo de 11 años de seguimiento comparó los efectos de la terapia convencional versus el tratamiento intensificado en pacientes con diabetes tipo 2 recientemente detectada.

El estudio:

- Determinó que la disminución de la glucosa en sangre, reduce el riesgo de infarto de miocardio fatal y no fatal y la muerte súbita (16%), independientemente de la disminución de los lípidos, si bien con dudosa significación estadística.
- No mostró incremento de los eventos cardiovasculares ni de la mortalidad en pacientes asignados a insulino terapia, aun cuando sus niveles de insulinemia en ayunas fueran más elevados que aquellos de los pacientes con tratamiento convencional.
- Estableció que el control riguroso de la presión sanguínea, tanto con un inhibidor de la ECA como con un beta-bloqueante, redujo significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares y microvasculares.

A pesar de que la mayor incidencia de enfermedad microvascular ha sido probada sólo con glucemias en ayunas superiores a 126 mg/dl, estudios epidemiológicos han sugerido que el umbral glucémico para un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular puede ser mucho menor, posiblemente cercano al límite superior del rango normal (alrededor de 110 mg/dl).

Pese a ello, tanto el rol de la hiperglucemia como el de la hiperinsulinemia en las complicaciones cardiovasculares todavía no ha sido aclarado.

Bibliografía

1. Turner RC, et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: Progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA* 1999; 281: 2005-12.
2. Turner RC, et al. United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: A 9-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Annals Int Med* 1996; 124:136-45.
3. Wright AD, et al. UKPDS 28: A randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 87-92.
4. Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (UKPDS 44). *Diabetes Care* 1999; 22: 960-4.
5. UKPDS Study group. Intensive Blood-Glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and the risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.