

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

DIABETES MELLITUS. UNA REVISIÓN

Hernando Vargas Uricoechea*

RESUMEN

La Diabetes Mellitus es un grupo de desórdenes con un número de características comunes, de las cuales el aumento en el nivel de glicemia es, por definición, la más evidente, donde también se presenta un trastorno del metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas; se produce por la presencia de resistencia insulínica y/o por disminución en la capacidad secretora de insulina por parte de la célula beta, generando un impacto negativo de extrema importancia a nivel micro y macro vascular; el conocimiento actual de la enfermedad ha permitido realizar avances importantes en la prevención y abordaje farmacológico, con la creación de nuevos medicamentos y optimización de aquellos más antiguos.

Palabras clave: diabetes, obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial, enfermedad microvascular, enfermedad macro vascular, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, acarbose, inhibidores de DPP-IV, GLP-I, insulino terapia.

ABSTRACT

Diabetes Mellitus is a group of disorders with a number of common features, including an increase in the level of glucose is by definition the most obvious, which also presents a disorder of the metabolism of carbohydrates, lipids and proteins, are produced by the presence of insulin resistance and / or a decline in the ability secreting insulin by the beta cell, generating a negative impact of extreme importance at the micro and macro vascular; current knowledge of the disease has led to important advances in preventing and tackling drug, with the creation of new drugs and optimization of those older.

Key Words: diabetes, obesity, dyslipidemia, hypertension, microvascular disease, macro-vascular disease, sulfonylureas, biguanide meglitinidas, acarbose, DPP-IV inhibitors, LPG-I, insulin therapy.

Recibido para evaluación: enero 15 de 2008. Aprobado para publicación: julio 18 de 2008.

* Especialista en Medicina Interna y Endocrinología. Candidato a MSc en Epidemiología. Profesor Asistente Departamento de Medicina Interna y Director de la Unidad de endocrinología, diabetes y metabolismo, Uuniversidad del Cauca.

Correspondencia: Dr Hernando Vargas U. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca. Carrera 6 No. 13 N 50, Popayán, Cauca, Colombia. E mail: hernandovargasu10@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) ha ido incrementando su frecuencia de manera vertiginosa; en 1998, el número de personas en Estados Unidos de Norte-América (USA) con diagnóstico de diabetes fue estimado en 10.4 millones, lo cual representaba un aumento de 2.9 millones de casos diagnosticados desde 1980. Cerca de la mitad de dicho incremento se atribuyó al aumento en la edad de la población. Los otros factores demográficos que incrementaban dicha frecuencia se relacionaban con la raza, obesidad, estilo de vida y género.

Algunos estudios proyectan el número de personas con diagnóstico de diabetes, con un 46% en el incremento del diagnóstico de la enfermedad en USA en el año 2050; esas proyecciones indican entonces un aumento de 7.5 millones de individuos con diabetes en 1987 a más de 11 millones en el año 2025.

Basados en el escenario más probable, se proyecta que en 50 años el número de personas con diagnóstico de diabetes en Norte-América podría incrementarse en un 165% (de 11 millones en el año 2000 a 29 millones en el año 2050). El mayor incremento se presentaría en personas mayores de 75 años de edad.

La diabetes es reconocida como un problema de salud pública de proporciones pandémicas, con costos inaceptablemente elevados para cualquier sistema de salud; lo anterior va en dirección con el concepto de que solo la mitad de los pacientes son diagnosticados, originando una alta prevalencia de complicaciones micro y macro vasculares por falta de intervención temprana en esos individuos.

Un amplio rango de intervenciones están disponibles para el abordaje del paciente con diabetes; sin embargo, la mayoría no alcanza las metas de control glicémico, y más aún, siguen evolucionando hacia la presencia de daño micro y macro vascular, con graves secuelas y disminución en las tasas de supervivencia.

El objetivo de la siguiente revisión es proveer al personal de salud las bases necesarias para la prevención y manejo de pacientes con diabetes, en un enfoque de medicina basada en la evidencia, con el propósito de mejorar las conductas generales aplicadas en el tratamiento de esos pacientes.

DEFINICIÓN

La DM es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglicemia, la cual resulta de defectos en la

secreción de insulina, en su acción, o en ambos. La hiperglicemia crónica se asocia a largo plazo con fallo de varios órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón, endotelio y vasos sanguíneos. La definición de diabetes hace mención entonces a un nivel de glicemia lo suficientemente elevado, capaz de colocar al paciente en riesgo de complicaciones específicas desencadenadas por la enfermedad (especialmente complicaciones microvasculares) (1,2).

EPIDEMIOLOGÍA

La diabetes actualmente alcanza dimensiones epidémicas, se estima que afecta a más de 170 millones de personas en el mundo; adicionalmente, para el año 2010 puede existir un crecimiento del 50% en el número de individuos con la enfermedad, siendo mayor el crecimiento en África, Asia y Sur-América.

En países desarrollados la prevalencia alcanza un 7%, y entre adolescentes obesos de raza blanca el 4% tiene diabetes y el 25% se presenta con intolerancia a la glucosa. Dentro del total de pacientes con diabetes, el 90% tienen diabetes tipo 2 (3,4).

Latinoamérica (LA) como región geográfica incluye casi 500 millones de habitantes, y se espera un aumento del 14% en los próximos 10 años. Existe alrededor de 15 millones de personas con DM en LA y esta cifra llegará a 20 millones en 10 años - mucho más de lo esperado por el simple incremento poblacional-. Este comportamiento epidémico probablemente se debe a varios factores, entre los cuales se destacan la raza, el cambio en los hábitos de vida y el envejecimiento de la población. La mayoría de la población latinoamericana es mestiza (excepto Argentina y Uruguay), pero todavía hay algunos países como Bolivia, Perú, Ecuador y Guatemala donde más del 40% de los habitantes son indígenas.

Estudios en comunidades nativas americanas han demostrado una latente pero alta propensión al desarrollo de diabetes y otros problemas relacionados con resistencia a la insulina, que se hace evidente con el cambio en los hábitos de vida, lo cual está ocurriendo en forma progresiva. De hecho, entre un 20 y un 40% de la población de Centro-América y la región andina todavía vive en condiciones rurales, pero su acelerada migración probablemente está influyendo sobre la incidencia de la DM2. La prevalencia en zonas urbanas oscila entre 7 y 8%, mientras en las zonas rurales es apenas del 1 al 2%.

La mortalidad atribuida a personas con diabetes se sugiere que es del 4.2% en hombres y del 7.7% en mujeres en el

reino unido (U.K), es probable que exista cierta sub-estimación de la enfermedad en éste tipo de personas, aunque está bien establecido que todo varón mayor de 60 años, con diabetes de reciente diagnóstico y sin enfermedad arterial existente, puede esperar una reducción de 8-10 años de vida, en presencia de manejo inadecuado (1,3).

PATOGÉNESIS DE LA DIABETES TIPO 2

La diabetes tipo 2 es un desorden endocrino que se caracteriza por múltiples defectos en la acción y en la secreción de insulina.

En el estado post-absortivo, la mayoría del gasto total de glucosa corporal ocurre en los denominados tejidos independientes de insulina (~50% en cerebro y ~25% en tejidos espláncnicos) el 25% restante del gasto de glucosa ocurre en tejidos dependientes de insulina, principalmente en el músculo; el tejido adiposo también interviene en el metabolismo de glucosa -aunque únicamente el 5% de la captación de glucosa por tejidos periféricos se realiza en este órgano- juega un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa corporal total a través de la regulación de la liberación de ácidos grasos libres a partir del depósito de triglicéridos, y a través de la producción de adipocitoquinas que influyen la sensibilidad a la insulina en el músculo y en el hígado (5,6,7,8). Una vez se presenta el ingreso de glucosa al organismo, el equilibrio existente entre captación y consumo se altera, y el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa depende entonces de cuatro procesos que pueden ocurrir simultáneamente, de manera integrada y altamente coordinada, dichos procesos en mención son:

1. **Secreción de insulina.**
2. **Captación de glucosa en los tejidos:** 1. Periférica (principalmente en músculo) y, 2. Esplácnica (hígado e intestino).
3. **Supresión de la producción hepática de glucosa:** 1. Disminución ácidos grasos libres y, 2. Disminución de glucagón.
4. **Ruta de administración de glucosa.**

Como consecuencia al aumento de los niveles de glucosa, la respuesta metabólica se traduce en el aumento en la secreción de insulina por parte de la célula beta pancreática, la presencia de hiperglicemia/hiperinsulinemia estimula la captación de glucosa tanto periférica como esplácnica y suprime además la producción hepática de glucosa; por lo tanto, los defectos en el funcionamiento de la célula beta pueden conllevar a la presencia de intolerancia a la glucosa ó diabetes.

El uso de glucosa basal es de aproximadamente 2.0 mg/kg/min, el 85% de la producción endógena de glucosa se deriva del hígado y el 15% restante del riñón, además la glucogenólisis y la gluconeogénesis contribuyen a la tasa basal de producción hepática de glucosa (9,10).

Secreción de insulina en diabetes tipo 2: En los pacientes diabéticos tipo 2 se presentan dos mecanismos fisiopatológicos básicos causales de la enfermedad:

1. **Resistencia a la insulina:** La cual está presente cuando los efectos biológicos de la insulina son menores a los esperados tanto para el depósito de glucosa en tejidos periféricos, como para la supresión de la producción de glucosa (principalmente en hígado).
2. **Deterioro en la producción de insulina por parte de la célula beta:** en general, el diabético tipo 2 manifiesta inicialmente la resistencia a la insulina como principal mecanismo fisiopatológico de la enfermedad; con el avance de la misma, la capacidad productora de insulina en la célula beta disminuye, y aunque pueden existir niveles de insulina muy por encima de lo normal, el paciente termina siendo "hipo-insulinémico" para sí mismo (ver abajo) ocasionalmente se encuentran pacientes cuyo principal mecanismo es la disminución en la producción de insulina, y el fenómeno de resistencia a insulina se presenta conjunta o posteriormente a la alteración en la producción de insulina.

Si el mecanismo predominante es el de resistencia a la insulina, el paciente compensa la misma a través del aumento en la producción de la hormona por parte del páncreas.

En la forma temprana de la enfermedad, la resistencia a la insulina está bien establecida, pero la tolerancia a la glucosa permanece normal, ya que existe un aumento compensatorio en la secreción de ésta hormona.

Este mecanismo inicialmente es eficaz en el mantenimiento de los niveles de glicemia; sin embargo, si no se corrigen los factores que determinan esta resistencia (el más importante es la obesidad) la capacidad productora de insulina por parte de la célula beta disminuye, originando una disminución en los niveles absolutos de insulina que pueden estar elevados en relación a una persona sana por definición, pero para un paciente con requerimientos altos de insulina para vencer el fenómeno de resistencia, esta secreción de la hormona es inapropiada (en otras palabras, el paciente es "hipo-insulinémico" para sí mismo) (11,12).

Durante la fase "pre-diabética" la resistencia a la insulina se presenta de forma leve a moderada, y solo se requieren in-

crementos leves en la secreción de insulina para compensar el fenómeno de resistencia; cuando éstos pacientes entran en un grado mayor de resistencia se vuelven incapaces de compensarla, por lo que el paciente diabético tipo 2 a pesar de tener como predominio fisiopatológico la resistencia a la insulina, es necesario que manifieste cierto grado de alteración en la secreción de insulina; incluso, se considera que el funcionamiento de la célula beta en diabéticos tipo 2 está reducida aproximadamente en un 50% en el momento del diagnóstico.

Una vez se ha presentado la hiperglicemia, ésta no debe ser vista únicamente como una manifestación o marcador de laboratorio de diabetes; más que eso, la hiperglicemia debe ser considerada como un factor patogénico que compromete la secreción de insulina y perpetúa el estado diabético.

En la célula beta, el metabolismo oxidativo de la glucosa puede originar la producción de especies reactivas de oxígeno, las cuales son normalmente eliminadas por enzimas como la catalasa y la superóxido dismutasa, además, la glutatión peroxidasa también hace parte del complejo enzimático involucrado en el metabolismo de las especies reactivas de oxígeno.

La hiperglicemia conlleva a la formación de grandes cantidades de especies reactivas de oxígeno en la célula beta, produciendo daño celular y apoptosis de dicha célula.

En realidad, el deterioro de la secreción de insulina a lo largo del tiempo es el curso usual de muchos pacientes, los cuales terminan a la larga con deficiencias moderadas-severas de insulina después de aproximadamente 10 años de evolución de la enfermedad; a éste estado en donde el nivel de hiperglicemia puede frenar de alguna forma la producción de insulina se denomina "gluco-toxicidad" (13,14).

De igual forma, las alteraciones del metabolismo lipídico juegan un papel fundamental en la secreción de insulina mediada por glucosa, a nivel del citosol los ácidos grasos de cadena larga representan la forma intracelular activada de los ácidos grasos libres y el sustrato para las enzimas que los metabolizan, los cuales parecen desencadenar secreción de insulina.

Los ácidos grasos libres son transportados hacia la célula beta y se transforman en acil-CoA, los cuales se transportan hacia la mitocondria por la carnitina- palmitoil-transferasa 1 (CPT-1) donde sufren un fenómeno de beta-oxidación.

En presencia de elevación de la glucosa plasmática, este

proceso se inhibe, la concentración citosólica de ácidos grasos de cadena larga aumenta y la secreción de insulina se estimula. El fenómeno a través del cual la concentración de elementos grasos frena la producción de insulina se denomina "lipo-toxicidad". En general, en diabéticos tipo 2 puede presentarse tanto el fenómeno de gluco-toxicidad como el de lipo-toxicidad de forma conjunta, proceso a menudo llamado "lipo-gluco-toxicidad" ya que la gluco-toxicidad puede ser mediada por el proceso de lipo-toxicidad, y también a que la secreción de insulina alterada puede persistir por periodos de tiempo prolongados después de la exposición de la célula beta a la glucosa o a lípidos.

Es probable entonces que las alteraciones en el metabolismo intracelular de lípidos comprometan la expresión de genes que codifican proteínas envueltas en la secreción de insulina mediada por glucosa (15,16,103).

En diabéticos tipo 2, la concentración plasmática de insulina en ayunas puede encontrarse normal o elevada, y la secreción basal de insulina se encuentra incrementada, de esta forma, un aumento en los niveles plasmáticos de glucosa de 80 a 140 mg/dL, origina un incremento de 2.0-2.5 veces más en el nivel de insulina, éste aumento progresivo en el nivel de insulina plasmática es visto como una respuesta adaptativa del páncreas al deterioro progresivo en la homeostasis de glucosa.

Cuando los niveles de glucosa en ayunas sobrepasa el valor de 140 mg/dL, la célula beta es incapaz de mantener esta tasa elevada de secreción de insulina, y su concentración empieza a declinar, lo que origina un aumento en la producción de glucosa por parte del hígado -la cual es determinante principal de la concentración de glucosa plasmática en ayunas-.

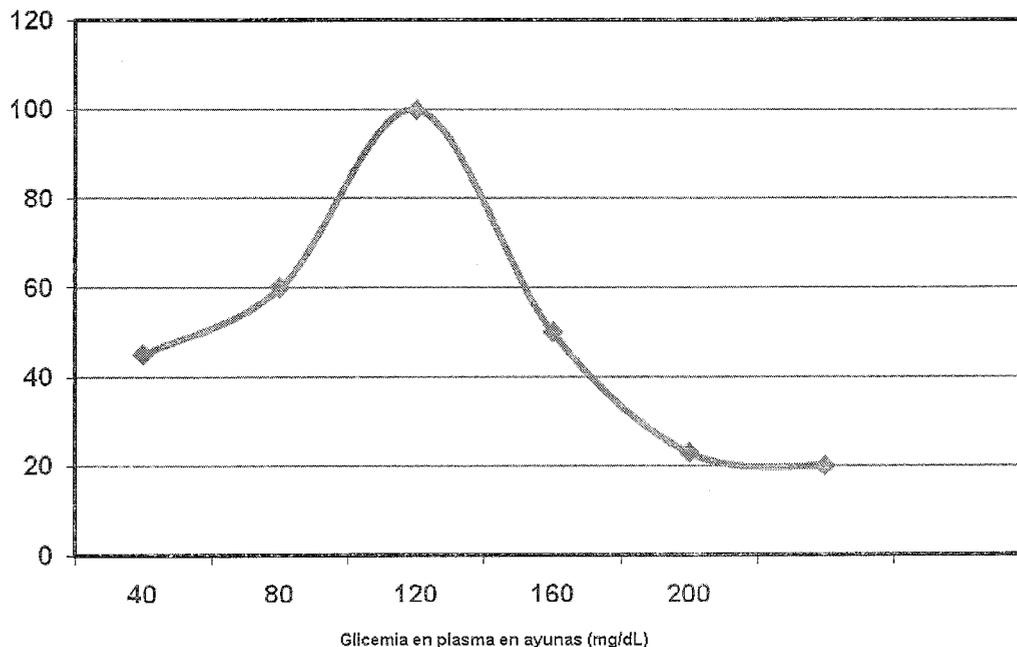
Las personas con niveles de glicemia en ayunas entre 150-160 mg/dL secretan una cantidad de insulina similar a la de personas saludables no diabéticas; si el nivel de glicemia es mayor a 160 mg/dL, la respuesta de insulina en plasma vista en términos absolutos es baja.

Si los niveles de glicemia exceden valores de 200 mg/dL, la respuesta de insulina en plasma como respuesta a los cambios dados en la glucosa estaría notoriamente disminuída.

La historia natural de la diabetes tipo 2 inicia con un perfil de tolerancia a la glucosa normal, luego se desarrolla intolerancia a la glucosa con hiperinsulinemia compensatoria y posteriormente, diabetes florida (figura 1).

Figura 1. Curva de Starling de la secreción de insulina pancreática. En pacientes con peso normal con intolerancia a la glucosa y diabetes leve, la respuesta de la insulina en plasma a una carga oral de glucosa se incrementa progresivamente hasta que la glicemia en ayunas alcanza un valor de 120 mg/dL. Los aumentos posteriores en la glicemia en ayunas se asocian con una declinación progresiva en la secreción de insulina.

Respuesta promedio
de insulina en plasma
durante una carga oral
de glucosa ($\mu\text{U/ml}$)



Resistencia a la insulina: La resistencia a la insulina está fuertemente asociada con obesidad y con inactividad física, varios mecanismos median ésta interacción, un número de hormonas circulantes, citoquinas y combustibles metabólicos como ácidos grasos no esterificados modulan la acción de insulina. El incremento marcado en los depósitos de triglicéridos en el tejido adiposo, especialmente a nivel visceral y grasa subcutánea profunda conlleva a un aumento en el tamaño del adipocito, el cual es resistente a la habilidad de la insulina para suprimir la lipólisis. Esto origina un incremento en la liberación de ácidos grasos no esterificados y glicerol, ambos agravan la resistencia a la insulina en músculo esquelético e hígado.

El depósito excesivo de grasa no solo en adipocitos sino en células no adiposas también juega un papel importante, ya que un incremento en los lípidos intra-miocelulares se asocia con resistencia a la insulina en el músculo esquelético.

La insulina origina ciertas respuestas metabólicas pleiotrópicas a través de la unión y activación de receptores específicos de membrana plasmática con actividad de tirosina quinasa.

En estados de resistencia insulínica, varios mecanismos moleculares bloquean las señales de insulina, así la expresión de la fosfotirosina fosfatasa 1B se presenta -la cuál tiene un papel importante en la regulación negativa de las señales de insulina.

El incremento en la concentración de ácidos grasos no esterificados y de citoquinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) e interleuquina 6 también afectan adversamente la cascada de señales de insulina, inhibiendo el metabolismo de glucosa estimulado por insulina en el músculo esquelético, permitiendo el fenómeno de gluconeogénesis hepática.

Mientras los niveles circulantes de ácidos grasos no esterificados se incrementan en la obesidad visceral, la concentración de proteínas específicas del tejido adiposo como la adiponectina se encuentra disminuída, reduciendo los efectos dependientes de señales de insulina en hígado y músculo, la adiponectina induce supresión de la gluconeogénesis hepática, lo que explica de alguna forma su efecto en el metabolismo glucídico.

En este sentido, el término resistencia a la insulina es utilizado siempre con el fin de indicar un defecto relativo en la habilidad de un nivel específico de hiperinsulinemia fisiológica para estimular la captación de glucosa en el músculo. Aunque la habilidad de la insulina para inhibir la lipólisis en el tejido adiposo va de forma paralela al defecto en la estimulación de insulina, muchos otros tejidos mantienen su respuesta normal a la acción de la hormona, incluso el tejido muscular y adiposo difieren en la naturaleza de su respuesta a la insulina. El tejido adiposo es mucho más sensible a la insulina, y la concentración de ácidos grasos libres son suprimidos a una concentración de insulina en plasma de $20\mu\text{U/mL}$; éste nivel de insulina tiene un efecto menor sobre la captación de glucosa en el músculo. Cuando los niveles de insulina disminuyen después de un ayuno nocturno, el efecto anti-lipolítico de la insulina es mínimo, la liberación de ácidos grasos libres desde los depósitos del tejido adiposo se acentúan, y muy poca cantidad de glucosa es tomada por el músculo.

Después de consumir una cantidad determinada de alimentos, la concentración de insulina en plasma aumenta, la captación de glucosa en el músculo se incrementa y se realiza el metabolismo de glucosa en el tejido graso, inhibiendo además la conversión de triglicéridos a ácidos grasos libres. Los niveles circulantes de insulina por lo tanto modulan la síntesis hepática y liberación de triglicéridos. En personas no diabéticas, la resistencia a la insulina en el músculo y en el tejido adiposo originan un incremento en la concentración de insulina y de ácidos grasos libres a lo largo del día, la hiperinsulinemia que actúa sobre un hígado sensible a insulina estimula la incorporación de ácidos grasos libres a la síntesis de triglicéridos en este órgano; lo anterior explica la hipertrigliceridemia que ocurre frecuentemente en individuos resistentes a insulina.

Existe cierta controversia en la relación existente entre resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, secreción hepática de triglicéridos y de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) y la concentración de triglicéridos a nivel plasmático; en general, la resistencia a la regulación de la insulina del tejido muscular y adiposo conlleva a niveles altos de insulina y de ácidos grasos libres, los cuales estimulan la secreción hepática de triglicéridos y de VLDL, incrementando entonces la concentración plasmática de triglicéridos (17,18).

Dentro de las causas de resistencia a la insulina, además de la obesidad se destacan:

- a) **Edad:** La edad se asocia con cambios en la composición corporal, con pérdida de tejido muscular y aumento de tejido adiposo, originando algunos de los mecanismos descritos anteriormente.
- b) **Embarazo:** La resistencia a la insulina se presenta generalmente en el tercer trimestre del embarazo, el aumento de los ácidos grasos libres como consecuencia del incremento de tejido adiposo durante las fases iniciales del embarazo, y el aumento en la expresión de hormonas lipolíticas, lactógeno placentario y gonadotropina coriónica, además del aumento en hormonas contrareguladoras como cortisol y otras hormonas como estrógenos y progesterona, contribuyen a la resistencia a la insulina, la cual puede ser vista en este contexto como una respuesta adaptativa para preservar carbohidratos para órganos como el sistema nervioso central.
- c) **Ejercicio:** La inactividad física disminuye la sensibilidad a la insulina, el ejercicio físico incrementa la expresión del transportador de glucosa 4 (glut-4) en el músculo esquelético, permitiendo que la utilización de la glucosa en este órgano sea mejor.

Deterioro en la producción de insulina por parte de la célula beta: A pesar del mecanismo conocido de resistencia a la insulina como el principal desencadenante en la presencia de diabetes, existen pacientes en donde la deficiencia absoluta de insulina con o sin alteración en la sensibilidad a la insulina está presente, llevando al desarrollo de hiperglicemia, el mejor ejemplo en esta presentación es la diabetes tipo MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) la cual representa un subtipo familiar de diabetes tipo 2, caracterizada por inicio de edad temprana, herencia autosómica dominante con alta penetrancia, hiperglicemia leve-moderada y secreción baja de insulina.

Lo anterior demuestra que en ciertos subgrupos de pacientes, el mecanismo primario de aparición de diabetes es la deficiencia de insulina, éstos diabéticos tipo 2 generalmente son delgados, mayores de 60 años y en algunos se encuentran mutaciones en el gen de la glucoquinasa, pero en muchos el defecto del funcionamiento de la célula beta permanece sin aclararse, a pesar que se estima que un 10% de diabéticos tipo 2 manifiestan anticuerpos anti-insulina y anti-decarboxilasa del ácido glutámico (GAD-65) también existe evidencia para un defecto no inmunológico en la aparición de la enfermedad.

En resumen, el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa depende de un fino balance y de una interacción entre

diversos tejidos como el músculo, hígado, tejido adiposo, sensibilidad a la insulina y secreción de insulina.

En presencia de resistencia severa a la insulina, una célula beta normal perfectamente puede secretar suficiente cantidad de insulina para vencer el defecto de acción de la hormona, por lo que, la evolución de la diabetes tipo 2 requiere la presencia de ambos defectos tanto en la secreción como en la acción de la insulina, y ambos defectos pueden tener componentes genéticos y/o adquiridos.

Cuando la diabetes tipo 2 se presenta clínicamente, muy seguramente tiene la expresión de la enfermedad desde hace varios años, y los defectos en la secreción y acción de la insulina pueden ser determinados, y en este estado puede ser difícil identificar cuál defecto se presentó primero en la evolución de la enfermedad, sin embargo, independiente del mecanismo desencadenante, es claro que las alteraciones en el metabolismo de la glucosa pueden eventualmente seguirse de la emergencia del mecanismo alterno (19,20).

Adicionalmente se considera que en pacientes con diabetes existe cierta disregulación de la célula α , en el sentido de que los niveles de glucagón se encuentran elevados (hiperglucagonemia) a pesar de que en fases iniciales de la enfermedad los pacientes presentan un estado de hiperinsulinismo mediado por el proceso de resistencia insulínica (lo que en teoría debería frenar la sobreproducción de glucagón) ésta sobre-expresión en los niveles circulantes de glucagón aumenta la capacidad de gluconeogénesis y de glucogénesis, aumentando por ende los niveles de glicemia, tanto en estado de ayunas como post-prandial, los fenómenos que pueden explicar de cierta forma la hiper-glucagonemia en pacientes con diabetes son: disregulación de la célula β , resistencia de la célula α a la insulina y la disminución de la masa de células β , entre otros.

Actualmente se desconoce el grado en el que la disregulación de la célula α induce las alteraciones en el nivel de glicemia de los pacientes con diabetes (107).

PATOGÉNESIS DE LA DIABETES TIPO 1

La diabetes tipo 1 es una enfermedad autoinmune, que conlleva a deficiencia de insulina como consecuencia de la destrucción de la célula β . El trastorno es más común en niños y adolescentes, pero puede ocurrir a cualquier edad, si bien en la mayoría de los casos no se encuentran antecedentes en la familia, los familiares de primer grado de pacientes con la enfermedad tienen más riesgo de presentarla a lo largo del tiempo que en la población general.

El entendimiento fisiopatológico de la diabetes tipo 1 se basa en los aspectos genéticos y medio-ambientales, con la identificación de algunos agentes causales posibles que incluyen infecciones enterovirales, antígenos como la insulina, y otras proteínas que pueden influenciar el desarrollo de células T. Los marcadores de destrucción inmune incluyen los auto-anticuerpos contra insulina y GAD-65 y auto-anticuerpos contra la tirosina fosfatasa IA-2 y IA-2 β

En la aparición de la diabetes tipo 1 se han ligado al menos 20 regiones cromosómicas que intervienen en la presentación de la enfermedad, sugiriendo que la diabetes tipo 1 es un desorden poligénico; existe un complejo mecanismo genético que modula la susceptibilidad a la enfermedad, los loci involucrados se abrevian como *IDDM*, el *IDDM 1* es el locus que ha demostrado mayor susceptibilidad para el trastorno, y origina entre un 40-50% del riesgo de diabetes hereditaria.

El complejo *HLA* se divide en tres regiones conocidas como clase I, clase II y clase III. El *HLA-DR* y el loci *HLA-DQ* en la región de la clase II tiene la mayor influencia en el riesgo de diabetes tipo 1.

El *IDDM 2* puede estar involucrado en los fenómenos de tolerancia a la insulina y el *IDDM 12* puede controlar muchos aspectos genéticos de la respuesta inmune en diabetes.

Dentro de los aspectos medio-ambientales se destacan, entre otros, la dieta como un factor que induce la presencia de diabetes tipo 1, los factores dietarios que modifican el perfil de citoquinas de las células inmunes que infiltran los islotes; existe evidencia que el sistema inmune gastrointestinal juega un papel en el desarrollo de la diabetes tipo 1; se propone que la exposición a proteínas de la leche de vaca aumenta la incidencia de la enfermedad, la ingesta de leche de vaca durante los años tempranos de vida aumenta entre 1.5-2.0 veces el riesgo de diabetes tipo 1 en niños que se alimentan con este producto antes de los 3-4 meses de vida, incluso, el riesgo es mayor si existe expresión de genotipos de riesgo *HLA*, sin embargo, no todos los estudios demuestran esta asociación; en algunos estudios epidemiológicos, no solo la exposición en etapas tempranas de la vida aumenta el riesgo, al parecer la alta ingesta dietaria de proteínas derivadas de la leche de vaca implica un mayor riesgo de aparición de la enfermedad.

Los factores diabetogénicos de la leche de vaca no se han entendido completamente, la identificación de candidatos como albúmina sérica bovina, la β -caseína y la insulina de la leche podrían explicar la asociación existente entre este alimento y la diabetes tipo 1.

La baja ingesta de vitamina D también se ha asociado con aumento del riesgo de diabetes tipo 1, los niños con diagnóstico de raquitismo, diagnosticados durante el primer año de vida tienen un riesgo de 3.0 veces de desarrollar diabetes tipo 1 respecto a los niños sin raquitismo; por otra parte, la administración de vitamina D en la infancia tiene efecto protector sobre la aparición de la entidad. El mecanismo protector de la vitamina D podría estar mediado a través de la modificación de la respuesta inmune a la decarboxilasa del ácido glutámico por disminución del interferón γ e incremento de la secreción de IL-4, además la vitamina D puede incrementar la apoptosis de células Th1.

La ingesta de gluten también se ha propuesto como factor dietario que aumenta el riesgo de diabetes tipo 1, es posible que el gluten induzca cambios inflamatorios que favorecen la autoinmunidad de las células β en el sistema inmune gastrointestinal, la respuesta inflamatoria se presenta con mayor expresión de anticuerpos anti-gliadina y anticuerpos anti-endomiosio.

Los nitritos de la dieta pueden llevar a la formación de nitrosaminas y nitrosamidas, el mecanismo a través del cual pueden inducir diabetes tipo 1 no es claro, pero podría relacionarse con la producción de radicales libres, los cuales causan destrucción de la célula β .

Otro aspecto medio-ambiental propuesto en la aparición de diabetes tipo 1 son las infecciones, especialmente de origen viral, los virus pueden causar daño de la célula β y diabetes. Aunque el papel de los virus en diabetes tipo 1 no se ha aclarado, la infección causada por estos gérmenes causan fenómenos de autoinmunidad, con expresión de autoanticuerpos, los principales virus involucrados en diabetes tipo 1 son: *rubéola*, *enterovirus*, *rotavirus* y *citomegalovirus*. Cada uno de ellos producen daño de células β , a través de su efecto citopático, o bien a través de reacciones inmunes cruzadas o interacciones con otros factores de riesgo (21,22,23,120)

Clasificación: En ciertas ocasiones es difícil clasificar a un individuo en el diagnóstico específico de diabetes, un ejemplo clásico se presenta en mujeres que han desarrollado diabetes gestacional, ya que un porcentaje importante de las mismas continúan hiperglicémicas después del parto y pueden ser clasificadas como diabéticas tipo 2, los pacientes con enfermedades reumáticas o asma, o cualquier condición que requiera tratamiento a largo plazo con dosis variable de esteroides, pueden manifestar hiperglicemia durante la terapia en mención, y recuperar su homeostasis de glucosa una vez suspendidos los esteroides, o presentarse con hiperglicemia

tiempo después de la suspensión de la terapia. De una u otra forma, es menos importante rotular al paciente en un tipo particular de diabetes que el hecho de entender la patogenia de la hiperglicemia y manejarla adecuadamente.

La clasificación actual de la diabetes se describe a continuación:

Diabetes tipo 1: Es causada por destrucción de la célula β , lo que origina una deficiencia absoluta de insulina. Puede clasificarse en dos formas: mediada inmunológicamente (1A) e idiopática (1B). La mediada inmunológicamente ocurre solo en el 5-10% de todos los pacientes diabéticos, hasta hace unos años se utilizaban los términos de diabetes insulino-dependiente, diabetes tipo I, o diabetes de inicio juvenil, la diabetes mediada inmunológicamente puede ocurrir a cualquier edad, incluso en edades tardías de la vida.

La forma idiopática hace parte de algunas formas de diabetes que no tienen etiología conocida, algunos de esos pacientes tienen insulinopenia persistente y son propensos a la cetosis, pero no tienen evidencia de autoinmunidad, esta forma de diabetes a menudo es hereditaria, y no se asocia con el complejo HLA.

Diabetes tipo 2: Esta forma de diabetes ocurre en el 90-95% de los diabéticos, antiguamente denominada diabetes no insulino-dependiente, diabetes tipo II, o diabetes del adulto. Aunque no se conocen etiologías específicas, la destrucción autoinmune de las células β no ocurre, generalmente se manifiesta en pacientes obesos y el diagnóstico de la enfermedad puede retardarse varios años, ya que puede ser asintomática en un principio. Se presenta en personas con grados variables de resistencia a la insulina pero se requiere también que exista una deficiencia en la producción de insulina que puede o no ser predominante. Ambos fenómenos deben estar presentes en algún momento para que se eleve la glucemia. Aunque no existen marcadores clínicos que indiquen con precisión cuál de los dos defectos primarios predomina en cada paciente, el exceso de peso sugiere la presencia de resistencia a la insulina mientras que la pérdida de peso sugiere una reducción progresiva en la producción de la hormona. Aunque este tipo de diabetes se presenta principalmente en el adulto, su frecuencia está aumentada en niños y adolescentes obesos. Desde el punto de vista fisiopatológico, la DM tipo 2 se puede subdividir en:

- a. **Predominantemente insulino-resistente con deficiencia relativa de insulina.**
- b. **Predominantemente con un defecto secretor de la insulina con o sin resistencia a la insulina.**

Otros tipos de diabetes:

- Defectos genéticos de la célula β : Varias formas de diabetes se asocian con defectos monogénicos en la función de la célula β . Esas formas de diabetes son caracterizadas por hiperglicemia en edades tempranas de la vida, generalmente antes de los 25 años, y se agrupan en el concepto de diabetes del adulto de aparición en la juventud (MODY) y se manifiestan por disminución en la secreción de insulina con defectos mínimos en la acción de la misma. Seis anomalías genéticas se han identificado en esta forma de diabetes, la forma más común se asocia con mutaciones en el cromosoma 12 en un factor de transcripción hepático conocido como factor nuclear del hepatocito (HNF)-1 α . Una segunda forma se asocia con mutaciones en el gen de la glucoquinasa en el brazo corto del cromosoma 7, lo que origina un defecto en la molécula de glucoquinasa. La glucoquinasa convierte la glucosa en glucosa-6-fosfato, el metabolismo de la misma estimula la secreción de insulina por parte de la célula β . De esta forma, la glucoquinasa sirve como el sensor para la célula β . Las formas menos comunes resultan de mutaciones en otros factores de transcripción, incluyendo el HNF-4 α , HNF-1 β , factor promotor de insulina-1 (IPF)-1, y el NeuroD1. Otras mutaciones puntuales en el ADN mitocondrial y en la habilidad de convertir proinsulina a insulina han sido identificadas y asociadas a diabetes.
- Defectos genéticos en la acción de la insulina: Son causas inusuales de diabetes, el Leprechaunismo y el síndrome de Rabson-Mendenhall, se caracterizan por mutaciones en el gen del receptor de insulina, con alteraciones subsecuentes en la función del receptor y resistencia insulínica severa.
- Alteraciones del páncreas exocrino: Cualquier proceso que origine injuria pancreática puede causar diabetes, los traumas, infecciones, cirugías, carcinomas, pancreatocistoma, hemocromatosis, entre otras, se han asociado como mecanismos que originan o aceleran la hiperglicemia.
- Endocrinopatías: La acromegalia, el síndrome de Cushing, feocromocitomas, somatostatatomas, pueden desencadenar diabetes, ya sea por antagonizar el efecto de la insulina o por inhibir la secreción de la misma.
- Medicamentos o diabetes inducida químicamente: Ciertos raticidas (vacor) el ácido nicotínico, diuréticos, esteroides, pentamidina, pueden desencadenar daño pancreático permanente con deficiencia insulínica severa e hiperglicemia, algunos originan cuadros de resistencia a la insulina.
- Infecciones: Como ya se describió en la patogénesis de la diabetes tipo 1, algunos virus pueden estar involucrados en la aparición de diabetes por mecanismos directos o asociados.
- Formas poco comunes de diabetes mediada de forma inmune: Dos enfermedades son ejemplos de diabetes mediada de forma inmune, el síndrome de hombre rígido y el lupus eritematoso sistémico, el primero es un síndrome caracterizado por rigidez de músculos axiales, espasmos musculares dolorosos y presencia de anticuerpos anti GAD-65 positivos, aproximadamente la tercera parte de los pacientes desarrollan diabetes. Los pacientes con lupus eritematoso sistémico pueden presentar anticuerpos anti receptor de insulina y manifestar DM.
- Otros síndromes genéticos asociados algunas veces con diabetes: El síndrome de Down, el síndrome de Klinefelter, el síndrome de Turner, la ataxia de Friedreich, el síndrome de Laurence-Moon-Biedl, algunas distrofias musculares y las porfirias pueden asociarse a DM.
- Diabetes gestacional: En particular se discutirá en el aparte de diabetes y embarazo.
- Existe un grupo de pacientes, en los cuales más de la mitad de afro-americanos con diagnóstico reciente de cetoacidosis diabética tienen características clínicas, metabólicas e inmunológicas de diabetes tipo 2 durante el seguimiento. Dichos pacientes son obesos, con gran carga de historia familiar en diabetes, usualmente se presentan con baja prevalencia de marcadores de auto-inmunidad y de asociación con HLA; su presentación es aguda, con poliuria, polidipsia y pérdida de peso, con manifestada alteración en la secreción de insulina, parámetros que corrigen en el lapso de semanas o unos pocos meses, al cabo de este tiempo los pacientes en mención pueden no requerir manejo insulínico. Estos pacientes son catalogados como "diabéticos propensos a la cetosis". Si bien esta presentación se describe en afro-americanos, también es observada en pacientes hispanos y en personas pertenecientes a grupos étnicos minoritarios, el mecanismo subyacente fisiopatológico de esta presentación de diabetes no es completamente entendido, aunque se plantea que éstos pacientes son propensos a la desensibilización a la glucosa (24,25).

Tamizaje: Existe poca controversia en el sentido que todo paciente mayor a 45 años, particularmente si se presenta con índice de masa corporal $>25 \text{ kg/m}^2$ debe realizarse la búsqueda de la enfermedad, si la prueba es reportada como normal, entonces debe repetirse a intervalo de tres años, en personas más jóvenes puede realizarse el tamizaje en aquellos con índice de masa corporal $>25 \text{ kg/m}^2$ con otros

factores de riesgo o situaciones como inactividad física, familiares de primer grado con diagnóstico de diabetes, población étnica de alto riesgo (latinos, afro-americanos, asiáticos-americanos, habitantes de islas del pacífico) antecedentes de diabetes gestacional o antecedentes de macrosomía fetal en partos anteriores, alteraciones siquiátricas, hipertensos, hipertriglicéridémicos con HDL bajo, presencia de ovario poliquístico ó enfermedad cardio-vascular y alteración previa de la glucosa (glicemia en ayunas alterada, intolerancia a la glucosa, hiperglicemia de estrés).

El tamizaje para diabetes tipo 2 en niños se debe realizar en presencia de sobrepeso, definido como el índice de masa corporal > percentil 85 para edad y sexo, peso para la talla > percentil 85, o peso > 120% del ideal para la talla.

Estos criterios más 2 de cualquiera de los siguientes obligan a la búsqueda de diabetes tipo 2 en niños:

- Historia familiar de diabetes en familiares de primer o segundo grado.
- Pertenecer a grupo étnico de alto riesgo para desarrollar diabetes.
- Signos o condiciones asociadas a resistencia a la insulina.
- Historia materna de diabetes ó diabetes gestacional.

La frecuencia del tamizaje es de cada dos años, a través de la medición de glicemia plasmática en ayunas (1,26,27).

Diagnóstico: Los criterios para el diagnóstico de diabetes se presentan en la Tabla 1.

Existe un grupo de personas cuyos niveles de glucosa aunque no cumplen con los criterios anteriormente mencionados para diabetes mellitus, tampoco cumplen con criterios para definirlos como "normo-glicémicos" en este sentido se describen los siguientes términos:

1. **Glucosa en ayunas alterada.**
2. **Intolerancia a la glucosa.**

La glucosa en ayunas alterada se define como un nivel de glucosa plasmática ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L) pero ≤ 126 mg/dL (7.0 mmol/L) y la intolerancia a la glucosa se define como un valor de glucosa 2 horas posterior a la prueba de tolerancia oral a la glucosa ≥ 140 mg/dL (7.8 mmol/L) pero < 200 mg/dL (11.1 mmol/L). De esta forma, las categorías de valores de la glucosa plasmática son:

- Glucosa plasmática en ayunas con valores de < 100 mg/dL, se considera glicemia en ayunas normal.
- Glucosa plasmática en ayunas con valores entre 100-125 mg/dL (5.6-6.9 mmol/L) se considera glicemia en ayunas alterada.
- Glucosa plasmática en ayunas con valores ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L) se debe considerar provisionalmente el diagnóstico de diabetes (el diagnóstico de diabetes mellitus debe ser confirmado como se muestra en la tabla 1).

Las categorías correspondientes cuando se realiza la prueba de tolerancia oral a la glucosa son las siguientes:

- Glicemia 2 horas post carga de glucosa < 140 mg/dL (7.8 mmol/L) se considera *tolerancia normal a la glucosa*.
- Glicemia 2 horas post carga de glucosa entre 140-199 mg/dL (7.8-11.1 mmol/L) se considera *intolerancia a la glucosa*.
- Glicemia 2 horas post carga de glucosa ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) se considera el diagnóstico provisional de diabetes. (el diagnóstico de diabetes mellitus debe ser confirmado como se muestra en la tabla 1).

Para la realización de la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) la persona debe ingerir 75 gramos de glucosa

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de diabetes mellitus.

<ol style="list-style-type: none"> 1. Síntomas de diabetes mas glicemia casual ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) glicemia casual se define como la medición de glicemia a cualquier hora del día, independiente del momento de la última ingesta de alimento. Los síntomas clásicos de diabetes son: poliuria, polidipsia y pérdida no explicada de peso. 2. Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L) en 2 oportunidades. Ayunas se define como la ausencia de ingesta calórica de al menos 8 horas. 3. Glicemia a las 2 horas post-carga ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) descrito por la OMS, utilizando una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 gramos de glucosa anhidra disuelta en agua.
<p>En presencia de hiperglicemia, estos criterios deben ser confirmados en una prueba repetida, llevada a cabo en un día diferente.</p>

diluidos en 300 ml de agua con o sin sabor, a temperatura ambiente, en un periodo no mayor de cinco minutos. Además debe reunir las siguientes condiciones:

- Ayuno de ocho a 14 horas (se puede tomar agua).
- Evitar restricciones en la dieta durante los tres días precedentes (consumo mínimo de 150 gm de hidratos de carbono al día).
- es conveniente consumir la noche anterior una comida con un contenido razonable de carbohidratos (30-50 gm).
- Evitar cambios en la actividad física habitual durante los tres días precedentes.
- Durante la prueba debe mantenerse en reposo y sin fumar.
- Es preferible que no tenga una infección u otra enfermedad intercurrente, de lo contrario, debe quedar consignada en el informe de la prueba.
- Debe interrumpir el consumo de medicamentos que pudieran alterar los valores de la glicemia mínimo 12 horas previas a la realización de la prueba. De lo contrario, deben quedar consignados en el informe de la prueba.
- No se debe practicar en pacientes con VIH positivo que estén recibiendo inhibidores de proteasas, por el alto número de resultados de glicemia reportados como falsamente positivos.
- En niños la PTOG rara vez se utiliza, pero cuando se requiere la carga de glucosa se calcula con base en 1.75 gm por kg de peso sin exceder 75 gm en total.

Los pacientes con glicemia alterada en ayunas alterada y/o intolerancia a la glucosa son considerados actualmente como “pre-diabéticos” haciendo alusión al riesgo alto que tienen de presentar diabetes y/o enfermedad cardiovascular, además pueden hacer parte del síndrome metabólico (24,28,29,30,31).

Los criterios para el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional se describen en dicho aparte.

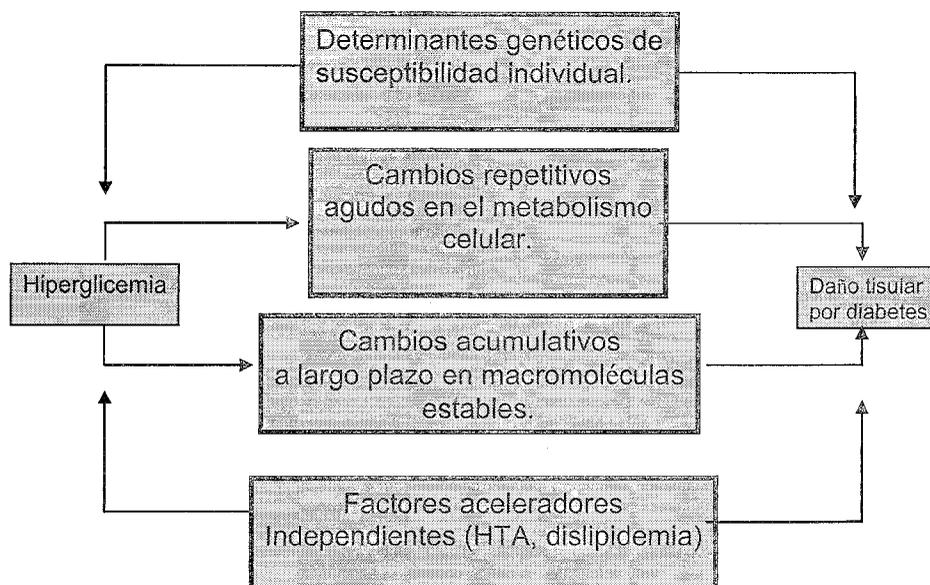
COMPLICACIONES CRÓNICAS EN DIABETES MELLITUS.

Las complicaciones crónicas de la diabetes pueden dividirse en complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y macrovasculares (enfermedad cardiovascular y enfermedad vascular periférica).

Las características generales del daño tisular inducido por la hiperglicemia pueden ser establecidas si se tiene en cuenta que es la hiperglicemia misma la que inicia el daño en los tejidos que se aprecia clínicamente, aunque el proceso puede ser modificado genéticamente y por la propia susceptibilidad individual, algunos factores como la hipertensión aceleran la noxa tisular (figura 2).

Se desconoce realmente por qué la hiperglicemia, a pesar de originar diversos trastornos en la gran mayoría de células del organismo, guarda preferencia por ciertas

Figura 2. Características generales del daño tisular mediado por hiperglicemia



células; dicho de otra forma, algunas células (endoteliales y mesangiales) de forma selectiva pierden la capacidad de disminuir los niveles de glucosa intracelular, originando grandes concentraciones de la misma dentro de la célula, a diferencia de la mayoría de las células del organismo que son capaces de reducir el transporte de glucosa al interior de la misma cuando ésta se expone a la hiperglicemia. Varios mecanismos se han involucrado en el daño tisular mediado por hiperglicemia, entre estos están:

1. Incremento del flujo a través de la vía de los polioles: Esta vía se enfoca en la enzima aldosa reductasa, la cual reduce los aldehídos tóxicos en la célula y los convierte en alcoholes inactivos, pero cuando la concentración de glucosa en la célula es alta, la aldosa reductasa también reduce la glucosa a sorbitol, la cual es oxidada de forma tardía a fructosa. En el proceso de reducir las concentraciones intracelulares elevadas de glucosa a sorbitol, la aldosa reductasa consume el cofactor NADPH, pero el NADPH es un cofactor importante que regenera el glutatión –un antioxidante intracelular– por lo que, en resumen, la vía del poliol incrementa la susceptibilidad al estrés oxidativo intracelular.
2. Incremento de precursores de productos finales de glicación avanzada: La presencia de estas sustancias permite la modificación de proteínas intracelulares, principalmente aquellas involucradas en los fenómenos de transcripción génica, además permite la modificación de moléculas de la matrix extracelular y de proteínas como la albúmina, activando la producción de citoquinas inflamatorias y factores de crecimiento, aumentando la toxicidad y disfunción celular.
3. Activación de la proteína quinasa C: El aumento de la glucosa celular incrementa la síntesis de diacilglicerol, el cual es un cofactor que aumenta la síntesis de isoformas clásicas de la proteína quinasa C, β , α , y δ , cuando la proteína quinasa se activa por la hiperglicemia intracelular, permite la disminución de los niveles de óxido nítrico y de la sintasa de óxido nítrico, con aumentos en los niveles de endotelina I, del inhibidor del activador del plasminógeno I (PAI I) y de factores de crecimiento.
4. Incremento en la actividad de la vía de la Hexosamina: En presencia de niveles altos de glucosa intracelular, la mayoría de esa glucosa es metabolizada a través de glucólisis, así, se expresan sustancias como la glucosa-6 fosfato y la fructosa-6 fosfato. En este sentido, la enzima GFAT (glutamina: fructosa-6 fosfato amido transferasa) convierte la fructosa-6 fosfato a glucosamina-6 fosfato y finalmente a UDP (uridina difosfato) N-acetil glucosamina, la cual origina alteraciones en los fenómenos de transcripción génica, resultando en

aumento de sustancias como el factor transformador de crecimiento β 1 y el PAI- I (32,33,34,35,36).

En general, no existe un solo mecanismo que por sí mismo explique las complicaciones presentes en el paciente diabético, es más probable que la unión de cada uno de esos procesos y la interacción entre ellos desencadene el daño tisular más que la suma de cada una de las partes. Es posible que el resultado de lo anterior, a través de la producción de superóxidos por la cadena de transporte de electrones mitocondrial, mediado por la hiperglicemia, sea la causa del aumento del estrés celular observado en el paciente con diabetes. Si bien éste mecanismo explica en gran parte la presencia de las complicaciones microvasculares en diabetes, no es claro si explica las complicaciones macrovasculares.

La hiperglicemia puede no ser el principal mayor determinante de la enfermedad macrovascular; al ajustarse por otros factores de riesgo cardiovasculares conocidos, la resistencia a la insulina sigue aumentando el riesgo de enfermedad cardiovascular, lo que sugiere que gran parte del riesgo de enfermedad cardíaca en diabetes es mediado por la resistencia a la insulina. Por todo lo anterior, el mecanismo unificado descrito debe tomarse como el modelo explicativo de las complicaciones micro y macrovasculares en diabetes.

COMPLICACIONES MICROVASCULARES:

RETINOPATÍA DIABÉTICA

La DM es la principal causa que origina ceguera entre los 20-65 años de edad, de hecho los pacientes diabéticos tienen 25 veces más probabilidades de pérdida visual que las personas no diabéticas, además el riesgo de presentar algún grado de retinopatía después de 15 años de duración de la enfermedad es del 98% en diabetes tipo 1 y del 78% en aquellos con diabetes tipo 2.

La retina normal está constituida por varias capas que se extienden desde la membrana interna (en contacto con el humor vítreo) hasta el epitelio pigmentado en contacto con la coroides. La retina está recubierta por las arterias y venas retinales y por una red de capilares (salvo en la mácula). Los capilares microscópicos consisten en una capa de células endoteliales que se extiende sobre la capa basal rodeada de los pericitos. Las uniones entre las células endoteliales son bastante firmes y responsables de la

barrera hemato-retiniana impidiendo el paso de la sangre y de las proteínas de la misma como la albúmina u otras lipoproteínas. La capa basal, sobre la que reposan las células endoteliales está formada por fibras de colágeno, laminina y proteoglicanos, constituyendo el soporte sobre el que se asientan las células endoteliales y se regula la división y migración de las mismas. Los pericitos que rodean los micro-capilares, son células contráctiles que se cree sirven para la regulación del flujo sanguíneo y la proliferación de las células endoteliales.

Los primeros cambios que se observan en la retinopatía diabética consisten en el engrosamiento de la capa basal (lo que refleja cambios en su composición química) y en la pérdida de pericitos. Se ha comprobado en los animales con diabetes experimental que aumenta la cantidad de colágeno y laminina de la capa basal disminuyendo los proteoglicanos. Además, algunas proteínas de soporte de esta capa experimentan una considerable glicosilación, lo que interfiere con sus funciones biológicas y algunos componentes de la sangre como la fibronectina, plasminógeno y α_2 -macroglobulina se acumulan sobre la misma.

La pérdida de pericitos no es un fenómeno exclusivo de la retinopatía diabética (se observa también en otras enfermedades vasculares o simplemente durante el envejecimiento), se le supone implicado en toda una serie de procesos que tienen lugar en la retinopatía diabética: formación de micro aneurismas, aumento de flujo sanguíneo capilar retinal y neo-vascularización. Al debilitarse las paredes vasculares, se producen no solo los micro aneurismas sino que también se observa un incremento de la permeabilidad capilar. Esto se manifiesta en la angiografía con fluoresceína, al ser capaces los complejos proteína-colorante de atravesar las paredes vasculares. El paso a través de la barrera hemato-retiniana de grandes proteínas y lipoproteínas poco solubles ocasiona la precipitación de éstas, formándose los exudados blandos y duros. Al principio, estos aglomerados son eliminados mediante los macrófagos, pero finalmente acaba por formarse un depósito fibroso, lipídico, visible por fundoscopia de exudados duros. La debilitación de las paredes vasculares facilita las hemorragias puntuales que se observan en los comienzos de la retinopatía. Sin embargo, el fenómeno más importante en las lesiones microvasculares consiste en la obstrucción de los vasos que ocasiona zonas isquémicas (que se observan como zonas oscuras, sin perfusión, en la angiografía) ésta suele ir acompañada de otras anomalías vasculares y microvasculares como la formación de dilataciones y estenosis. Cuando la isquemia alcanza amplias áreas de la retina se inicia la llamada neo-vascularización, característica principal de la retinopatía proliferativa. Los nuevos vasos pueden formarse en el

disco óptico o en otras partes de la retina. Inicialmente se desarrollan en el espacio sub-hialoide, entre la retina y el humor vítreo, pero poco a poco van invadiendo el segundo provocando contracciones de la matriz de colágeno de soporte y, finalmente, el desprendimiento de retina. La patología de la retinopatía en su estadio final proliferativo consiste en un círculo vicioso: los nuevos vasos formados experimentan rupturas con hemorragias, fugas y rupturas. La coagulación induce la entrada de macrófagos, que acaban por depositarse una vez repletos de lípidos, liberando factores de crecimiento, los cuales a su vez inducen neo-vascularización. La tracción que éstos originan en el vítreo acaba por producir desprendimiento de retina en mayor o menor grado. El desprendimiento de retina total produce una grave pérdida de la visión, debiéndose intervenir rápidamente si se quiere evitar la ceguera total. La retinopatía diabética se clasifica en dos grandes estados: retinopatía no proliferativa y retinopatía proliferativa.

La clasificación de la retinopatía y sus características se presentan en la Tabla 2.

Las recomendaciones actuales sugieren que los pacientes diabéticos deben tener un examen ocular realizado por un oftalmólogo tan pronto se realice el diagnóstico en diabéticos tipo 2, y dentro de los 3-5 años después del diagnóstico de diabetes tipo 1 (pero no antes de los 10 años de edad) cualquier paciente con síntomas visuales debe ser remitido al oftalmólogo para evaluación.

El seguimiento de los pacientes debe realizarse cada año tanto en diabéticos tipo 1 como en diabéticos tipo 2; en personas con enfermedad progresiva y enfermedad no proliferativa severa el control puede ser más estrecho. Las mujeres diabéticas que planeen embarazarse deben realizarse un examen oftalmológico completo antes del embarazo y durante el primer trimestre, el seguimiento durante el mismo puede ser variable, pero mucho más frecuente que en la no embarazada.

El examen más sensible para detectar retinopatía diabética es la fotografía retiniana. En la figura 3, se ilustran tres situaciones: el fondo de ojo normal, con retinopatía no proliferativa y con retinopatía proliferativa

La duración de la diabetes y el grado de control glicémico son los mejores predictores del desarrollo de retinopatía, al igual que la hipertensión arterial y el tabaquismo.

La mejor forma de manejar la retinopatía diabética es a través de la prevención, una vez presente, el uso de la fotocoagulación con láser y la vitrectomía hacen parte funda-

Tabla 2. Clasificación de la retinopatía diabética y sus características principales.

Clasificación	Características principales
<u>Retinopatía no proliferativa.</u>	Microaneurismas, exudados, dilatación venosa, hemorragias, no produce impacto sobre la visión.
<i>-Retinopatía con maculopatía.</i>	Edema macular, compromete la visión central, la fotocoagulación focal retiniana con láser es eficaz.
<u>Retinopatía proliferativa.</u>	Neo-vascularización, proliferación fibrosa, hemorragia vítrea y pre-retinal, la fotocoagulación pan-retinal con láser es eficaz.
<i>-Enfermedad ocular diabética avanzada.</i>	Opacidad vítrea, desprendimiento de retina, la vitrectomía es eficaz.
<i>- Retinopatía involucional.</i>	Cicatrices residuales, no se indica tratamiento

mental en el manejo de pacientes con esta complicación. El control de los otros factores de riesgo (hipertensión arterial, dislipidemia, tabaquismo) además de un control glicémico adecuado permite evitar la progresión, incluso en estados tempranos permite la regresión de algunos cambios en la retina (24,37,38,39,40,41).

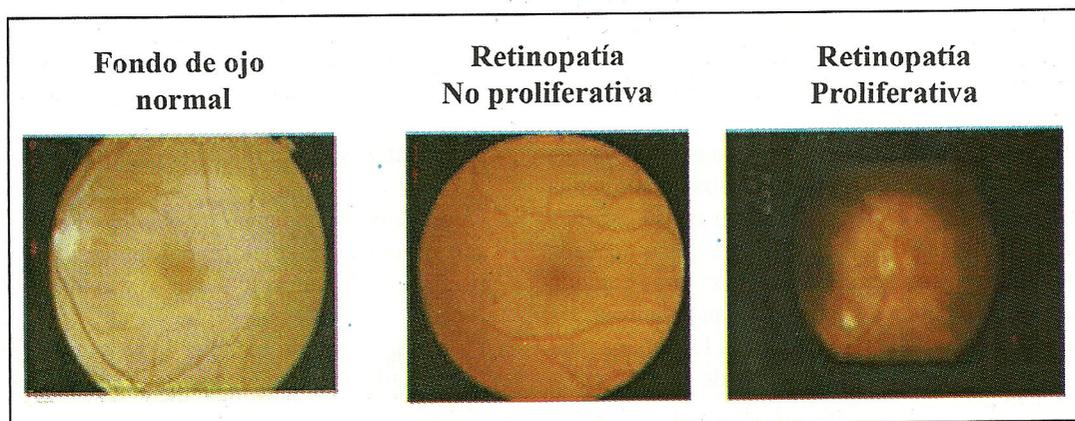
NEFROPATÍA DIABÉTICA

La nefropatía diabética es la principal causa de enfermedad renal crónica en pacientes que han iniciado terapia de reemplazo renal, además, su sola presencia se asocia con un incremento en la mortalidad cardiovascular.

La incidencia acumulada de microalbuminuria en pacientes con diabetes tipo 1 es de 12.6% a los 7.3 años de presencia de la enfermedad y de aproximadamente 33% a los 18 años del diagnóstico de diabetes tipo 1. En diabéticos tipo 2 la

incidencia de microalbuminuria es de aproximadamente 2.0% por año, y la prevalencia es de 25% 10 años después del diagnóstico. La proteinuria ocurre en un 15-40% de los diabéticos tipo 1, en aquellos con diabetes tipo 2, la prevalencia es altamente variable, la cual oscila entre 5-20%. La nefropatía diabética se ha categorizado en estados de acuerdo a la excreción de albúmina en orina, ya sea micro o macroalbuminuria; el riesgo de desarrollar nefropatía y enfermedad cardiovascular puede presentarse incluso con valores de normo albuminuria (de acuerdo al rango establecido actualmente) por lo que, probablemente los valores actuales establecidos en el valor de excreción de albúmina urinaria pueden cambiar en un futuro.

El tamizaje para nefropatía diabética debe hacerse en el momento del diagnóstico en todos los pacientes con diabetes tipo 2, ya que el 7% presentan microalbuminuria en ese momento. Hasta hace algunos años, se consideraba que los pacientes diabéticos tipo 1 no presentaban manifestaciones

Figura 3. Fondo de ojo en pacientes con diabetes

de nefropatía hasta después de la pubertad o solo la presentaban después de 5 años del diagnóstico de la enfermedad, no obstante, es claro que la microalbuminuria puede estar presente en pacientes prepúberes y en personas con periodos de enfermedad inferiores a 5 años en su evolución, es claro que en este grupo de pacientes hasta un 18% presentan microalbuminuria antes de este rango de tiempo (especialmente aquellos con pobre control glicémico, hipertensos y dislipidémicos mal controlados) además, la pubertad actúa como un factor de riesgo independiente para la presencia de microalbuminuria. De esta forma el tamizaje para microalbuminuria en diabéticos tipo 1 debe realizarse 1 año después del diagnóstico, especialmente en aquellos con pobre control glicémico y después de la aparición de la pubertad. Si la microalbuminuria está ausente, el tamizaje debe repetirse anualmente, tanto para los diabéticos tipo 1 como para los diabéticos tipo 2.

El primer paso a seguir en el tamizaje y diagnóstico de la nefropatía diabética es la medición de albúmina en una muestra simple de orina, recolectada en la primera orina de la mañana. Los resultados pueden ser reportados como concentración de albúmina urinaria (en mg/L) ó como la relación de albúmina urinaria/creatinina (en mg/g o en mg/mmol) o como la concentración de albúmina minutada ($\mu\text{g}/\text{min}$).

Toda prueba anormal debe ser confirmada por 2-3 pruebas adicionales, realizadas en un lapso de tiempo de 3-6 meses, por la reconocida variabilidad día a día que tiene la excreción de albúmina urinaria. El punto de corte en el valor de la excreción de albúmina en orina de 17 mg/L en una muestra recolectada en primera orina de la mañana tiene una sensibilidad de 100% y una especificidad del 80% para el diagnóstico de microalbuminuria cuando se toma como referencia la recolección de orina de 24 horas. Los límites establecidos en valores de normoalbuminuria, microalbuminuria y proteinuria florida se describen en la Tabla 3.

El tamizaje no debe ser realizado en presencia de condiciones que incrementen la excreción urinaria de albúmina (infección urinaria, hematuria, fiebre, ejercicio intenso, hiperglicemia severa reciente, hipertensión arterial no controlada y falla cardiaca).

Aunque la excreción de albúmina en orina es considerada la piedra angular para el diagnóstico de nefropatía diabética, algunos pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 tienen disminución de la tasa de filtración glomerular en presencia de excreción normal de albúmina en orina, especialmente en aquellos con enfermedades concomitantes como hipertensión arterial, o con otros impactos en órgano blanco ocasionados por la diabetes misma (retinopatía) por lo que se considera que la normoalbuminuria no protege contra la declinación de la tasa de filtración glomerular en pacientes con diabetes. Por lo tanto, es necesario medir además de la excreción urinaria de albúmina la tasa de filtración glomerular, la forma quizá mas empleada en la práctica clínica es a través de la depuración de creatinina, aunque la predicción de la tasa de filtración puede realizarse tomando en cuenta la concentración de creatinina sérica, el peso, la edad, el sexo y la talla. De acuerdo a la ecuación de Cockcroft-Gault, la depuración de creatinina (ml/min) = $[(140 - \text{edad en años}] \times \text{peso en kilogramos} / [72 \times \text{creatinina (mg/dl)}] \times 0.85$ (si es mujer).

El rango de referencia del valor de la tasa de filtración glomerular en individuos jóvenes es de $80-130 \text{ ml}/\text{min}^{-1} \times 1.73 \text{ m}^2$, declinando aproximadamente $10 \text{ ml}/\text{min}^{-1} \times \text{decada}^{-1}$ después de los 50 años de edad. Esta ecuación predice la depuración de creatinina, la cual incluye la excreción tubular y el catabolismo intestinal de creatinina en adición a la filtración glomerular, sin embargo, la depuración de creatinina puede sobreestimar la tasa de filtración glomerular en un 16-25%, además, la ecuación tampoco incorpora la raza, la cual puede influenciar la excreción de creatinina.

Tabla 3. Clasificación de los límites establecidos en la excreción de albúmina urinaria en diabéticos.

DEFINICIÓN DE LA EXCRECIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA.	VALOR EXPRESADO DE ACUERDO A LA RECOLECCIÓN DE ORINA DE 24 HORAS O DE ACUERDO A LA RELACIÓN ALBÚMINA EN ORINA/CREATININA.
Normoalbuminuria.	$<30 \text{ mg}/24\text{h}$ o $<30 \text{ mg}/\text{g}$ o $<30 \mu\text{g}/\text{min}$.
Microalbuminuria.	$\geq 30 \text{ mg}/24\text{h}$ hasta $299 \text{ mg}/24\text{h}$ o $\geq 30 \text{ mg}/\text{g}$ hasta $300 \text{ mg}/\text{g}$ o $\geq 20 \mu\text{g}/\text{min}$ hasta $199 \mu\text{g}/\text{min}$.
Proteinuria florida (macroalbuminuria)	$\geq 300 \text{ mg}/24\text{h}$ o $\geq 300 \text{ mg}/\text{g}$ o $> 200 \mu\text{g}/\text{min}$.

La ecuación de Levey utiliza datos de laboratorio y demográficos, estima la tasa de filtración glomerular más que la depuración de creatinina. Esta predicción de la tasa de filtración glomerular puede ser implementada fácilmente, aunque la validez de la misma es cuestionada en personas con tasa de filtración normal o aumentada. Una vez se ha estimado la tasa de filtración glomerular a través de las recomendaciones anteriores, debe clasificarse el estado de la enfermedad renal crónica (si está presente) (Tabla 4)

Como se mencionó anteriormente, los pacientes diabéticos con tasa de filtración glomerular $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ pueden presentarse con excreciones normales de albúmina en orina, por lo tanto se recomienda medir la concentración sérica de creatinina al menos cada año para estimar la tasa de filtración en todo paciente adulto, independiente del grado de excreción de albúmina en orina.

Por otro lado, existen factores de riesgo que intervienen en la aparición de la nefropatía en pacientes diabéticos, la susceptibilidad genética contribuye al desarrollo de la nefropatía diabética, aunque los principales factores que permiten el inicio y la progresión de la enfermedad es la hiperglicemia sostenida y la hipertensión arterial. Otros factores involucrados incluyen el tabaquismo, la dislipidemia, la dieta y la hiperfiltración glomerular.

La diabetes causa cambios específicos en la estructura renal, la glomeruloesclerosis clásica se caracteriza por incremento en el tamaño de la membrana basal glomerular, con esclerosis mesangial difusa, hialinosis, microaneurismas y aterosclerosis hialina, aunque también puede existir cambios tubulares e intersticiales.

Las áreas de expansión mesangial son denominadas nodulos de Kimmelstiel-Wilson y se aprecian en el 40-50% de los pacientes que desarrollan proteinuria (Figura 4).

Los pacientes con diabetes tipo 2 tienen mas alteración y heterogeneidad estructural que los diabéticos tipo 1.

Los estudios de imágenes no deben ser rutinariamente realizados en pacientes con nefropatía diabética, excepto en aquellos pacientes con obstrucción del tracto urinario, infección urinaria a repetición, cálculos renales y enfermedad poliquística renal. Los criterios para realizar biopsia renal no estan plenamente establecidos, pero en pacientes con diabetes tipo 1, la presencia de proteinuria en asociación con diabetes de corta duración o con rápida disminución en la tasa de filtración glomerular, especialmente en ausencia de retinopatía diabética, justifican el procedimiento.

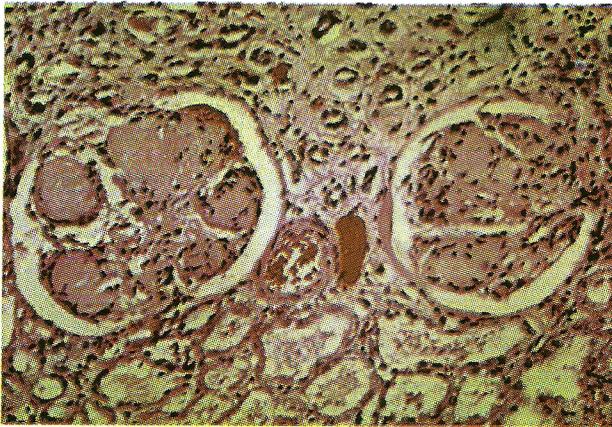
En pacientes con diabetes tipo 2 los criterios son menos claros, pero en aquellos con ausencia de retinopatía (y daño renal establecido) ó en presencia de hematuria inexplicada el procedimiento puede ser ordenado.

El enfoque de manejo de la nefropatía diabética va encaminado a disminuir la progresión de microalbuminuria a proteinuria y de proteinuria a enfermedad renal en estado terminal, idealmente debe intentarse en todo paciente diabético mantener la normoalbuminuria, si esto no es posible, debe intentarse la no progresión de la proteinuria; el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECAs) antagonistas del receptor de angiotensina (ARA II) algunos calcioantagonistas y probablemente algunos betabloqueantes previenen el daño renal, la combinación

Tabla 4. Estados de enfermedad renal cronica (National Kidney Foundation).

ESTADOS DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.	DESCRIPCIÓN	TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR (ML/ MIN/1.73 M ² DE ÁREA DE SUPERFICIE CORPORAL
Estado 1.	Daño renal con tasa de filtración normal o alta.	≥ 90 .
Estado 2.	Daño renal con tasa de filtración ligeramente disminuída.	60-89.
Estado 3.	Tasa de filtración moderadamente disminuída.	30-59.
Estado 4.	Tasa de filtración severamente disminuída.	15-29.
Estado 5.	Falla renal.	< 15 o diálisis.

Figura 4. Glomerulosclerosis nodular en un paciente con Nefropatía diabética.



entre estos medicamentos también es plausible. Los IECAs y los ARA II disminuyen la progresión de micro a macroalbuminuria y de macroalbuminuria a falla renal, aunque los IECAs tienen un impacto bien establecido e importante sobre la disminución de la mortalidad.

Recientemente se involucró el uso del bloqueo dual del sistema renina-angiotensina- aldosterona a través de la adición de un inhibidor oral directo de la renina denominado Aliskiren, al manejo de base con losartan (100 mg/día) y terapia anti hipertensiva óptima, en pacientes con hipertensión y diabetes con nefropatía, el tratamiento con Aliskiren 300 mg/día se asoció con una reducción del 20% en el promedio de la relación albuminuria/creatinuria, demostrando un efecto reno-protector independiente del efecto reductor de presión arterial; se esperan resultados a largo plazo que demuestren la seguridad y el impacto en la progresión de la enfermedad renal a través del tiempo (125).

El control estricto de las cifras tensionales y el buen control glicémico, junto al control de los niveles de lípidos, permite un mejor control y prevención del daño renal.

En conclusión, las recomendaciones actuales en el diagnóstico y manejo de los pacientes diabéticos y su impacto renal son:

- Los pacientes con diabetes deben ser sometidos a tamizaje cada año. El tamizaje inicial debe comenzar a los 5 años después del diagnóstico en diabéticos tipo 1 (ó antes si el control metabólico a sido pobre) en diabéticos tipo 2 el tamizaje debe realizarse desde el momento en que se realiza el diagnóstico de diabetes.
- El tamizaje debe incluir la medición de la relación albúmina en orina/creatinina, en primera orina de la mañana.
- Se recomienda medir creatinina sérica y estimar la tasa de filtración glomerular.
- Una relación albúmina en orina/creatinina elevada debe ser confirmada en ausencia de infección del tracto urinario, con 2 mediciones en los siguientes 3-6 meses.
- La microalbuminuria se define como una relación de albúmina en orina/creatinina entre 30-300 mg/g.
- La macroalbuminuria se define como una relación de albúmina en orina/creatinina mayor a 300 mg/g.
- Son necesarias 2 de 3 muestras dentro del rango de micro ó macroalbuminuria para confirmar la clasificación.
- En la mayoría de pacientes, la enfermedad renal crónica debe atribuirse a diabetes especialmente si hay presencia de macroalbuminuria ó si hay presencia de microalbuminuria con evidencia de retinopatía, ó presencia de microalbuminuria en personas con diabetes tipo 1 de al menos 10 años de evolución.
- Otras causas de enfermedad renal crónica deben considerarse en presencia de: ausencia de retinopatía diabética, disminución rápida de la tasa de filtración glomerular, incremento acelerado de la proteinuria ó síndrome nefrótico, hipertensión refractaria a tratamiento, presencia de sedimento urinario activo, signos ó síntomas de otra enfermedad sistémica ó reducción mayor del 30% en la tasa de filtración glomerular dentro de los 2-3 meses después del inicio de un IECA ó un ARA II.
- La meta de HbA1C debe ser menor a 7.0.
- Los pacientes hipertensos y enfermedad renal crónica (estados 1-4) deben ser manejados con un IECA ó un ARA II, usualmente en combinación con un diurético.
- La meta de las cifras de presión arterial debe ser menor a 130/80 mm/Hg, en pacientes con diabetes tipo 1 ésta meta puede ser menor (120/75).
- La meta del colesterol LDL es menor a 100 mg/dL para pacientes con enfermedad renal crónica estadios 1-4, la meta inferior a 70 mg/dL es aplicable para población de muy alto riesgo cardiovascular.
- Pacientes con niveles de LDL mayor a 100 mg/dL y enfermedad renal crónica estadios 1-4 debe iniciarse manejo con estatinas (si no existe contraindicación específica).
- Pacientes normotensos con macroalbuminuria ó microalbuminuria deben recibir manejo con IECAs ó ARA II.
- La reducción en el nivel de albuminuria debe considerarse meta de tratamiento en personas con nefropatía diabética.
- La meta de índice de masa corporal en pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica debe ser de 18.5-24.9 Kg/m² (1,31,42,43,44,45,108).

NEUROPATÍA DIABÉTICA

La neuropatía diabética es un espectro amplio de enfermedades que afectan diversas partes del sistema nervioso, son heterogéneas y se presentan de diversas formas clínicas, las cuáles pueden ser focales o difusas, en ese espectro la más frecuente es la polineuropatía simétrica distal sensorial motora (PSD) y las neuropatías autonómicas.

La PSD se define como la presencia de signos y/o síntomas de disfunción de nervio periférico en pacientes diabéticos, después de la exclusión de otras causas (teniendo en cuenta que no todo paciente diabético con disfunción de nervio periférico tiene neuropatía diabética). La clasificación de la neuropatía diabética se presenta en la Tabla 5.

La neuropatía sensorial aguda es rara, se presenta en general durante periodos de muy pobre control glicémico, con glicemias por encima de 250 mg/dl, en el contexto de descompensaciones agudas como cetoacidosis diabética y el estado hiperosmolar hiperglicémico, clínicamente se manifiesta con síntomas sensoriales severos, especialmente en horas de la noche, con pocos hallazgos al examen físico en miembros inferiores (48).

La polineuropatía sensorial motora crónica es la forma más frecuente de neuropatía diabética, se presenta clínicamente con cuadros de parestesias, dolor profundo, sensación de corriente eléctrica y dolor tipo ardor, la queja usual de los pacientes es en miembros inferiores (pies y pantorrillas) pero puede presentarse en manos y antebrazos, el dolor neuropático se exacerba típicamente en la noche, y puede aliviarse al caminar o al movilizar las piernas. Hasta el 50% de los pacientes con diabetes pueden presentar síntomas, pero otro tanto pueden ser completamente asintomáticos. Al examen físico se demuestran alteraciones en la percepción de la temperatura, sensibilidad táctil y vibratoria, la piel es fría y seca, con escaso vello.

Tabla 5. Clasificación de la neuropatía diabética.

POLINEUROPATÍA SIMÉTRICA GENERALIZADA
Sensorial aguda.
Sensorial motora crónica.
Autonómica.
NEUROPATÍA FOCAL Y MULTIFOCAL
Craneal.
Truncal.
Focal.
Motora proximal (amiotrofia).
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

El diagnóstico de la PSD se realiza a la cabecera del enfermo, se debe evaluar la sensibilidad táctil y vibratoria, además de la discriminación de la temperatura y el reflejo aquileano. El uso del monofilamento de 10 gm aplicados en el hallux, con pérdida de la sensibilidad táctil, acompañado de la reducción en la sensibilidad vibratoria predice la aparición de úlceras en los pies.

Cuando se evalúan los miembros inferiores en busca de neuropatía, es importante evaluar la presencia de callos, fisuras, anomalías ungueales y deformidades en los pies. Ver abajo.

Las neuropatías focales y multifocales pueden tener un comienzo súbito, afectando en la gran mayoría de los casos los nervios mediano, cubital y radial, además, puede afectar el nervio peroneo y los nervios craneales (III, IV, VI, VII) son producidas por infartos microvasculares, que recuperan espontáneamente, dejando ocasionalmente secuelas. El 30% de los pacientes con diabetes manifiestan síntomas de síndrome de atrapamiento, y se describen casos de estenosis espinal (46,47,49).

La utilidad diagnóstica de los estudios de neuroconducción es alta, las alteraciones en la conducción y amplitud demostrada en este tipo de pruebas demuestran la presencia de desmielinización y degeneración axonal.

La amiotrofia diabética se presenta principalmente en diabéticos tipo 2 mayores de 60 años, pero puede presentarse a cualquier edad, se manifiesta con dolor severo y debilidad muscular, uni o bilateral, y atrofia muscular proximal, en ocasiones se demuestran zonas de microvasculitis mediadas de forma inmune.

PIE DIABÉTICO

La enfermedad diabética constituye, uno de los problemas sanitarios de mayor trascendencia, tanto por su extraordinaria frecuencia, como por su enorme repercusión social y económica.

Una de las complicaciones más temidas de esta patología, por lo que afecta a la calidad de vida de los pacientes es la aparición de úlceras en los pies.

Se define el pie diabético, como una alteración clínica de base etiopatogénica neuropática e inducida por la hiperglicemia sostenida, en la que con o sin coexistencia de isquemia, y previo desencadenante traumático, produce

lesión y/o ulceración del pie; sin embargo, en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica pueden presentarse manifestaciones clínicas de pie diabético, por lo que su base fisiopatológica también involucra el componente vascular.

La prevalencia de úlceras de pie diabético en los países desarrollados varía según el sexo, edad y población, va desde el 4% hasta el 10%. Se ha establecido una incidencia correspondiente del 2,2-5,9%; se ha calculado que al menos un 15% de los diabéticos presentará durante su vida ulceraciones en el pie, igualmente se estima que alrededor del 85% de los diabéticos que sufren amputaciones previamente han manifestado una úlcera. La prevalencia estimada de neuropatía periférica -factor de riesgo prevalente para el desarrollo de úlcera- oscila entre el 30 y el 70%.

Aproximadamente el 70-100% de las úlceras presentan signos de neuropatía periférica. La prevalencia de enfermedad vascular periférica en diabéticos se ha calculado entre un 10- 20% dependiendo de la serie estudiada (50,51). Las úlceras neuropáticas se presentan con igual frecuencia en hombres y en mujeres y aparecen generalmente en diabéticos de larga evolución. Como factores desencadenantes de las úlceras neuropáticas se destacan:

- Neuropatía diabética: Presencia de síntomas y signos de funcionamiento alterado en nervios periféricos.
- Deformidades del pie: Alteraciones estructurales del pie como presencia de dedo de martillo, dedos en garra, hallux valgus, cabezas metatarsianas prominentes, neuroartropatía, amputaciones u otro tipo de cirugía del pie.

Se considera entonces un pie en riesgo como aquel que presenta alguna de las siguientes condiciones:

- Neuropatía periférica (polineuropatía, mononeuropatía, úlcera neuropática, neuroartropatía de Charcot y alteraciones vegetativas)
- Enfermedad vascular periférica.
- Historia previa de úlcera o amputación.
- Deformidades en los pies.

Técnicas de exploración del pie. La forma de evaluar los pies en búsqueda de neuropatía en el paciente diabético se describe a continuación:

1. **Diapasón graduado de Rydel-Seifferf:** Dispone de unos cursores graduados desde 0 en la base a 8 en la parte superior. Se aplica la base del diapasón sobre la cabeza del primer metatarso. Cuando el diapasón vibra,

los triángulos en el cursor aparecen dobles. El número más próximo que aparece como punto de intersección de los lados largos de los dos triángulos que vibran en el momento en que el sujeto deja de percibir la vibración, constituye la medida. Debe determinarse 3 veces en cada pie. Las medidas en cada pie se promedian por separado. Los pacientes vulnerables a las ulceraciones serían aquellos en los que la lectura fuese menor a 4.

2. **Uso del monofilamento de Semmes-Weinstein para detectar la pérdida de sensibilidad protectora:** El umbral protector se define como el punto crítico en el cual el sistema sensitivo no puede proteger el tejido blando. No se correlaciona generalmente con las parestesias. El paciente puede no tener conciencia de la misma a pesar de haber perdido más del 50% de las terminaciones nerviosas de la piel.

Procedimiento para la aplicación del filamento:

- Mostrar el filamento al paciente y tocarle con él en el brazo o la mano para demostrarle que el procedimiento no origina dolor.
- Realizar la prueba con el filamento en las áreas indicadas en cada pie. Nunca aplicarlo en una úlcera, callo, piel necrótica u otra lesión.
- Aplicar el filamento perpendicularmente a la piel, empleando siempre movimientos uniformes.
- Ejercer la presión suficiente para que el filamento se doble.
- Retirarlo de la piel. No realizar movimientos rápidos. La aproximación, el contacto con la piel y la retirada del filamento no deben durar más de 1-1.5 segundos.
- No permitir que el filamento se deslice sobre la piel ni hacer contactos reiterados sobre un mismo sitio.
- El paciente responderá "sí" si siente el filamento. Si no responde al contacto en un área concreta del pie se debe continuar en otro sitio. Cuando se haya completado la secuencia, repetir las áreas donde el paciente no haya indicado que siente el contacto del filamento.
- Usar una secuencia aleatoria para aplicar el filamento, para evitar que el paciente imagine donde se le va a tocar.

El monofilamento es un filamento de nylon de un determinado grosor y que ejerce una fuerza constante al presionarlo sobre la piel (10 gr. para el calibre 5.07). Tiene una sensibilidad superior al 95% y una especificidad superior al 80% en la detección de pacientes con neuropatía sensitiva. Las zonas a explorar no están totalmente consensuadas pero la mayoría de los autores proponen que como mínimo se aplique en la cara plantar del cada pie sobre las cabezas del primero, tercero y quinto metatarsiano, los dedos primero

y quinto y sobre el talón, así como entre la base del primer y segundo dedo en la cara dorsal (50,52).

3. **Reflejo aquileano, dolor al pinchazo (raíz de la uña de primero o segundo dedo) y temperatura (si se detecta o no el frío del diapasón).**
4. **Vibración por medio de un diapasón (128 hrz) colocado sobre la cabeza del primer metatarsiano.**
Aquí se evalúa la sensibilidad comparativamente con aquella del examinador.

El Monofilamento de Semmens-Weinstein es junto al diapasón de 128 Mhz la herramienta de mayor utilidad hoy en día para el tamizaje de la neuropatía, la principal complicación que da origen al pie diabético.

La vasculopatía se explora de la siguiente forma:

1. **Palpación de los pulsos tibial posterior y pedio:** (y mejor aún) con el cálculo de índice tobillo/brazo: consiste en calcular el cociente entre la presión arterial sistólica a nivel del tobillo y la presión arterial sistólica a nivel del brazo. Para medir la presión a nivel del tobillo se coloca el manguito de presión justo encima del tobillo; la presión se determina mediante un doppler manual colocado sobre la arteria tibial posterior o pedio. Normalmente el índice tobillo/brazo suele ser $> 0,9$; en los casos de claudicación intermitente su valor oscila entre 0,5 y 0,9 y en el caso de dolor de reposo es $< 0,5$. No debemos olvidar que en las personas mayores -y especialmente en diabéticos- es frecuente la calcificación de la pared arterial, dando valores de presiones sistólicas anormalmente elevadas e índices tobillo/brazo $> 1,5$.
2. **Oscilometría:** Su finalidad es poner de manifiesto gráficamente la amplitud de la pulsatilidad arterial, dándonos una información "grosera" del déficit circulatorio existente. No se puede hablar de valores oscilo métricos absolutos, normales o patológicos, ya que existe una gran variabilidad entre las personas e incluso de unos aparatos a otros, por lo que las cifras obtenidas se comparan con la extremidad contra lateral o con los segmentos sanos del sujeto explorado. Para una exploración completa se aplicará el manguito en el tercio superior del muslo, tercio inferior del muslo, tercio superior de la pierna y tercio inferior de la pierna, en ambos miembros inferiores y tanto en reposo como tras dos minutos de ejercicio vigoroso con dichos miembros. Se puede considerar que la aplicación del manguito en el tercio superior de ambas piernas, en reposo y tras ejercicio, nos aporta suficiente información en la mayoría de los casos y está sujeta a menos

errores. Normalmente el índice oscilo métrico debe ser idéntico para ambas extremidades para un mismo nivel y grado de presión y éste índice será mayor cuando la presión del manguito es igual a la presión sistólica del paciente medida a nivel braquial, disminuyendo su valor cuando la presión del manguito se aleja tanto por arriba como por debajo de la presión sistólica ya referida. Ante arterias calcificadas (hecho relativamente frecuente en diabéticos) o presencia de arritmias la interpretación de las curvas oscilo métricas se complica enormemente (53,100).

Clasificación del pie diabético. Determinar el grado de la lesión es importante para poder establecer la terapéutica adecuada. Según Wagner, la afectación del pie puede clasificarse en 6 estadios:

- **Grado 0.** No hay lesiones pero se trata de un pie de riesgo (callos, fisuras, hiperqueratosis)
- **Grado 1.** Úlcera superficial. Suele aparecer en la superficie plantar, en la cabeza de los metatarsianos o en los espacios interdigitales.
- **Grado 2.** Úlcera profunda que penetra en el tejido celular subcutáneo, afectando tendones y ligamentos, pero no hay absceso o afectación ósea.
- **Grado 3.** Úlcera profunda acompañada de celulitis, abscesos u osteítis.
- **Grado 4.** Gangrena localizada, generalmente en talón, dedos o zonas distales del pie.
- **Grado 5.** Gangrena extensa.

Tratamiento del pie diabético: Es fundamental Reducir la expresión de los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo del pie diabético (54,99) entre los más relevantes se encuentran:

Tabaquismo: Es un factor de riesgo para la aparición de vasculopatía periférica en pacientes diabéticos. El abandono del hábito tabáquico es la modificación más importante en la conducta de un diabético que va a contribuir a disminuir el riesgo de aparición de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, el hábito tabáquico solo es predictivo de amputación cuando el inicio de la diabetes se presenta antes de los 30 años.

Hiperglucemia: El control glucémico ha demostrado disminuir la aparición y progresión de las complicaciones microvasculares y neuropáticas (la neuropatía distal es el factor que más contribuye al desarrollo del pie diabético y posterior amputación). Por otro lado, la hiperglucemia produce un aumento de la glicosilación del colágeno, lo

que favorece la formación de callos y la disminución de la movilidad de las articulaciones, ambos predictivos de la formación de úlceras.

Hipertensión: Los pacientes diabéticos que tienen hipertensión tienen 5 veces más riesgo de desarrollar vasculopatía periférica, aunque aún no existe evidencia clara de que el buen control de la tensión arterial consiga reducir el número de amputaciones.

Dislipidemia: Los trastornos lipídicos asociados a la diabetes (aumento de LDL, aumento de triglicéridos y disminución de HDL) se han asociado claramente con el desarrollo de enfermedad vascular periférica; pero al igual que en el punto anterior aún no hay suficiente evidencia que demuestren que el buen control de la dislipidemia diabética disminuya el número de amputaciones.

Bajo nivel socioeconómico: Los pacientes de clase social más baja tienen un mayor riesgo en la formación de úlceras y posterior amputación. Se considera que los malos hábitos de higiene y cuidado de los pies, el retraso en acudir a los servicios sanitarios y un menor apoyo social y familiar pueden condicionar este mayor riesgo. Una intervención basada en mejorar el estado social del paciente con la ayuda de trabajadores sociales, podría reducir el riesgo.

Según el grado de la lesión el pie diabético puede manejarse de la siguiente manera:

GRADO 0

Hiperqueratosis (callos o durezas) o grietas: Crema hidratante a base de lanolina o urea después de un correcto lavado y secado de los pies, 1 o 2 veces al día. También es útil el uso de vaselina salicílica al 10%. La utilización de piedra pómez se recomienda para eliminar durezas. En las fisuras están indicados los antisépticos suaves y a ser posible, que no manchen la piel.

Deformidades (hallux valgus, dedos en martillo, pie cavo): Valorar la posibilidad de prótesis de silicona o plantillas y preferiblemente cirugía ortopédica.

Uña incarnata: Como regla general no se deben cortar nunca las uñas, sino limarlas; el calzado no debe comprimir los dedos. Si ésta es recidivante el tratamiento es quirúrgico.

Micosis, pie de atleta: Suele aparecer entre los dedos y en la planta como una zona enrojecida con maceración y ruptura de la piel. Se trata con antimicóticos tópicos y evitando la humedad del pie.

GRADO 1

Úlcera superficial: Reposo absoluto del pie lesionado, durante 3-4 semanas. Limpieza diaria con suero fisiológico (a cierta presión) debe valorarse la lesión cada 2-3 días. El uso de sustancias tópicas es controvertido.

Se han propuesto varias sustancias, entre ellas las soluciones antisépticas, factores de crecimiento, pero ante la ausencia de estudios con diseño adecuado que demuestren su eficacia su uso debe ser individualizado. Si se utilizan antisépticos locales, hay que procurar que sean suaves y que no colorean la piel.

GRADO 2

Úlcera profunda: Reposo absoluto del pie lesionado. Debe sospecharse la posible coexistencia de infección. Se realizará un desbridamiento minucioso, eliminando los tejidos necróticos, así como la hiperqueratosis que cubre la herida. Se instaurará siempre tratamiento antibiótico oral tras la toma de una muestra de exudado de la úlcera para cultivo y antibiograma. Como tratamiento empírico se aconseja amoxicilina con ácido clavulánico (500 mg/6-8 h.) ó ciprofloxacina (750 mg/12 h.); si la lesión presenta tejido necrótico o aspecto fétido se asocia a cualquiera de los anteriores clindamicina (300 -600 mg/6-8 h.) o metronidazol (500-750 mg/cada 8 h.). Ante una úlcera que no sigue una evolución satisfactoria, debe sospecharse osteomielitis por lo que se debe realizar siempre radiografías de la zona comprometida.

GRADO 3

Ante zona de celulitis, abscesos, u osteomielitis, o signos de sepsis, el paciente debe ser hospitalizado de forma urgente para desbridamiento quirúrgico y tratamiento con antibióticos endovenosos.

GRADO 4

Gangrena de un dedo/dedos del pie: El paciente debe ser hospitalizado para estudiar circulación periférica y valorar tratamiento quirúrgico (by-pass, angioplastia, amputación)

GRADO 5

Gangrena del pie: El paciente debe ser hospitalizado para amputación.

Prevención del pie diabético: El punto más importante en el estudio y enfoque del pie diabético es la prevención, las recomendaciones universales para la prevención del pie diabético son:

- Inspección diaria del pie para detectar lesiones ampollas, hemorragias, maceraciones o excoriaciones interdigitales. Se utilizará un espejo para la inspección de la planta y talón.
- Antes de proceder a calzar el zapato, inspeccionar con la mano su interior para detectar resaltes, costuras con rebordes o cuerpos extraños que deberán ser eliminados.
- El calzado idóneo es aquel que cumple cuatro principios básicos: 1. Absorción de la carga mediante plantillas elásticas, 2. Ampliación de la carga por distribución de la presión en mayor área, 3. Modificación de zonas de apoyo conflictivas y, 4. Aporte de una amplia superficie.
- Por tanto, el tipo de calzado debe ser siempre profundo y ancho; cuando no existe deformidad se asociará a plantillas blandas para distribuir la presión y si existe debe recurrirse a ortesis rígidas para disminuir y distribuir las presiones anormales.
- Cambiar los calcetines y los zapatos dos veces al día.
- No caminar nunca sin calzado. Utilizar zapatillas amplias en lugares como la playa o piscina.
- No utilizar nunca bolsas de agua caliente o almohadillas eléctricas para calentarlos.
- No utilizar nunca la resección de uñas encarnadas o callosidades. Acudir al podólogo,
- No apurar el corte de las uñas, sino hacerlo de forma recta y limarlas suavemente.
- Lavar los pies con agua y jabón durante cinco minutos. Proceder a un buen aclarado y un exhaustivo secado, sobre todo entre los dedos.
- Antes de utilizar agua caliente en la higiene de los pies, debe medirse la temperatura de la misma.
- Aplicar crema hidratante después del baño, pero no en los espacios interdigitales por el riesgo de maceración.
- Procurar caminar a diario.
- No fumar.
- Notificar a su enfermera o médico la aparición de hinchazón, enrojecimiento o laceración aunque sea indolora.

NEUROPATÍA AUTONÓMICA

Origina una alta morbilidad y mortalidad en pacientes diabéticos, la presentación clínica más frecuente se caracteriza por taquicardia (frecuencia cardíaca > 100 latidos/minuto)

hipotensión ortostática (caída de los niveles de presión arterial sistólica > 20 mmHg pasando de posición de decúbito supino a posición sentado) sin un adecuado cambio en la respuesta de la frecuencia cardíaca, gastroparesia, disfunción eréctil, disfunción sudo-motora, alteraciones pupilares y falla autonómica hipoglicémica, entre otras. La neuropatía autonómica cardíaca es considerada como la de mayor relevancia clínica, por el riesgo de mortalidad originada por arritmias en un número importante de casos. La presencia de hipotensión/hipertensión posterior al ejercicio origina falta de adherencia al mismo, repercutiendo a la larga en el rendimiento cardíaco del paciente.

La evaluación de pacientes con probable neuropatía autonómica cardíaca debe incluir la medición de la variabilidad del R-R, la medición de la frecuencia cardíaca durante la maniobra de valsalva y la medición de la presión arterial acostado y sentado.

Otras pruebas que evalúan la presencia de neuropatía autonómica cardíaca requieren evaluación intrahospitalaria, y en muchos casos el costo y falta de disponibilidad de equipos y personal entrenado limita su uso. Se recomienda que en el momento del diagnóstico en pacientes con diabetes tipo 2, y cinco años después del diagnóstico en diabéticos tipo 1, debe realizarse tamizaje en búsqueda de neuropatía autonómica cardíaca. La función autónoma cardíaca debe evaluarse siempre que al paciente se le ha indicado un programa de ejercicio, ya que las propias alteraciones en este sistema podría desencadenar cuadros sincopales y de arritmias, con muerte súbita (55,56).

La hipotensión ortostática puede responder al uso de mineralocorticoides (fludrocortisona) se debe enfocar de forma individual la presencia de bradi-taqui arritmias, el uso de betabloqueantes puede tener utilidad en el paciente con taquicardia, valorando la reserva cardíaca de antemano.

El manejo de la neuropatía autonómica cardíaca debe ser realizado de forma conjunta de la mano del cardiólogo.

Compromiso neuropático a nivel gastrointestinal

Se puede presentar con vómito, constipación/diarrea, distensión abdominal, la gastroparesia se sospecha principalmente en pacientes con pobre control glicémico, la evaluación del llenado gástrico debe realizarse ante la sospecha de gastroparesia (a través de estudios con bario o de ser necesario, la endoscopia permite valorar la asociación de enfermedad ácido péptica y hernia hiatal) la gastroparesia es un síndrome caracterizado por vaciamiento gástrico retardado en ausencia de obstrucción gástrica mecánica.

Los síntomas cardinales incluyen sensación de saciedad temprana, náuseas y vómito. La gastropatía diabética puede causar síntomas severos, resultando en alteraciones del estado nutricional, pobre control metabólico glicémico y pobre calidad de vida, los síntomas atribuidos a gastroparesia se reportan entre el 5-12% de los pacientes con diabetes. El examen físico típicamente demuestra asociación con neuropatía periférica y autonómica, donde se destaca la presencia de pupilas que responden al reflejo de acomodación pero no al estímulo luminoso.

Ante la sospecha de gastroparesia diabética debe realizarse esofagogastroduodenoscopia, con el fin de descartar fenómenos obstructivos; la presencia de alimentos 12 horas posteriores a la ingesta del mismo sugiere gastroparesia. La medición del vaciamiento gástrico de sólidos digeribles es la piedra angular en el diagnóstico; la gammagrafía, realizada a intervalos de 15 minutos durante 4 horas posteriores a la ingesta de alimento es la piedra angular en el diagnóstico.

Una aproximación simplificada de la prueba consiste en realizar el estudio imagenológico anterior cada hora por 4 horas, un residuo mayor del 10% del alimento al cabo de las 4 horas sugiere fuertemente el diagnóstico de gastroparesia.

Otras pruebas diagnósticas también están disponibles, la medición del vaciamiento gástrico a través del aliento, por medio de la ingesta de alimentos que incorporan isótopos de dióxido de carbono puede ayudar en el estudio de éstos pacientes.

Otra prueba que en el pasado se utilizaba con mayor frecuencia era por medio de radiografías, las cuales se realizaban 6 horas después de la ingesta de marcadores no digeribles y radio opacos, el inconveniente de la prueba es que evalúa el vaciamiento de sustancias no digeribles en vez de sustancias digeribles.

El manejo de la gastroparesia se basa en el buen control glicémico y la corrección e intervención de todos los factores de riesgo en el paciente diabético, el uso de proquinéticos, modificación en los hábitos alimentarios y la supresión de medicamentos que enlentecen el vaciamiento gástrico resumen en gran parte el enfoque de manejo de estos pacientes.

La metoclopramida, eritromicina y domperidona reducen las molestias presentes, pero sus efectos adversos y colaterales limitan frecuentemente su uso. Los antieméticos y algunos antidepresivos tricíclicos permiten controlar el

vómito, con gran variabilidad en los resultados benéficos. En pacientes muy selectos la aplicación de toxina botulínica en el píloro permite mejorar la gastroparesia, sin embargo es necesario estudios a gran escala para determinar la verdadera eficacia de esta intervención.

La estimulación eléctrica gástrica, a través de la colocación de electrodos en la pared del antro gástrico permite controlar de forma significativa la presencia de vómito en pacientes con gastroparesia, aunque el mecanismo exacto de acción no está claramente dilucidado.

En el momento no hay indicación clara de manejo quirúrgico en pacientes con gastroparesia diabética (57, 58,59)

Compromiso neurológico a nivel genitourinario

Las alteraciones en el vaciamiento vesical y la disfunción eréctil, son con mucho, las principales manifestaciones presentes en diabéticos. La evaluación en conjunto con el urólogo permite un abordaje más completo y preciso de estas manifestaciones.

El uso de medicamentos como el sildenafil, vardenafil, tadalafil, entre otros, permite mejorar el rendimiento sexual del hombre diabético el éxito de la terapia depende del compromiso vascular desencadenado por la enfermedad, además del control mismo glicémico.

NEUROPATÍA PERIFÉRICA

Es importante identificar la presencia de neuropatía en pacientes con diabetes, ya que un 50% de los mismos son asintomáticos, lo que aumenta el riesgo de padecer daños en el pie, los cuales aumentan la probabilidad de amputaciones, además el identificar de forma temprana la neuropatía permite intervenirla más tempranamente, mejorando en cierta forma el pronóstico, y en presencia de neuropatía autonómica cardíaca, iniciar tratamiento que disminuya la morbilidad/mortalidad desencadenada por la misma. La neuropatía periférica puede presentarse como un proceso doloroso agudo o crónico y/o como un proceso indoloro, que en su etapa final lleva a complicaciones como úlcera del pie, deformidades (por ejemplo, el pie de Charcot) y amputaciones no traumáticas.

La forma más común es la dolorosa crónica, con disestesias que empeoran de noche (sensación de hormigueo, agujas, quemaduras, punzadas, etcétera) y pueden remitir espontáneamente por largos periodos.

Algunos pacientes descompensados pueden presentar una forma dolorosa aguda, aún al comienzo del tratamiento, con hiperestésias difusas y pérdida de peso en algunos casos. La mayoría de los pacientes con neuropatía desarrollan pérdida progresiva de la sensibilidad que puede cursar sin dolor, apenas con una sensación de adormecimiento, entumecimiento o frialdad y que puede originar lesiones del pie que pasan inadvertidas.

De todas las complicaciones microvasculares, la neuropatía diabética periférica es probablemente la que menor respuesta positiva tiene a las opciones de manejo disponibles, incluso, el tratamiento es frecuentemente decepcionante, el uso de antidepresivos (amitriptilina, fluoxetina, sertralina, trazodone, venlafaxina) algunos anticonvulsivantes (carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, ácido valproico) inhibidores de la aldosa reductasa, analgésicos (tramadol, acetaminofén, codeína, diclofenaco) tienen diferentes grados positivos de respuesta en los pacientes, actualmente el uso de medicamentos tipo pregabalina permite controlar gran parte de las manifestaciones de neuropatía periférica, especialmente el dolor.

En muchas ocasiones la combinación de estos fármacos en dosis variables mejoran el dolor y las manifestaciones de la neuropatía simétrica distal. Recientemente se involucra el uso de otro inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (duloxetina) en el manejo de la neuropatía diabética y el dolor neuropático, éste medicamento es de uso exclusivo del endocrinólogo y del neurólogo clínico, por la alta tasa de eventos adversos descritos, incluyendo síntomas serotoninérgicos.

Las recomendaciones actuales para el manejo sintomático de la neuropatía diabética periférica son:

1. Utilizar un antidepresivo tricíclico para tratar el discomfort neuropático (iniciando con bajas dosis) teniendo sumo cuidado con el riesgo de cardiomiopatía asociado al uso de antidepresivos tricíclicos.
2. Intentar medicamentos como pregabalina, gabapentin ó duloxetina si el manejo con antidepresivos tricíclicos no es exitoso, si con estas medicaciones no existe alivio de los síntomas, deben suspenderse ó intentar combinarse con antidepresivos tricíclicos.
3. Considerar el uso de opioides ante la presencia de dolor severo crónico, a pesar del uso de los medicamentos anteriores descritos.
4. Si el manejo farmacológico con cualquiera de los medicamentos ha sido exitoso, debe intentarse reducir la dosis hasta la suspensión total del mismo.

COMPLICACIONES MACROVASCULARES

Todas las manifestaciones de la enfermedad macrovascular (enfermedad arterial coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica) son mucho más frecuentes en pacientes diabéticos que en no diabéticos. El riesgo para enfermedad cardiovascular es relativamente mayor en mujeres que en hombres, y esto es independiente de la edad, aunque se pueden identificar varios factores de riesgo para enfermedad macrovascular, las complicaciones micro y macrovasculares están estrechamente asociadas al pobre control glicémico en diabéticos tipo 1, pero esta asociación es menos entendida en pacientes con diabetes tipo 2.

Una de las paradojas presentes en la enfermedad cardiovascular en diabetes tipo 2 es que la enfermedad macrovascular inicia incluso antes del diagnóstico de hiperglicemia franca, en contraste con las complicaciones microvasculares las cuales son dependientes principalmente del control glicémico, lo anterior tiene relación en el hecho que, la presencia de enfermedad macrovascular puede presentarse desde el estado de "pre-diabetes" o de intolerancia a la glucosa; es bien conocido que el paciente con "pre-diabetes" tiene el mismo factor de riesgo para presentar impacto cardiovascular como el paciente con diabetes florida, por lo que, la presencia de intolerancia a la glucosa, tanto en hombres como en mujeres aumenta el riesgo de enfermedad coronaria y de muerte.

Se estima que más del 75% de las muertes en pacientes con diabetes tipo 2 son debidas a compromiso cardiovascular, y constituye un incremento en el riesgo de 2 a 4 veces de presentar enfermedad arterial coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica cuando se compara con pacientes no diabéticos; este riesgo es equivalente al del paciente no diabético que ya ha presentado enfermedad cardiovascular.

La enfermedad cardiovascular también conlleva al aumento de la mortalidad en pacientes con diabetes tipo 1. Pero el gran incremento en la presencia de enfermedad cardiovascular en diabetes tipo 2 es el resultante de, al menos en parte, de una gran carga de factores de riesgo cardiovasculares establecidos (hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad y tabaquismo, entre otros).

Los pacientes diabéticos tienen un pobre pronóstico después de la presencia de síndrome coronario agudo que los pacientes no diabéticos (tanto en infarto con elevación del segmento ST, como en infarto sin elevación del segmento ST). Hasta la fecha, los diferentes estudios no han estable-

cido los efectos de disminuir de forma intensiva el nivel de glicemia sobre la presencia de eventos cardiovasculares ó mortalidad; por ejemplo, el estudio UKPDS redujo (como resultado medido en forma de “compuesto final”) siete eventos relacionados con diabetes, comparativamente con placebo; sin embargo, los efectos cardiovasculares y la mortalidad no se redujeron de forma significativa en el grupo de manejo intensivo. En otros estudios (Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial) la reducción de forma intensiva en el nivel de glicemia, se asoció con un incremento no significativo en los eventos cardiovasculares, sin diferencias en relación a la mortalidad; en el University group Diabetes Program, el grupo de pacientes que recibieron sulfonilurea (tolbutamida) tuvieron un aumento en la mortalidad.

Actualmente se tiene como meta terapéutica en el control metabólico glicémico, un nivel de HbA1c <7.0%, aunque se promulga el uso de un nivel ideal <6.5%, hasta ahora no se había demostrado el efecto de disminuir el nivel de HbA1c por debajo de 6.5% respecto a los eventos cardiovasculares y mortalidad; recientemente se demostró que las estrategias terapéuticas encaminadas a obtener un nivel de HbA1c <6.0% incrementa la tasa de mortalidad de cualquier causa, después de un seguimiento promedio de 3.5 años, al compararlo con estrategias que mantienen niveles de HbA1c de 7.0-7.9% en pacientes con un nivel promedio de hemoglobina glicosilada de 8.1% y eventos cardiovasculares previos ó múltiples factores de riesgo cardiovasculares. Además, los pacientes en el grupo de terapia intensiva, al compararlo con el grupo de terapia estándar, mostraron un incremento relativo en la mortalidad del 22% y un incremento absoluto del 1% durante el periodo de seguimiento, con similares diferencias en las tasas de muerte por causas cardiovasculares. Este incremento en la mortalidad es equivalente a una muerte extra por cada 95 pacientes quienes fueron tratados por 3.5 años (128).

Mecanismos para la aparición de daño cardiovascular en pacientes con diabetes

El metabolismo miocárdico del paciente diabético está significativamente comprometido, debido a varios factores que determinan una disminución marcada en los mecanismos que protegen al corazón de ciertas injurias; el precondicionamiento es el mecanismo por el cual episodios breves de isquemias subletales puede permitirle al miocardio mayor resistencia a episodios subsecuentes de isquemia más prolongada, la hiperglicemia interfiere con el efecto cardioprotector del precondicionamiento, esta hiperglicemia antes y durante periodos isquémicos tiende a aumentar el tamaño del infarto y bloquea la cardiopro-

tección mediada por el precondicionamiento, por lo que la hiperglicemia es un determinante mayor en la extensión del daño isquémico cardíaco.

La producción local de sustancias como la angiotensina II puede llevar a daño oxidativo, con gran disfunción endotelial, además la activación de la cascada de la proteína quinasa influencia la regulación de la modulación de la respuesta a la isquemia, bajo condiciones isquémicas entonces la expresión de metabolitos glicolíticos aparece, incrementando la resistencia del corazón diabético a los fenómenos de reperfusión.

La angiotensina II altera moduladores específicos de la injuria isquémica, tal como la proteína quinasa C y el transporte de calcio. La exposición a glucosa de células manipuladas con angiotensina II durante periodos de “pre-hipoxia” bloquea la cardioprotección mediada por glucosa. Otro mecanismo descrito hace alusión a la función y densidad de los canales de potasio, esenciales en el precondicionamiento isquémico, el bloqueo de estos canales empeora la isquemia miocárdica con un aumento en el riesgo de desencadenar episodios isquémicos agudos.

Si bien estos mecanismos permiten explicar como la hiperglicemia aguda, y la hiperglicemia crónica y sostenida originan daño cardíaco, es claro que la intervención de los otros factores de riesgo asociados a diabetes pueden modificar la aparición de daño macrovascular. La hipertensión, la dislipidemia, la obesidad y el tabaquismo aumentan el riesgo (entre otros) de mayor presencia de enfermedad macrovascular.

El enfoque y la intervención de dichos factores de riesgo se describen a continuación, haciendo énfasis fundamental en el estudio del paciente diabético tipo 2 (60,61).

Hipertensión arterial en el paciente con diabetes

La hipertensión arterial se encuentra presente en aproximadamente 75% de los pacientes diabéticos, y en el momento del diagnóstico un 50% de los pacientes padece hipertensión arterial. Su sola presencia acelera el daño renal y la progresión de la enfermedad cardiovascular. La frecuencia de hipertensión arterial en diabéticos tipo 1 está principalmente relacionada con la presencia de enfermedad renal, y se incrementa después de la aparición de microalbuminuria. En diabéticos tipo 2 la frecuencia de hipertensión arterial muestra variaciones dependientes de la raza. La hipertensión arterial en general precede a la diabetes tipo 2, incluso, en aquellos con intolerancia a la glucosa, donde se presenta hasta en el 20-40% de los pacientes.

En la patogénesis de la hipertensión arterial en pacientes con diabetes se destacan varios mecanismos, entre esos aparece la enfermedad renal diabética, en dicho compromiso renal, la hiperglicemia y la resistencia a la insulina con dislipidemia asociada crea un estado de stress oxidativo que causa disfunción endotelial, hiperfiltración e hipertrofia renal. La presencia de resistencia a la insulina es probablemente el principal mecanismo que subyace a la aparición de hipertensión arterial en diabetes; el efecto de la insulina sobre el vaso sanguíneo permite regular el tono arterial/venoso, por interacción directa sobre el endotelio y el músculo liso arterial en la cual la interacción con el óxido nítrico media los fenómenos de vasodilatación, induciendo elevación de las cifras de tensión arterial, las recomendaciones para lograr las metas de control en pacientes hipertensos con diabetes son la siguientes (24,63):

1. La presión arterial debe ser medida en cada visita del paciente, en aquellos donde las cifras de presión arterial sistólica sean ≥ 130 mmHg o las de presión arterial diastólica sean ≥ 80 mmHg, deben confirmarse en días separados.
2. Los pacientes con diabetes deben recibir tratamiento si presentan cifras de presión arterial $\geq 130/80$ mmHg, la meta de las cifras tensionales deben ser entonces inferiores a la misma.
3. Los pacientes con hipertensión arterial ≥ 140 mmHg (sistólica) y ≥ 90 mmHg (diastólica) deben recibir manejo farmacológico además de intervención en el estilo de vida.
4. El manejo con múltiples medicamentos a menudo se requiere para alcanzar las metas de presión arterial.
5. Los pacientes con presión arterial sistólica con valores entre 130-139 mmHg y diastólica con valores entre 80-89 mmHg deben recibir recomendaciones sobre modificación de estilos de vida únicamente por un periodo máximo de tres meses, si las metas de control de la presión arterial no se alcanzan, debe adicionarse manejo farmacológico.
6. La terapia inicial con medicamentos para aquellos con cifras tensionales $\geq 140/90$ debe realizarse con fármacos que hayan demostrado reducción en eventos cardiovasculares en diabéticos (inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor de angiotensina, beta bloqueantes, diuréticos, y calcio antagonistas).
7. Todo paciente con diabetes e hipertensión arterial debe ser tratado con un régimen que incluya un IECA o un bloqueador del receptor de angiotensina. Si uno de ellos no es tolerado, puede ser sustituido por el otro. Si la meta de control no es alcanzada, un diurético tiazídico debe ser adicionado al manejo.
8. Si se utiliza cualquiera de los medicamentos anotados en el párrafo anterior, debe realizarse monitoreo periódico de la función renal y de los niveles de potasio.
9. Los pacientes con diabetes tipo 1 e hipertensión y con cualquier grado de albuminuria, los IECAs y los bloqueadores del receptor de angiotensina retardan la progresión a nefropatía, probablemente las metas de presión arterial en este grupo de pacientes sean menores a la del paciente con diabetes tipo 2 ($< 120/75$ mmHg)
10. Los pacientes con diabetes tipo 2, hipertensos, y con microalbuminuria, los IECAs y los bloqueadores del receptor de angiotensina retardan la progresión a macroalbuminuria.
11. Los pacientes con diabetes tipo 2, hipertensos, con macroalbuminuria e insuficiencia renal, el uso de bloqueadores del receptor de angiotensina retardan la progresión a nefropatía.
12. En mujeres en embarazo, con diabetes e hipertensión crónica, las metas de presión arterial de 110-129/65-79 mmHg son sugeridas con el interés de minimizar el impacto sobre el crecimiento fetal y la salud materna. Los IECAs y los bloqueadores del receptor de angiotensina se contraindican durante el embarazo; se tienen en cuenta medicamentos como α -metil dopa, diltiazem, labetalol, prazosín y clonidina.
13. En pacientes ancianos, la presión arterial debe disminuirse gradualmente para evitar complicaciones.
14. Los pacientes que no alcanzan las metas de control de presión arterial a pesar del manejo con múltiples fármacos, deben ser referidos a un personal médico con experiencia en el cuidado de pacientes con hipertensión.

Terapia antiplaquetaria en el paciente con diabetes

La terapia anti-plaquetaria tiene un papel establecido en el manejo de pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular. La gran pregunta en relación a lo anterior se enfoca a si el tratamiento con antiagregantes plaquetarios debe ser utilizada en todos los pacientes con DM, ó en qué sub-grupos de pacientes y a qué dosis.

Las recomendaciones actuales, para el uso de antiagregación plaquetaria en D son:

1. Iniciar manejo con aspirina a dosis de 75 mg/día, a personas mayores de 50 años si la presión arterial está en niveles $< 145/90$ mmHg.
2. Iniciar manejo con aspirina en pacientes menores de 50 años con alto riesgo cardiovascular (características de síndrome metabólico, historia familiar temprana

de enfermedad coronaria, tabaquismo, hipertensión, microalbuminuria) ó con enfermedad cardiovascular ya establecida.

3. El clopidogrel se debe utilizar en vez de la aspirina solo en el caso de intolerancia demostrada a la aspirina (excepto en el contexto de eventos cardiovasculares agudos).
4. El uso de dipiridamol y la combinación de clopidogrel/asa, debe ser dirigido en conjunto por el endocrinólogo y el cardiólogo.

Dislipidemia en el paciente diabético

Las anomalías lipídicas presentes en el paciente diabético son comunes, virtualmente todos los pacientes manifiestan una o mas alteraciones. Típicamente se presentan con niveles elevados de triglicéridos, particularmente con lipoproteínas de muy baja densidad ricas en triglicéridos (VLDL) elevadas y lipoproteínas de colesterol de alta densidad (HDL) bajas. Los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) no difieren realmente de aquellos pacientes sin diabetes, pero en el paciente diabético tiende a presentarse más frecuentemente una mayor expresión de LDL pequeñas y densas, las cuales tienen gran potencial aterogénico, lo anterior demuestra que incluso, niveles ligeramente por encima del rango considerado como normal de LDL se traduce en un aumento del riesgo cardiovascular, de hecho, si se toma como punto de partida un colesterol LDL de 70 mg/dL, por cada 10 mg/dL de aumento a partir de este nivel en pacientes diabéticos se incrementa en un 12% el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Los pacientes diabéticos a menudo agrupan características del perfil lipídico -como ya se menciono antes- con hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo, partículas de colesterol LDL pequeñas y densas elevadas, con colesterol LDL alrededor de 130-159 mg/dL.

A este perfil de lípidos se denomina con frecuencia "dislipidemia diabética" o "dislipidemia aterogénica".

Este tipo de dislipidemia confiere un riesgo cardiovascular igual al que origina la hipercolesterolemia aislada con niveles de colesterol LDL de 160-220 mg/dL, además, un nivel de colesterol HDL <35 mg/dL se asocia con un 30% mas de riesgo de mortalidad coronaria en pacientes con enfermedad coronaria preexistente, y ese mismo riesgo parece duplicarse en pacientes con diabetes.

El metabolismo lipídico en diabéticos esta modulado por una serie de factores en donde se destacan principalmente el grado de control glicémico y la presencia de resistencia

a la insulina. La resistencia a la insulina es la base de los mecanismos fisiopatológicos de la dislipidemia diabética, y se encuentra estrechamente ligada a la presencia de hipertrigliceridemia y forma un círculo vicioso con su potencial aterogénico.

Una consecuencia importante de la resistencia a la insulina es la pérdida del efecto supresor de la insulina sobre la movilización de la grasa a partir del tejido adiposo. Como resultado, se incrementa el flujo de ácidos grasos debido a la supresión de la reducción de la lipólisis.

La incapacidad de suprimir los ácidos grasos libres en estado post prandial, debido a la actividad disminuida de la lipoproteína lipasa (LPL) y la elevación plasmática de los ácidos grasos libres debido al incremento en la lipólisis del adipocito, conlleva al aumento en la secreción hepática de VLDL-triglicéridos. En este orden, la insulina inhibe de forma aguda la secreción hepática de VLDL-triglicéridos y de apoB-100.

Los efectos de la resistencia a la insulina sobre el metabolismo lipídico en diabéticos son:

1. Pérdida de la actividad de la LPL, lo que explica el incremento en la lipemia post prandial.
2. Incremento en la actividad de la lipasa hepática, lo que favorece la producción de LDL pequeña y densa.
3. Incremento de la lipólisis, con aumento del flujo de ácidos grasos al hígado y aumento de la secreción de triglicéridos y apo B (64).

En la figura 5 se resume el metabolismo de los ácidos grasos y la resistencia a la insulina.

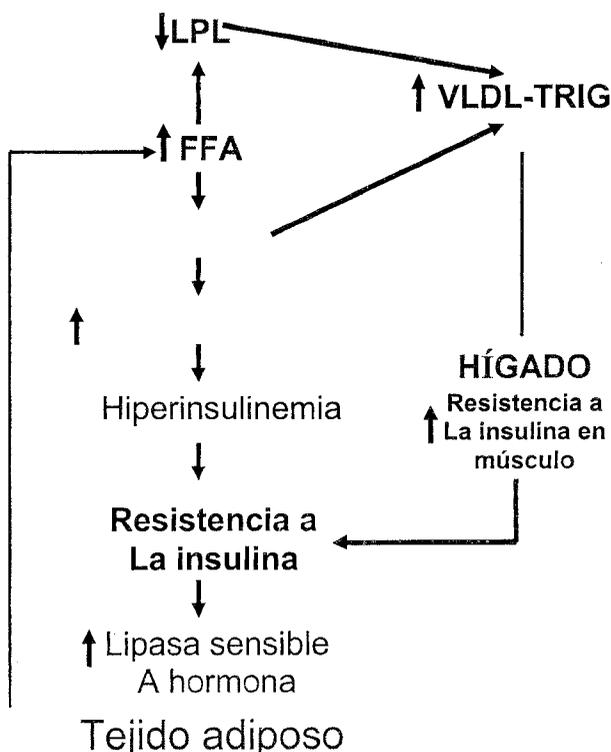
Las metas para el control de la dislipidemia en pacientes con diabetes mellitus son las siguientes (24):

1. En adultos, el perfil de lípidos (colesterol total, triglicéridos y HDL) debe realizarse al menos anualmente y mas a menudo si es necesario alcanzar alguna meta especial. En adultos con valores de perfil lipídico de bajo riesgo (LDL <100 mg/dL, HDL >50 mg/dL, y triglicéridos <150 mg/dL) la evaluación del perfil de lípidos puede realizarse cada dos años.
2. Se recomienda las modificaciones del estilo de vida enfocado en la reducción de la ingesta de grasas saturadas y de colesterol, la pérdida de peso (si esta indicada) y el ejercicio físico mejoran los parámetros del perfil de lípidos en pacientes con diabetes.
3. En individuos sin enfermedad cardiovascular florida la meta primaria del perfil de lípidos se basa en alcanzar

un nivel de LDL < 100 mg/dL; para aquellos pacientes mayores de 40 años, la terapia con estatinas con el fin de alcanzar una reducción de 30-40% en el nivel de LDL es de gran beneficio. Para aquellos menores de 40 años pero con riesgo cardiovascular incrementado que no alcanzan la meta del control de lípidos con modificación de estilo de vida únicamente, la adición de fármacos con el fin de lograrlo es mandatorio. En aquellos con riesgo cardiovascular muy alto (evento coronario previo, tabaquismo, hipertensión arterial, obesidad, dislipidemia, diabetes) se recomienda una meta de LDL < 70 mg/dL.

4. En individuos con enfermedad cardiovascular florida, debe iniciarse terapia con estatinas con el fin de alcanzar una reducción del 30-40% en el nivel de LDL. Para aquellos cuya meta de LDL es menor a 70 mg/dL, dosis altas de estatinas a menudo son recomendables.
5. Debe tenerse como meta niveles de triglicéridos < 150 mg/dL y HDL > 40 mg/dL en hombres y > 50 mg/dL en mujeres.

Figura 5. Metabolismo de los ácidos grasos y resistencia a la insulina. LPL, lipoprotein lipasa; VLDL-Trig, triglicéridos en lipoproteínas de muy baja densidad; FFA, ácidos grasos libres.



6. La disminución en los niveles de triglicéridos y el aumento en los niveles de HDL por medio de fibratos se asocia con una reducción en eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardiovascular clínica, junto a HDL bajo y niveles de LDL casi normales.
7. La terapia combinada utilizando estatinas y otros hipolipemiantes puede ser necesario para alcanzar metas de control lipídico, pero su real efecto en el impacto cardiovascular y la seguridad de las combinaciones debe confirmarse.
8. La terapia con estatinas se contraindica durante el embarazo.
9. Las estatinas (atorvastatina, simvastatina, pravastatina, rosuvastatina, fluvastatina y lovastatina) son los medicamentos de elección para el manejo y control de la dislipidemia en el paciente diabético con LDL elevado, el clínico debe decidir la mejor terapia dentro de todas las estatinas y tener en cuenta el riesgo de hepato/miopatía desencadenada por este tipo de fármacos, la evidencia actual ubica a la atorvastatina y simvastatina como las que eventualmente tienen ventaja en el control lipídico y puntos cardiovasculares en diabetes, pero el beneficio parece ser inherente a todas las estatinas disponibles.
10. Los fibratos (gemfibrozil, fenofibrato, ciprofibrato, entre otros) son los medicamentos de elección para el manejo de la hipertrigliceridemia en el paciente diabético, especialmente cuando dicha alteración hace parte del síndrome metabólico y se encuentra en niveles muy elevados. El exceso de triglicéridos por encima de 400 mg/dL (4.5 mmol/L) puede agudizar problemas metabólicos como lipotoxicidad de la célula beta, resistencia a la insulina y puede ser causa de pancreatitis aguda, especialmente si superan los 1000 mg/dL (11.3 mmol/L). Niveles de triglicéridos entre 150 y 400 mg/dL también se consideran elevados; a partir de un nivel de triglicéridos de 150 mg/dL (1.7 mmol/L) ya se observa un predominio de partículas de LDL pequeñas y densas que son consideradas particularmente aterogénicas, también se observa una mayor permanencia en la circulación de quilomicrones y sus remanentes (lipemia postprandial) y de partículas de densidad intermedia (IDL) que son aterogénicas y que dan lugar al exceso del colesterol no-HDL. Así mismo, la elevación de los triglicéridos se correlaciona directamente con una disminución de los niveles de HDL. Por lo tanto, es recomendable tratar de mantener un nivel de triglicéridos menor a 150 mg/dL (1.7 mmol/l) al menos con cambios en el estilo de vida. El beneficio de tratar dicha elevación farmacológicamente no ha sido de-

mostrado mediante ensayos clínicos aleatorizados. Los que se han publicado hasta la fecha utilizando fibratos en personas sin enfermedad coronaria (incluyendo personas con DM) no han logrado demostrar reducción de la incidencia de eventos coronarios en forma clínicamente significativa, aunque los análisis de subgrupos sugieren que personas con triglicéridos por encima de 200 mg/dL (2.3 mmol/L) y HDL bajo se benefician con el uso de esta clase de hipolipemiantes. La decisión de utilizarlos debe tener en cuenta el riesgo de eventos adversos cuando se combinan con estatinas, especialmente en el caso del gemfibrozil cuya combinación con cerivastatina fué responsable de la mayoría de los casos de eventos adversos severos que condujeron a la discontinuación de ésta estatina.

11. El ezetimibe potencia el efecto hipocolesterolemia de las estatinas pero aún no existen estudios controlados que demuestren que la combinación sea efectiva para reducir eventos cardiovasculares en personas con diabetes. La colestiramina y el colestipol reducen el LDL y pueden considerarse como una alternativa en personas que no toleran las estatinas pero no existen estudios a largo plazo que demuestren que su utilización en monoterapia o en combinación con estatinas sea efectiva para reducir eventos cardiovasculares en personas con diabetes.

Debe tenerse precaución en personas con hipertrigliceridemia pues eleva los niveles de triglicéridos. El policosanol tiene un efecto hipocolesterolemia modesto pero no existen ensayos que demuestren su efectividad para reducir eventos cardiovasculares. La niacina eleva el HDL y también baja modestamente los niveles de triglicéridos y del LDL pero tam-

poco se ha demostrado su efectividad para reducir eventos cardiovasculares. Debe tenerse precaución al utilizarla en dosis altas por los efectos secundarios que produce como hepatotoxicidad, flushing e incremento en la glucemia. Estos últimos parecen ser menos frecuentes cuando se utiliza la forma de acción prolongada.

Los ácidos grasos omega 3 en dosis altas (3 gramos) reducen triglicéridos y tienen efecto anti-arrítmico pero aún no se ha demostrado su efectividad para reducir eventos cardiovasculares en personas con diabetes, aunque tiene un efecto positivo en la reducción de eventos cardiovasculares en no diabéticos. La terapia con éste tipo de medicamentos puede considerarse además en pacientes con hipertrigliceridemia refractaria a los cambios en los hábitos de vida, con terapia con fibratos adjunta.

SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico se refiere a un grupo específico de factores de riesgo cardiovascular, cuya fisiopatología subyacente esta relacionada con resistencia a la insulina.

El síndrome fue descrito originalmente bajo el nombre de síndrome X, en individuos aparentemente sanos y con peso normal ubicados en el cuartil más alto de resistencia a la insulina de la distribución normal, y por consiguiente con niveles séricos de insulina y de triglicéridos más altos, y de colesterol HDL más bajo. Además tenían cifras de presión arterial sistólica y diastólica más elevadas y, eventualmente desarrollaban también alteraciones en la regulación de la glucemia y algunos otros cambios metabólicos e inflamatorios pro-aterogénicos cuya lista ha ido creciendo.

Tabla 6. Definición de síndrome metabólico de acuerdo a los criterios del ATP III y de la OMS.

DEFINICIÓN DEL ATP III (TRES O MÁS DE LOS SIGUIENTES CRITERIOS)	DEFINICIÓN DE LA OMS.
Circunferencia abdominal >102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres.	Diabetes, intolerancia a la glucosa o glucosa en ayunas alterada o resistencia a la insulina (valorada por clamp de insulina) y al menos 2 de los siguientes criterios.
Triglicéridos séricos ≥ 1.7 mmol/L o ≥ 150 mg/dL.	Relación cintura/cadera >0.9 en hombre o > de 0.85 en mujeres.
Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg.	Triglicéridos séricos ≥ 150 mg/dL o colesterol HDL < 35 mg/dL en hombres y <40mg/dL en mujeres.
Colesterol HDL <1.0mmol/L en hombres y <1.3mmol/l en mujeres (<40 y <50 mg/dL en hombres y mujeres respectivamente)	Presión arterial $\geq 140/90$ mmHg.
Glucosa en suero ≥ 6.1 mmol/L (110 mg/dL)	Tasa de excreción de albúmina >20 μ g/min o relación albúmina/creatinina ≥ 30 mg/g.

El síndrome metabólico ha sido definido de diversas formas por ciertas instituciones, la Organización Mundial de la Salud (OMS) el ATP III (Adult Treatment Panel) y el grupo europeo para el estudio de la resistencia a la insulina han desarrollado definiciones que difieren entre una y otra, sin embargo, coinciden en el hecho de que el síndrome metabólico no es una entidad fácil de definir y de caracterizar, y que se trata de un marcador de riesgo cardiovascular que probablemente va más allá que el riesgo asociado con sus componentes individuales.

La tabla 6 demuestra la definición del síndrome metabólico de acuerdo a los criterios de la OMS y del ATP III. Es bien conocido que encierran conceptos ambiguos y a veces incompletos, los cuales pueden estar afectando la sensibilidad y especificidad diagnóstica del síndrome, incluso, criterios presentes en una de las definiciones no están incluidas en la otra, lo que ha permitido confusiones en el médico tratante a la hora de definir el síndrome.

Debido a las varias definiciones del síndrome, ha sido difícil comparar las prevalencias de y el impacto entre los países. La federación internacional de diabetes ha intentado establecer una unidad de criterios, y dado que la patogénesis del síndrome metabólico y cada uno de sus componentes es complejo y no completamente entendido, la obesidad central y la resistencia a la insulina se determina como los factores causales más importantes.

La obesidad central (abdominal) es fácilmente valorada utilizando la circunferencia abdominal, se asocia de forma independiente con cada uno de los componentes del síndrome metabólico y con resistencia a la insulina, es un factor de riesgo "pre-requisito" para esta clasificación. La resistencia a la insulina, la cual es difícil de medir en la práctica clínica diaria, no es un requisito esencial en esta clasificación.

La dislipidemia aterogénica describe la combinación de triglicéridos elevados con HDL bajo, además de la presencia de apoB elevada, LDL pequeña y densa; cada uno de los anteriores son factores aterogénicos, y son observados frecuentemente en pacientes con diabetes tipo 2 y en síndrome metabólico.

De acuerdo a la clasificación de síndrome metabólico reportada por la federación internacional de diabetes, se define síndrome metabólico como se expresa en la Tabla 7.

La obesidad central puede variar en relación a sus valores de acuerdo a la etnia estudiada, de acuerdo a esto, la federación internacional de diabetes define los puntos de corte de obesidad abdominal de forma diferente en las diversas poblaciones (Tabla 8).

Se recomienda que en estudios poblacionales epidemiológicos, y siempre que sea posible, para detectar un caso, los puntos de corte específicos para la etnia estudiada deben ser utilizados.

Muchos estudios comparan prevalencias utilizando varios tipos de definiciones de síndrome metabólico. La prevalencia varía en población urbana de un 8% reportado en la India hasta un 24% en hombres en USA, y de un 7% en Francia a un 43% en mujeres en Irán. Un hallazgo muy consistente en la prevalencia del síndrome es que es altamente dependiente de la edad. Este patrón es claro en regiones como Irán, donde la prevalencia es <10% para hombres y mujeres en edades de 20-29 años, pero aumenta a 38% y 67% en el grupo de edad de 60-69 años respectivamente. En Francia, la prevalencia aumenta de <5.6% en personas de 30-39 años de edad a 17.5% en el rango de edad de 60-64 años. En USA, la prevalencia de síndrome metabólico es de 7% en personas de 20-29 años, 44% en pacientes de 60-69 años, y 42% en personas de 70 años.

Tabla 7. Definición de síndrome metabólico de acuerdo a los criterios de la federación internacional de diabetes.

Obesidad central (definida como circunferencia abdominal ≥ 94 cm para hombres Európidos y ≥ 80 cm para mujeres Európidas, con valores específicos para otros grupos étnicos) con dos o más de los siguientes cuatro factores.
Elevación del nivel de triglicéridos: ≥ 150 mg/dL o tratamiento específico para esta anomalía lipídica.
Niveles bajos de colesterol HDL: < 40 o < 50 mg/dL en hombres y mujeres respectivamente, o tratamiento específico para esta anomalía lipídica.
Hipertensión arterial: sistólica ≥ 130 mmHg o diastólica ≥ 85 mmHg, o tratamiento de hipertensión previamente diagnosticada.
Glucosa alterada en ayunas (> 100 mg/dL) ó diagnóstico previo de diabetes mellitus, si el nivel de glucosa en ayunas es > 100 mg/dL, una prueba de tolerancia oral a la glucosa se recomienda, pero no es necesaria para definir la presencia del síndrome.

Tabla 8. Valores específicos para la circunferencia abdominal de acuerdo a la etnia.

GRUPO ÉTNICO/PAÍS.	CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL.
Európidos. (En USA, los valores de circunferencia abdominal del ATP III siguen vigentes)	Hombres ≥ 94 cm, mujeres ≥ 80 cm.
Sur asiáticos.	Hombres ≥ 90 cm, mujeres ≥ 80 cm.
Chinos.	Hombres ≥ 90 cm, mujeres ≥ 80 cm.
Japoneses.	Hombres ≥ 85 cm, mujeres ≥ 90 cm.
Etnias del sur y centro américa.	Utilizar datos de sur asiáticos hasta que datos mas específicos estén disponibles.
Poblaciones mediterraneas del este y medio este.	Utilizar datos europeos hasta que datos mas específicos estén disponibles.
Africa sub sahariana	Utilizar datos europeos hasta que datos mas específicos estén disponibles.

El síndrome metabólico es un proceso que puede presentarse a cualquier edad y en cualquier etnia, por cada media unidad de aumento en el índice de masa corporal, existe un incremento del riesgo de síndrome metabólico en persona obesas y con sobrepeso.

La prevalencia del síndrome metabólico aumenta con el incremento de la resistencia a la insulina despues de ajustar por factores como la raza y grado de obesidad.

Finalmente, la prevalencia de síndrome metabólico alcanza el 4.2% en adolescentes (65).

Componentes del síndrome metabólico

1. Resistencia a la insulina: un factor importante involucrado en la resistencia a la insulina es el exceso de ácidos grasos circulantes, estos pueden originarse del deposito de triglicéridos en el tejido adiposo o bien de la lipólisis de lipoproteínas ricas en triglicéridos por acción de la lipoprotein lipasa. Este exceso de ácidos grasos crea resistencia a la insulina a través de la modificación de señales involucradas en el mecanismo de acción de la insulina.
2. Obesidad: con el incremento del tejido adiposo visceral o intraabdominal, una gran cantidad de ácidos grasos derivados del tejido adiposo alcanzan el hígado por medio de la circulación esplácnica, aumentando la capacidad de formar mayor resistencia a la insulina y de aumentar la cantidad de sustratos para la gluconeogénesis. Si bien este mecanismo es entendible en
3. Dislipidemia: con el incremento de los ácidos grasos libres y su concentración en el hígado, un aumento en la producción de VLDL ocurre. El efecto de la insulina sobre este proceo es complejo y no completamente entendido. En presencia de resistencia a la insulina, un incremento del flujo de ácidos grasos al hígado se produce, incrementando la síntesis de triglicéridos hepáticos. La disminución en los niveles de HDL son reflejo de la disminución de la enzima colesteryl ester, contenida en el nucleo lipoproteico. El cambio presente en la composición de la lipoproteína aumenta la depuración del HDL, la relación de los cambios en el HDL y la resistencia a la insulina son probablemente indirectos. La composición de las LDL se modifica también en el síndrome metabólico, esto se atribuye a la depleción relativa del colesterol esterificado y no esterificado, originando mayor presencia de LDL pequena y densa, las cuales son mas tóxicas para el endotelio, además que presentan mayor capacidad para difundir a traves del mismo, con mayor potencial aterogénico.
4. Intolerancia a la glucosa: la relación existente entre glucosa en ayunas alterada, intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina esta bien soportada en humanos. La resistencia a la insulina en las células

β pancreáticas implica que las señales que generan la secreción de insulina mediada por glucosa, han sido adversamente modificadas, y los ácidos grasos son los candidatos principales para explicar tal mecanismo, muy seguramente a través del fenómeno de lipotoxicidad.

5. Hipertensión arterial: en algunos pacientes la resistencia a la insulina incrementa la reabsorción de sodio a nivel renal, además se pierde el efecto vasodilatador de la insulina y los ácidos grasos de alguna forma pueden mediar fenómenos de vasoconstricción, la insulina incluso incrementa la actividad del sistema nervioso simpático, estimulando el aumento en las cifras tensionales.
6. Otras manifestaciones: la resistencia a la insulina puede acompañarse de otras alteraciones no incluidas en los criterios diagnósticos, como el incremento en los niveles de apo-B, ácido úrico, fibrinógeno, plasminógeno, PAI-I, homocisteína, citoquinas, apo CIII, presencia de hígado graso no alcohólico, ovarios poliquísticos, puede existir disminución de los niveles de adiponectina, una citoquina antiinflamatoria que se produce por el adipocito y que realza la sensibilidad a la insulina e inhibe diversos procesos inflamatorios, además de disminuir la gluconeogénesis hepática y la tasa de producción endógena de glucosa (66,67).

TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS ENFOCADO AL CONTROL GLICÉMICO

El tratamiento de la diabetes mellitus debe ir encaminado a la prevención de las complicaciones agudas y crónicas de la enfermedad, y al control de los otros factores de riesgo coexistentes. El enfoque debe ser multidisciplinario y con frecuencia debe realizarse con múltiples medicamentos. La dieta y el ejercicio siguen considerándose como pilares fundamentales en el manejo, sobre todo en personas con diabetes asociada a síndrome metabólico y obesidad.

Dieta y ejercicio

La dieta y el ejercicio son componentes principales en la prevención, manejo y auto cuidado del paciente diabético, la evaluación nutricional debe valorar la ingesta alimentaria del paciente, así como su estado metabólico y estilo de vida.

El sobrepeso y la obesidad están fuertemente ligados a la historia natural de la diabetes tipo 2, la obesidad es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular,

hipertensión y dislipidemia. La pérdida de peso moderada reduce el riesgo cardiovascular y facilita la respuesta metabólica además del control metabólico en relación a las metas de glicemia, incluso, reduce de forma significativa la presencia de diabetes en personas con sobrepeso y obesidad en estado de "prediabetes".

Una disminución moderada en la ingesta calórica de 500-1000 Kcal/día produce una pérdida lenta pero progresiva de peso (0.5-1 kilogramo/semana) en general, las dietas dirigidas a perder peso en pacientes diabéticos deben suplementar al menos entre 1000-1200 Kcal/día en mujeres y entre 1200-1600 Kcal/día en hombres. Las técnicas dietarias dirigidas al control de la hiperglicemia son importantes en limitar las complicaciones desencadenadas por diabetes, se recomienda una ingesta promedio de carbohidratos de 45-65% del porcentaje total de calorías diarias, las dietas bajas en carbohidratos con restricciones <130 gm/día no se recomiendan en el manejo de pacientes con diabetes.

la ingesta promedio de proteínas derivadas de los alimentos es del 15-20% del porcentaje total de calorías diarias, teniendo en cuenta que entre más alto el porcentaje de ingesta proteica mayor es el riesgo de originar nefropatía, por lo que se recomienda que dicho aporte proteico debe ser de 0.8 gramos/kg/día de proteínas de alta calidad.

Las calorías provenientes de la grasa son parte fundamental en el estudio nutricional del paciente diabético, se recomienda que la grasa proveniente de los alimentos sea de la misma calidad y cantidad de la que debe recibir una persona no diabética que ha presentado enfermedad cardiovascular, por lo que las calorías provenientes de la grasa debe estar entre 25-35% del valor calórico total diario, con un porcentaje de grasas saturadas <7% y <300 mg/día de colesterol, se recomienda además aumentar el consumo de fibra proveniente de leguminosas, frutas, cereales, granos y vegetales.

El valor calórico total dependerá del estado nutricional de la persona y de su actividad física. La persona con sobrepeso (IMC > 25) se manejará con dieta hipocalórica, se debe calcular al menos una reducción de 500 Kcal diarias sobre lo que normalmente ingiere, aunque la mayoría de las dietas hipocalóricas efectivas contienen un valor calórico total entre 1.000 y 1.500 Kcal diarias. Esto implica sustituir la mayoría de las harinas por verduras, restringir la grasa contenida en los productos cárnicos y limitar el consumo de aceite vegetal.

La persona con peso normal (IMC entre 19 y 25) debe recibir una dieta normo calórica, si ha logrado mantener

un peso estable con la ingesta habitual, sólo requiere modificaciones en sus características y fraccionamiento, mas no en su valor calórico total. Este se calcula entre 25 y 40 Kcal por kg por día según su actividad física.

En la persona con bajo peso (IMC < 19) que no tenga historia de desnutrición, la pérdida de peso generalmente indica carencia de insulina. Por lo tanto sólo puede recuperarlo con la administración simultánea de insulina y alimentos cuyo valor calórico no tiene que ser necesariamente superior al normal.

El uso moderado de aspartame, sacarina, acesulfame y sucralosa no representa riesgo alguno para la salud y pueden recomendarse para reemplazar el azúcar, su valor calórico es insignificante. Esto incluye gaseosas dietéticas (teniendo en cuenta que el exceso de éstas bebidas pueden alterar el control glicémico a largo plazo) y algunos productos que aparte de los edulcorantes no tienen ningún otro componente alimenticio (gelatinas, etcétera). Por el contrario, edulcorantes como el sorbitol o la fructosa sí tienen valor calórico considerable y éste debe tenerse en cuenta cuando se consumen como parte de productos elaborados.

Siempre debe considerarse el costo económico adicional de este tipo de productos.

Los productos elaborados con harinas integrales son elaborados en su gran mayoría con harinas enriquecidas con fibra insoluble (salvado, por ejemplo) que no tiene ningún efecto protector sobre la absorción de carbohidratos. Su valor calórico suele ser similar al de su contraparte no "dietética" y por consiguiente deben ser consumidos con las mismas precauciones. Además tienen un alto costo y por lo tanto no son aconsejables.

A pesar que la diabetes mellitus es un estado en el cual se liberan sustancias inflamatorias y existe liberación de radicales libres, el uso de vitaminas con actividad antioxidante no ha demostrado efecto benéfico ni en el control metabólico ni en la mortalidad, por lo que no es aconsejable el suplemento con este tipo de medicamentos, sin embargo se defiende el beneficio de consumir sustancias con acción antioxidante a partir de alimentos como frutas y verduras.

El uso de suplementos de cromo y su efecto benéfico metabólico en pacientes con intolerancia a la glucosa, diabetes inducida por esteroides, diabetes gestacional, y pacientes obesos, se ha demostrado en ciertos grupos étnicos (China) aunque aún no existe evidencia insuficiente para el suplemento de cromo en pacientes con diabetes.

Hasta tanto no se dispongan de ensayos clínicos que valoren el efecto real del cromo en el manejo de los pacientes con diabetes mellitus, su uso debe evitarse.

El consumo de cantidades moderadas de alcohol no ha demostrado mejorar el control de las metas de glicemia y de HbA1c, aunque tampoco ha demostrado empeorarlo. Se recomienda en aquellas personas que utilizan bebidas con contenido de alcohol como parte de sus hábitos de vida, no exceder de 1 trago/día en mujeres y 2 tragos/día en hombres, se define por ejemplo, bebida que contiene alcohol a 12 onzas de cerveza, 5 onzas de vino (cada una contiene aproximadamente 15 gm de alcohol).

La actividad física mejora el control metabólico y ayuda a reducir de peso, además, reduce el riesgo cardiovascular, esto puede ser alcanzado al realizar 150 minutos/semanales de actividad física aeróbica de moderada intensidad o al menos 90 minutos/semanales de ejercicio aeróbico vigoroso, la actividad física debe ser distribuida en al menos 3 días semanales, con no mas de 2 días consecutivos de inactividad física; finalmente, en todo paciente diabético antes de recomendarle la actividad física (especialmente en aquellos con inactividad física de larga data o con alto riesgo cardiovascular) debe evaluarse su reserva cardíaca a través de una prueba de esfuerzo, ecocardiograma y/o electrocardiograma de acuerdo a criterio del médico tratante, frecuentemente es necesario el concepto de cardiología previo a la prescripción del ejercicio, el adecuado manejo de la hipertensión arterial, de la hiperglicemia asociada a cetosis y de otras enfermedades asociadas como neuropatías autonómicas, periféricas, retinopatía con edema macular es prioritario antes de iniciar un programa planificado de ejercicio (1,68,98,121).

Siempre debe intentarse la reducción de peso en el diabético con sobrepeso/obesidad, si las medidas anteriores no cumplen las metas del peso en el paciente tratado, debe entonces considerarse la necesidad de procedimientos invasivos; así, los diferentes procedimientos quirúrgicos disponibles deben indicarse en aquellos con IMC > 35 y con pobre control metabólico ó con comorbilidades desencadenadas por la diabetes, ó en aquellos con IMC > 40 así no existan comorbilidades; en el momento no existe evidencia suficiente para recomendar procedimientos quirúrgicos en diabéticos para control glicémico independientemente del criterio del IMC (122).

Las recomendaciones actuales en relación a la dieta son las siguientes:

1. Proveer las condiciones nutricionales a partir del profe-

sional en diabetes ó con alta experticia y competencia en nutrición.

2. Proveer los dispositivos dietarios de una forma sensible y de acuerdo a las necesidades individuales, culturales y de acuerdo a las creencias del paciente.
3. Se debe promulgar el uso de dietas con alto contenido de fibra, con bajo índice glicémico, tales como frutas, vegetales y granos; incluyendo productos con bajo contenido graso, idealmente proveniente de productos como pescado, controlando el consumo de grasas saturadas y ácidos grasos "trans".
4. En personas con diabetes quienes se encuentran en sobrepeso, una pérdida de peso inicial de 5-10 % es recomendada, hasta que pérdidas mayores de peso se determinen si son de beneficio o no al paciente en mención.
5. Las recomendaciones deben individualizarse para la ingesta de carbohidratos y de alcohol.
6. Se recomienda el uso de bebidas y alimentos "light"; limitando en cierta forma su consumo con el fin de reducir el exceso calórico, recordando que el uso continuo de dichas bebidas aumenta el riesgo de componentes del síndrome metabólico.

Fármacos orales para el control de la hiperglicemia

El manejo de la diabetes mellitus por medio de fármacos orales esta limitado básicamente al diabético tipo 2, una vez se ha decidido el manejo farmacológico y una vez se haya iniciado un cambio fundamental en los hábitos de vida del paciente (dieta, ejercicio, cambios en su medio ambiente) debe en lo posible dirigirse el tratamiento hacia el factor fisiopatológico desencadenante de la enfermedad. En muchas ocasiones es imposible determinar con certeza el principal mecanismo subyacente, y en otras la hiperglicemia es tal que el paciente amerita manejo combinado con otros antihiperglicemiantes e incluso, con insulina.

Los fármacos antihiperglicemiantes orales disponibles intervienen las anomalías fisiopatológicas causales de la hiperglicemia. Estas anomalías son:

1. Retardo en la secreción de insulina posterior a la ingesta de alimentos.
2. Disminución en la cantidad de insulina secretada en los estados pre y post prandiales.
3. Pérdida progresiva con el tiempo de la secreción de insulina por parte de la célula beta.
4. Resistencia a la acción de la insulina en el hígado.
5. Resistencia a la acción de la insulina sobre el metabolismo de la glucosa en el músculo y otros tejidos periféricos.

El resultado neto de estas anomalías es la elevación de la glucosa plasmática en ayunas y post prandial, además del aumento en el nivel de ácidos grasos libres.

Los fármacos antihiperglicemiantes pueden dividirse en cuatro grandes grupos:

Secretagogos de insulina

Estos medicamentos interactúan con el receptor de sulfonilurea (SUR) uniéndose a elementos del canal de potasio dependiente de ATP, la subunidad SUR1 regula el estado de actividad del canal, los canales de potasio dependientes de ATP se abren cuando los niveles de glucosa en plasma son bajos y transportan iones de potasio desde el compartimiento intracelular de la célula beta al compartimiento extracelular, manteniendo el voltaje a lo largo de la membrana. Un canal adyacente de calcio voltaje dependiente se cierra, cuando los niveles de glucosa en plasma aumentan el incremento en el ATP y ADP intracelular causa el cierre del canal de potasio dependiente de ATP. Las consecuencias son la disminución del flujo de potasio desde la célula, aumentando la concentración de potasio en la membrana despolarizándola, de esta forma se abre el canal de calcio en la misma, incrementando el transporte de calcio desde el compartimiento extracelular hacia el pool citoplasmático intracelular. La secreción de insulina es proporcional a la concentración de calcio citoplasmática. Las diferencias observadas en los efectos farmacológicos de los diferentes secretagogos (sulfonilureas, meglitinidas) pueden ser atribuidos a diferencias en las propiedades farmacocinéticas y a ciertas diferencias en la afinidad y cinética de unión al SUR.

Las *sulfonilureas* estimulan la segunda fase de secreción de insulina por parte de la célula beta pancreática, es decir, la liberación de la insulina preformada. Así pues, para que las sulfonilureas puedan ejercer su acción es necesaria la presencia de una masa crítica de células beta con capacidad insulinosecretora, por lo que no tienen indicación para uso en pacientes con diabetes tipo 1 ó en personas pancreatectomizadas. En el corazón y en todo el sistema cardiovascular también existen receptores de sulfonilureas y canales de potasio ATP-sensibles que ejercen un importante papel cardioprotector contra la isquemia, y su cierre mediado por las sulfonilureas podría contribuir a la isquemia. Sin embargo, aunque este posible efecto nocivo parece evidente en estudios experimentales donde se administran éstos fármacos a dosis elevadas de forma aguda, no parece tener relevancia en la práctica clínica, especialmente para sulfonilureas tipo glimepirida y glicazida de acción prolongada. Para la glicazida de liberación modificada se encontró recientemente que este medicamento cuando hace parte

de una estrategia de control intensivo de glicemia, junto con otros medicamentos anti-hiperglicemiantes, reducen el nivel de HbA1c en promedio a 6.5%, sin evidencia de aumento en el riesgo de muerte, con reducción del 20% de riesgo de nefropatía, indicando que el control intensivo de la glicemia tiene un papel importante en la prevención de complicaciones micro vasculares en DM2 (129).

Tienen un comienzo de acción relativamente lento y un efecto prolongado sobre la secreción de insulina, no corrigen el retardo en la secreción temprana de insulina relacionada con la ingesta de comida, y estimulan la secreción de insulina mas allá del periodo relacionado con la ingesta de alimentos y estimulan la secreción de insulina tanto en ayunas como mediada por glucosa. El efecto principal de las sulfonilureas es la disminución de las cifras de glucosa plasmática en ayunas, con efecto débil sobre la hiperglicemia post prandial. Las diferencias en los efectos notados con las diferentes sulfonilureas resultan primariamente de diferencias en la biodisponibilidad, duración de acción, mecanismos de metabolismo y rutas de excreción. Las sulfonilureas difieren en su potencia, duración de acción, metabolismo, efectos indeseables y otras propiedades farmacológicas. Todas se absorben rápidamente en el tracto digestivo, el pico plasmático se obtiene a las 2-4 horas después de su ingesta y se unen principalmente a la albúmina, desde donde pueden ser desplazadas por otros fármacos. El metabolismo es fundamentalmente hepático y sus metabolitos se eliminan por la orina y, en menor proporción, por la bilis. Están contraindicadas en pacientes alérgicos a las sulfonamidas y, por supuesto, en los diabéticos tipo 1 y en la diabetes post-pancreatectomía, ya que como se indicó anteriormente sólo son eficaces cuando existe cierta capacidad de secreción de insulina. Tampoco deben prescribirse durante el embarazo y la lactancia debido a su capacidad de atravesar la barrera placentaria y de secretarse por la leche materna, aunque existe evidencia fuerte a favor de su uso en pacientes con diabetes gestacional (ver aparte de diabetes y embarazo). No es recomendable su uso en situaciones que supongan un estrés importante ya que, en estos casos, no serán capaces de cubrir las necesidades de insulina requeridas. Así, en situaciones tales como el infarto agudo de miocardio, traumatismos graves o procesos infecciosos de cierta importancia, es preferible pasar a tratamiento insulínico y valorar el paso de nuevo a tratamiento con sulfonilureas una vez se ha superado el período de estrés. Tampoco deben utilizarse en el caso de una intervención quirúrgica mayor, pues, además de constituir una situación de estrés, existe la necesidad del ayuno y, por tanto, deberá pasarse a tratamiento insulínico e infusión intravenosa de glucosa.

La presencia de hepatopatía es una contraindicación relativa. La mayoría de las sulfonilureas son metabolizadas por el hígado en compuestos con escasa o nula actividad. Por tanto, cuando existe un deterioro de la función hepática, disminuye la inactivación de las mismas, se prolonga su vida media y aumenta la acción hipoglucemiante. La hipoalbuminemia será un factor agravante ya que existirá mayor cantidad libre de del medicamento. Si además el paciente consume alcohol, el riesgo de hipoglucemia será mayor.

La insuficiencia renal resulta en una disminución de la eliminación de las sulfonilureas y sus metabolitos; prolonga su acción y aumenta el riesgo de hipoglucemias. Por consiguiente, no se recomienda su uso en los pacientes con esta enfermedad. Las sulfonilureas pueden considerarse medicamento de primera elección en pacientes con peso cercano al normal y que presenten contraindicación al uso de metformina.

Las *meglitinidas* (repaglinida y nateglinida) no son sulfonilureas, son menos efectivas cuando la masa de células beta esta disminuída o cuando su función está comprometida, tienen un inicio de acción rápido, con una duración limitada, por lo que su principal indicación esta dirigida al control de la glicemia post-prandial, aunque también tienen un efecto marginal sobre la glicemia preprandial, su vida media corta causa que su administración debe hacerse con cada comida principal (69,70,71).

La repaglinida es un derivado del ácido carbamoilmetilbenzoico cuyo mecanismo de acción es muy parecido al de las sulfonilureas, pero difiere en el punto específico de unión al receptor de las sulfonilureas. Su acción liberadora de insulina comienza dentro de los primeros 30 min de su administración y su efecto desaparece en aproximadamente 4 horas. Por tanto, debe tomarse unos 15-30 minutos antes de la ingesta y es fundamental coordinar su administración con el horario de las comidas. Este ajuste reduce la probabilidad de hipoglucemia cuando las comidas no se ingieren o se retrasan, un hecho que contrasta con el tratamiento convencional con sulfonilureas. Se metaboliza por el hígado y el 90% se excreta por la bilis en forma de metabolitos inactivos. No se ha descrito toxicidad hepática, pero puede elevar las transaminasas de forma transitoria. Por tanto, la dosis debería reducirse en los pacientes con enfermedad hepática clínicamente significativa. No está contraindicada en caso de insuficiencia renal leve o moderada, pero en caso de insuficiencia renal (con depuración de creatinina 20-40 ml/min) se recomienda reducir la dosis.

La nateglinida es un derivado de la D-fenilalanina que produce una estimulación directa de la célula beta. Su

acción se fundamenta en que, aunque en la primera fase de la insulinosécréción se pierde la respuesta a la glucosa, se mantiene la respuesta a ciertos aminoácidos como la fenilalanina. Posee una farmacocinética muy similar a la repaglinida, pero con un inicio de acción y desaparición aún más rápidos, lo que hace que el pico de secreción de insulina sea más temprano e intenso, pero desaparece antes. Por consiguiente, el tiempo de espera preprandial es menor, al igual que las posibles crisis hipoglucémicas tardías.

En general, las meglitinidas pueden considerarse como alternativa a las sulfonilureas cuando el riesgo de hipoglucemia puede empeorar comorbilidades.

Sensibilizadores de insulina

Estos agentes disminuyen la resistencia a la insulina y mejoran la acción de la insulina sobre el metabolismo de glucosa.

Biguanidas: Los antecedentes históricos de las biguanidas se remontan a la edad media, cuando la leguminosa *Galega officinalis*, cuyo principio activo era la galegina o guanidina, se empleó para el tratamiento de la diabetes mellitus. Sin embargo, no fue hasta 1918 cuando se redescubrió su utilidad como tratamiento hipoglucemiante. Se identificaron tres derivados de la guanidina: monoguanidinas (galegina), diguanidinas (sintalina) y biguanidas, formadas por la unión de dos moléculas de guanidina y la eliminación de un radical amino. La sintalina se introdujo en Alemania en 1926 pero tuvo que abandonarse por sus efectos tóxicos. Entre 1957 y 1960 se introdujeron en el mercado las Biguanidas (fenformina, buformina y metformina) y alcanzaron una gran popularidad. Sin embargo, en 1976 estos fármacos fueron retirados en USA y en algunos países europeos (Alemania, países escandinavos) por su asociación con acidosis láctica. No obstante, tan sólo se habían comunicado casos de acidosis láctica con el uso de la fenformina y, por tanto, en la mayoría de los países europeos y en Canadá continuaron prescribiéndose de forma regular la metformina y la buformina. Cabe mencionar que la incidencia de acidosis láctica con el uso de metformina es de tres casos por 100.000 habitantes/año, cifra similar a la tasa de fallecimientos por hipoglucemia atribuidos a la glibenclamida. Dada su eficacia y seguridad, la metformina es actualmente la única biguanida recomendable para el uso terapéutico. Desde 1995 la metformina está de nuevo disponible en el mercado mundial.

La metformina es, por tanto, el fármaco más representativo de este grupo, actúa principalmente a nivel hepático, reduciendo la producción de glucosa por este órgano, a

traves de un mecanismo no entendido completamente. La metformina puede prevenir la ganancia de peso o llevar a perder peso, probablemente por un efecto anorexígeno modesto. También aumenta la captación de glucosa por parte del músculo esquelético. Así, se ha demostrado que la metformina favorece la acción de la insulina en el tejido muscular a múltiples niveles: aumenta el número de receptores y la afinidad de la insulina por su receptor, facilita el transporte de glucosa a través de un aumento de la expresión o actividad del GLUT-4 y estimula el metabolismo no oxidativo de la glucosa, lo que se traduce en un aumento de los depósitos de glucógeno. Está claro que la metformina mejora la sensibilidad a la insulina y es un fármaco de primera elección cuando la resistencia a la insulina es el mecanismo predominante en la etiopatogenia de la diabetes. Además de reducir los niveles de glucemia, las Biguanidas ejercen otros efectos que resultan especialmente beneficiosos para los pacientes diabéticos. Así, se ha demostrado que reducen las concentraciones de triglicéridos en un 20-25% y el LDL en un 5-10%; mientras que los niveles de HDL no varían o se elevan discretamente.

Otros efectos comunicados son la mejoría de diversas variables (disminución de la agregabilidad plaquetaria, aumento de la deformidad eritrocitaria, descenso de la viscosidad sanguínea) y un aumento la actividad fibrinolítica. La metformina no se une a las proteínas plasmáticas y se elimina por vía renal sin sufrir ninguna modificación. El pico plasmático de la metformina se produce a las 2-3 h de la ingesta, su vida media plasmática oscila entre 2 y 6 horas y a las 12 horas se elimina por orina el 90%. Es el medicamento de elección para todo paciente con diabetes tipo 2, especialmente en aquel con sobrepeso u obesidad.

En general, la evidencia actual sugiere que la monoterapia con metformina produce una mejoría significativa en el control glicémico, comparativamente con placebo, dieta y sulfonilureas. Las comparaciones cabeza-cabeza con otros antidiabéticos orales (inhibidores de α -glucosidasas, tiazolidinedionas, meglitinidas y metformina de liberación prolongada ó extendida) fallaron en mostrar mayor beneficio para el control glicémico que la monoterapia estándar con metformina.

Tiazolidinedionas: (Por ejemplo, rosiglitazona y pioglitazona) son sensibilizadores de insulina que disminuyen la resistencia a la insulina y mejoran la acción de la insulina sobre el metabolismo de glucosa, estos medicamentos son ligandos para el receptor activador de la proliferación de peroxisomas γ (PPAR γ) este subtipo de receptores nucleares de la familia PPAR actúan como factores de transcripción que regulan la expresión génica (72). El mecanismo

de acción se fundamenta en su unión a unos receptores nucleares específicos denominados PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), cuyo estímulo regula la transcripción de genes específicos que conducen a un aumento del número y la afinidad de los receptores insulínicos y especialmente de los transportadores de glucosa GLUT-4. De este modo se incrementa la captación periférica de glucosa mediada por la insulina tanto en el músculo como en el tejido adiposo. La estimulación de los PPAR- γ también produce una transformación de pre-adipocitos en adipocitos con menor capacidad de respuesta a la acción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). De ello se deriva una menor lipólisis y una disminución de los ácidos grasos libres circulantes, con la consiguiente mejoría a la resistencia insulínica.

Al actuar como agentes sensibilizadores a la insulina o, lo que es lo mismo, como reductores de la resistencia insulínica, su efectividad clínica está en clara relación con la presencia de una reserva insulínica conservada. No reducen los niveles de glucosa en los sujetos sanos o en los diabéticos con clara insulinoopenia, a menos que se administren en asociación con insulina. Por tanto, al igual que la metformina, su indicación fundamental será en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en los que predomina la resistencia insulínica.

La acción hipoglucemiante es dependiente de la dosis y, en teoría, pueden utilizarse en monoterapia o combinados con secretagogos, metformina o insulina. De hecho, la eficacia de estos medicamentos es superior cuando se usan en combinación con sulfonilureas o metformina que cuando se emplean en monoterapia.

El efecto tóxico más grave de las tiazolidinedionas es la hepato-toxicidad. Así, con la troglitazona se observó aumento de las transaminasas en alrededor del 2% de los pacientes, y en casos esporádicos se ha documentado la existencia de lesión hepatocelular grave que determinó el fallecimiento de los pacientes, por lo que fue retirada del mercado. No se ha descrito hepatotoxicidad grave con la pioglitazona y la rosiglitazona, aunque sí se han comunicado algunos casos aislados de lesión hepática no fatales. Por tanto, de momento parece prudente no indicarlas en pacientes con enfermedad hepática establecida y, cuando se decide su administración en los pacientes sin hepatopatía, es recomendable efectuar una estrecha monitorización de las enzimas hepáticas. También se han descrito ligeros descensos en los niveles de hemoglobina y de hematocrito que no parecen obedecer a alteraciones en la eritropoyesis y que podrían atribuirse a un aumento del volumen plasmático. En cambio, ya que

su metabolismo es hepático, pueden indicarse en caso de insuficiencia renal leve o moderada. La hipoglucemia es muy poco frecuente y con la rosiglitazona en monoterapia se ha comunicado en menos del 1% de los casos. Debido a la mejoría en la utilización de la glucosa en el tejido adiposo, son fármacos lipogénicos y, en consecuencia, el aumento de peso es otro efecto indeseable que debe considerarse.

Se consideran como alternativa al uso de metformina, aunque el costo en relación a la metformina es mucho mayor, es de anotar que la combinación de pioglitazona ó rosiglitazona con metformina permite una mayor adherencia y es una opción excelente al manejo de pacientes con DM y obesidad.

Inhibidores de la alfa-glucosidasa: Los inhibidores de la alfa-glucosidasa (acarbosea y miglitol) interfieren con la digestión de carbohidratos complejos y disminuyen la velocidad a la cual los monosacáridos son absorbidos, resultando en la disminución de la hiperglicemia post-prandial, estos medicamentos son inhibidores competitivos de la unión de oligosacáridos a las enzimas alfa-glucosidasas localizadas en el borde en cepillo de los enterocitos intestinales en el duodeno y yeyuno superior; son efectivos solamente en aquellos pacientes con ingestas de carbohidratos de al menos 40% del valor calórico total diario. Los carbohidratos que escapan a la digestión en el intestino delgado son fermentados a ácidos grasos de cadena corta, hidrógeno y CO₂ por medio de las bacterias colónicas (101,102,121). Deben considerarse en aquellos pacientes con hiperglicemia postprandial leve.

Otros fármacos

Incretinas, derivados de amilina, glitazares (se describen más adelante).

El tratamiento encaminado a mejorar los niveles elevados de glucosa plasmática ha ido variando con el conocimiento y desarrollo de nuevos fármacos, del conocimiento de sus mecanismos de acción y del impacto sobre el nivel de HbA_{1c}, el tratamiento basado únicamente en manejo dietario disminuyó de 27.4% a 20.2%, la terapia con anti-hiperglicemiantes orales aumentó de 45.5% a 52.5% y la combinación de los anteriores con insulina se incrementó de 3.1% a 11%, el uso aislado de insulina disminuyó de 24.2% a 16.4%; sin embargo, solo el 37% de los pacientes diabéticos tienen niveles de HbA_{1c}<7%.

El entendimiento de las causas responsables de esta falla en las metas del tratamiento es primordial en el diseño de estrategias efectivas de manejo, entre las causas posibles

para no alcanzar el control metabólico se destacan aquellas propiciadas por el paciente, por ejemplo, el incremento en la obesidad y la dificultad en la adherencia a los programas de tratamiento.

Entre las causas que se originan en el personal de salud se destacan principalmente la falla en el entendimiento de los aspectos fisiológicos básicos de la enfermedad y el desconocimiento de la importancia del control agresivo y estricto de las metas de glicemia y HbA1c. Dentro de las causas de la enfermedad se destaca la falla progresiva de la célula beta y dentro de las causas de los agentes terapéuticos se destaca la incapacidad de restaurar la fisiología normal.

Los mecanismos fisiopatológicos mayores que son responsables para las anomalías metabólicas de la diabetes tipo 2 son la resistencia a la insulina, la disminución en la secreción de la célula beta y la "lipo-glucotoxicidad".

El manejo de las anomalías metabólicas en diabetes tipo 2 se encaminan a corregir la hiperglicemia, la hipertensión arterial, la dislipidemia y los componentes del síndrome metabólico.

Terapia oral específica

La mayoría de los antihyperglicemiantes orales pueden reducir el nivel de HbA1c entre el 1.5%-2.0% partiendo de una basal de 8.5%-9.5%, por otra parte tampoco se aprecia una gran reducción en los niveles de HbA1c cuando al iniciar la terapia esta se encuentra en límites cercanos a lo normal, por lo que los niveles iniciales de HbA1c son determinantes en la respuesta positiva a la monoterapia oral, generalmente niveles por encima de 9.0% disminuyen la probabilidad de éxito a la monoterapia, aunque algunos pacientes con niveles por encima de este valor reponen y alcanzan cifras de HbA1c < 7% es claro que, entre más alto el nivel de la misma al inicio de la terapia permite identificar pacientes con pobre respuesta posterior a monoterapia, indicando incluso necesidad de tratamiento combinado con otros agentes, incluyendo insulina.

El efecto de algunos antihyperglicemiantes orales sobre el nivel de HbA1c, dependiendo del nivel de la misma al inicio de la terapia se describe en la Tabla 9.

Como se mencionó anteriormente, el manejo del paciente diabético debe realizarse en lo posible encaminándolo al fenómeno fisiopatológico subyacente, la preservación de la secreción de endógena de insulina se asocia con mejor control glicémico, por lo que en pacientes con resistencia a la insulina como principal factor de hiperglicemia, el

Tabla 9. Efectos de los antihyperglicemiantes orales de uso más frecuente sobre el control glicémico, a partir del nivel basal de HbA1c.

DROGA.	DOSIS (MG/DÍA)	NIVEL BASAL PROMEDIO DE HBA1C.	REDUCCIÓN EN LA HBA1C COMPARADO CON PLACEBO (%)
Glipizide XL.	5-20	8.7	1.8
Glimpiride.	8	8.1	1.9
Repaglinida.	12	8.7	1.8
Nateglinida.	360	8.1	0.9
Metformina.	~2000	8.4	1.8
Miglitol.	300	8.9	0.74
Rosiglitazona.	88	8.8	1.5
Pioglitazona.	45	10.3	1.6

tratamiento debe enfocarse hacia la disminución de la resistencia a la insulina con sensibilizadores de insulina (por ejemplo) en vez de preferir un secretagogo de insulina (95); sin embargo, actualmente se considera que la respuesta a sensibilizadores tipo metformina tiene igual eficacia tanto en pacientes delgados como en obesos, por lo que el uso de este medicamento debe considerarse como primera opción terapéutica en el manejo inicial del paciente con diabetes tipo 2, adicionando otros fármacos de acuerdo al control metabólico del paciente y a los niveles de hemoglobina glicosilada.

La hiperglicemia es la causa primaria de complicaciones microvasculares en todos los pacientes diabéticos. En diabéticos tipo 2 por cada 1% de disminución en los niveles de HbA1c existe una disminución aproximada de 30% en las complicaciones microvasculares.

Existen varias ventajas de utilizar sensibilizadores de insulina como parte del programa de manejo del paciente con diabetes. Como monoterapia, las tiazolidinedionas y la metformina no causan problemas serios de hipoglicemia, incluso la combinación de ambos medicamentos se asocia mínimamente con episodios hipoglicémicos documentados.

El tratamiento con estos medicamentos mejora algunos aspectos metabólicos del síndrome metabólico, además las tiazolidinedionas especialmente la pioglitazona puede tener un efecto positivo en la disminución del impacto macrovascular en diabetes, además de cierto efecto positivo en el control de los niveles de lípidos, la rosiglitazona permite alcanzar metas de control metabólico, ya sea como monoterapia o combinada con metformina y/o sulfonilureas, se recomienda iniciar con dosis de 30 mg/día para pioglitazona y de 4 mg/día para rosiglitazona, con rosiglitazona se ha

encontrado una tendencia al aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, mientras que con pioglitazona se ha encontrado cierta tendencia a reducir eventos cardiovasculares, aunque para ambos medicamentos se ha encontrado un aumento del riesgo de fracturas, particularmente en mujeres (especialmente en tibia, peroné, muñeca). Hasta ahora no existe una evidencia clínica definitiva respecto al incremento ó disminución del riesgo de infarto al miocardio con rosiglitazona ó pioglitazona, respectivamente. Lo que obliga a evaluar en estudios a largo plazo el verdadero efecto relacionado con enfermedad cardiovascular en diabéticos con este tipo de medicamentos, actualmente se recomienda no prescribirlas en aquellos pacientes con alto riesgo cardiovascular ó en aquellos con enfermedad cardiovascular ya establecida ó en pacientes con falla cardiaca clase funcional III-IV (124).

Se destaca que el efecto de las tiazolidinedionas no es inmediato, por lo que en pacientes con hiperglicemia marcada es preferible asociar otros medicamentos, incluso insulina con el fin de evitar dicho efecto tardío del medicamento en el control metabólico de los pacientes. Debe tenerse especial cuidado en pacientes con falla cardiaca (clase funcional III y IV) ya que el aumento de peso y los edemas pueden empeorar la clase funcional en este subgrupo de pacientes (96,97)

La dosis de metformina que mayor beneficio clínico demuestra es de 2000 mg/día (dividida en dos dosis) esta es además la dosis maxima recomendada, aunque dosis de 2450-3000 mg se han utilizado en algunos estudios sin documentar aumento en el riesgo de complicaciones, con una tendencia a presentar mayor disminución en los niveles de glicemia. Los principales efectos adversos de la metformina se relacionan al sistema gastrointestinal (diarrea, dolor y distensión abdominal) los cuales se presentan en el 10-20% de los pacientes que reciben la dosis máxima sugerida, estos efectos pueden minimizarse iniciando el medicamento a razon de 500 mg/día junto con las comidas, aumentando la dosis hasta llegar a la dosis máxima mencionada. La presentación de metformina XR disminuye en cierta forma los efectos gastrointestinales.

La acidosis láctica rara vez se presenta, es mas frecuente en personas con factores de riesgo tales como falla cardiaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, falla renal y otros estados con presencia de acidosis metabólica concomitante.

Para todos los fármacos orales debe tenerse precaución en personas con compromiso renal y/o hepático, el manejo de estos fármacos en pacientes con enfermedad renal y disfunción hepática debe ser de uso exclusivo del especialista.

En los primeros 4-5 años del comienzo de la diabetes, el defecto funcional en la secreción de insulina puede ser amortiguado por secretagogos de insulina, las sulfonilureas tienen un efecto de acción prolongado y pueden originar hipoglicemias en estado de ayuno y en el periodo post-prandial tardío, la hipoglicemia es uno de los efectos adversos mas importantes de los secretagogos de insulina y por ende de las sulfonilureas, ésta hipoglicemia es mas frecuente en pacientes ancianos y en personas con alteraciones del funcionamiento renal, frecuentemente las hipoglicemias desencadenadas por el uso de sulfonilureas requieren manejo en urgencias y en unidades de cuidado intensivo, por el riesgo de daño cerebral y muerte a que esto conlleva; de todas las sulfonilureas la que más se relaciona con hipoglicemias es el Gliburide.

La dosis de gliburide recomendada es de 2.5-20 mg/día; para glipizida 2.5-20 mg/día (dividido en dos dosis) para glimepiride de 1-8 mg/día, para glicazida MR de 30-60 mg/día, para glibenclamida de 2.5-20 mg/día (fraccionado en 2 dosis).

Dentro de las meglitinidas, la repaglinida tiene propiedades que combinan los beneficios de las sulfonilureas y de la nateglinida, por lo que facilita la secreción temprana de insulina mediada por alimentos, con un efecto prolongado modesto en la función secretora insulínica, como resultado se disminuye la glucosa en ayunas y disminuye además la hiperglicemia post-prandial.

La nateglinida tiene efectos menores sobre la glucosa en ayunas y sobre la hiperglicemia entre comidas, pero es muy efectiva en corregir las hiperglicemias post-prandiales, con bajas probabilidades de inducir hipoglicemias, generalmente es necesario combinar este medicamento con otros antihiperglicemiantes (sensibilizadores de insulina) para el control de la glucosa en ayunas.

La dosis recomendada para nateglinida es de 60-120 mg con cada comida y para repaglinida es de 1-4 mg con cada comida. Al comparar repaglinida con la nateglinida, se encuentra un perfil de control metabólico similar entre ambas; sin embargo, la repaglinida demuestra mayor eficacia en la reducción de la glicemia en ayunas y probablemente en el nivel de HbA1c, aunque se encuentran mayores episodios de hipoglicemia (no significativos) con repaglinida.

Al comparar meglitinidas con sulfonilureas, las primeras no demuestran mejorar el control glicémico respecto a las sulfonilureas; además, se presentan episodios similares de hipoglicemias con ambos grupos de medicamentos; tampoco se observa ventajas de las meglitinidas sobre las

sulfonilureas en términos del nivel y perfil de lípidos ni en el peso corporal.

El efecto benéfico de las sulfonilureas ocurre sobre los primeros años posteriores al diagnóstico de la enfermedad, este efecto disminuye con la duración de la diabetes (es decir, cuando el paciente presenta falla secundaria a las sulfonilureas) la falla primaria se presenta en el paciente que no responde al iniciar la terapia con estos medicamentos, a pesar de tener criterios de respuesta a las sulfonilureas.

Los niveles de glucosa plasmática en estado post-prandial son determinados por los nutrientes de los alimentos; las hormonas gastrointestinales se secretan en respuesta a dichos nutrientes, los inhibidores de la alfa-glucosidasa disminuyen particularmente las excursiones de glucosa post-prandial, la dosis recomendada de acarbosa es de 50-100 mg administrados con el primer bocado de cada comida, los principales efectos adversos son dolor abdominal, diarrea, flatulencia, los cuales pueden atenuarse iniciando con dosis bajas, incrementándola semanalmente (69,70,71,72,73,74)

Terapia oral combinada

La terapia oral combinada es la terapia de elección en muchos pacientes con diabetes tipo 2. El buen juicio clínico y el conocimiento de la fisiopatología permite controlar de forma adecuada la gran mayoría de las personas con la enfermedad.

Las sulfonilureas pueden combinarse con las otras terapias descritas, excepto con las meglitinidas. La metformina puede combinarse con todas las terapias orales existentes, aunque los efectos adversos gastrointestinales cuando se combina con acarbosa limitan este esquema de manejo.

La acarbosa puede combinarse con sulfonilureas, meglitinidas, tiazolidinedionas y metformina, aunque siguen siendo molestos los efectos gastrointestinales al combinarla con sensibilizadores de insulina, cabe destacar que no se deben combinar medicamentos del mismo grupo, por ejemplo, glimepiride con gliburide, o rosiglitazona con pioglitazona, o acarbosa con miglitol, ya que no aumenta la eficacia del control metabólico y aumenta el riesgo de efectos adversos y de hipoglicemia.

Los efectos de la terapia oral combinada sobre el control glicémico se describen en la Tabla 10.

La decisión en torno a cual combinación debe iniciarse y la eficacia de la misma en el tiempo se basa en la respuesta previa a los medicamentos, el nivel basal de HbA1c, el nivel promedio de glucosa, el índice de masa corporal, el tiempo de evolución de la diabetes y la adherencia del paciente, todas las combinaciones descritas presentan un nivel de seguridad y efectividad que se debe individualizar en cada uno de los pacientes en los cuales se decida el manejo combinado (73,74,76). La terapia combinada oral aprobada para diabéticos tipo2 se describe en la Tabla 11.

Tabla 10. Efectos de la terapia oral combinada sobre el control glicémico.

MEDICAMENTO	DOSIS (MG/DÍA)	NIVEL DE HBA1C BASAL (%)	DISMINUCIÓN ADICIONAL EN HBA1C (%)
Metformina 2000 mg/día + Gliburide	20	8.8	1.3
Repaglinida	12	8.3	1.1
Nateglinida	360	8.4	0.7
Acarbosa	600	7.8	0.8
Rosiglitazona	8	8.9	1.2
Pioglitazona	30	9.9	0.8
Rosiglitazona 8 mg/día + Repaglinida	12	9.2	1.15
Sulfonilurea			1.4
Pioglitazona 30mg/día + Repaglinida	12	9.6	2.2
Sulfonilurea		10.0	1.3

Tabla 11. Terapia combinada oral posible en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

MEDICAMENTO INICIAL	ASOCIADO O COMBINADO CON
Sulfonilurea	Metformina
Sulfonilurea	Inhibidor de α -glucosidasa
Sulfonilurea	Tiazolidinediona
Meglitinida	Metformina
Meglitinida	Tiazolidinediona
Metformina	Tiazolidinediona
Metformina	Inhibidor de α -glucosidasa
Metformina	Inhibidor de DPP-IV (ver abajo)

Otros fármacos

El “efecto incretina” es el término usado para describir la respuesta secretora amplificada de la insulina ante una carga de glucosa oral, en comparación con la respuesta ante una carga de glucosa intravenosa que produce un perfil idéntico de glucosa plasmática. Este efecto representa alrededor del 70% de la respuesta de la insulina a la glucosa oral y es atribuible a las acciones de un grupo de hormonas entero-endocrinas conocidas como incretinas (figura 6).

Las incretinas se producen en diversas partes del tracto digestivo, los principales mediadores del efecto de las incretinas en los humanos son el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP) y el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1).

El GIP se produce en las células K que se encuentran en el intestino delgado, principalmente en el duodeno, en respuesta a las comidas con carbohidratos absorbibles o lípidos, actúa en los receptores específicos que están en los islotes pancreáticos y en otros órganos, donde estimulan la exocitosis de insulina de las células beta a través de la elevación de AMPc y el calcio intracelulares.

Por lo general, ambas hormonas (GIP y GLP) contribuyen al efecto incretina desde el principio de la ingesta de comida, ya que el incremento de sus concentraciones se observa 5 a 10 minutos después de la ingestión; juntas actúan en forma aditiva. Se ha propuesto que la acción tan rápida de estas hormonas podría explicarse mejor por la existencia de un estímulo neurológico desde los nervios aferentes en el intestino al sistema nervioso central y los eferentes pancreáticos y gástricos.

En los diabéticos tipo 2, la secreción de GIP se ha encontrado disminuida, normal o alta, pero su infusión intravenosa

no muestra efecto insulínico. En cambio, la secreción de GLP-1 está consistentemente reducida, si bien su infusión restaura la respuesta insulínica a la glucosa.

En resumen, la pérdida del efecto incretina en la diabetes tipo 2 depende tanto de la ausencia de la acción insulínica del GIP como de la disminución de la secreción de GLP-1, pero puede corregirse administrando este último.

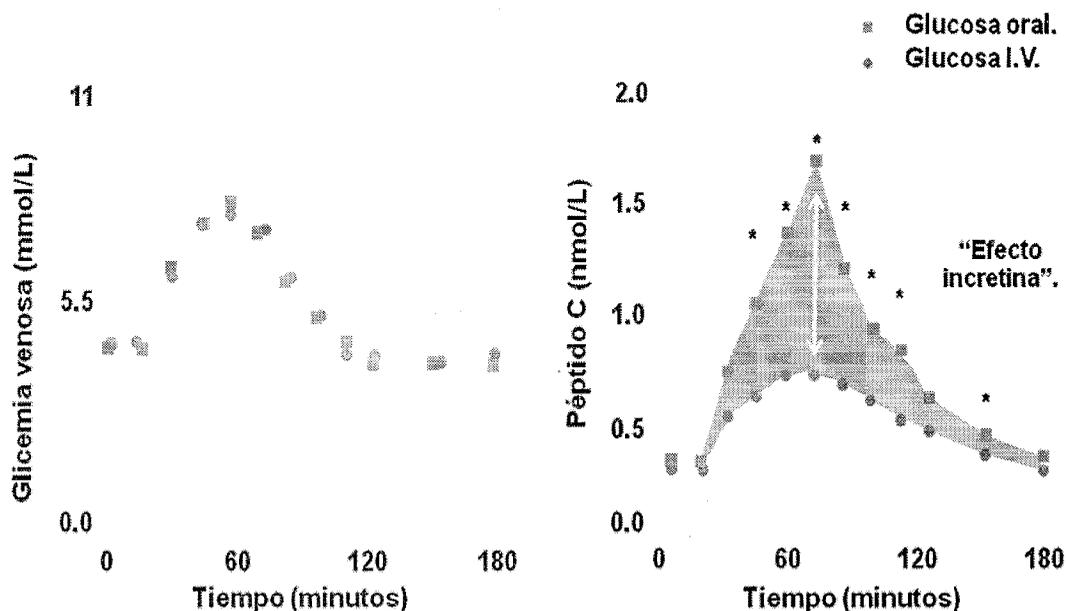
De manera experimental se ha logrado restablecer el efecto incretina en sujetos diabéticos con la infusión continua o la aplicación subcutánea muy frecuente de GLP-1. Éste se metaboliza tan rápidamente por la enzima dipeptidil peptidasa IV (DPP IV), que nunca se alcanza un estado invariable; la vida media plasmática es menor de dos minutos y sólo ~ 10% de la hormona secretada llega a la circulación sistémica, de forma que la administración del GLP-1 no tiene aplicación clínica. Se ha logrado, sin embargo, aumentar el efecto incretina de tres maneras: a) con inhibidores de la enzima DPP IV, b) con GLP-1 modificado resistente a la DPP IV, y c) con agonistas del GLP-1.

Una cualidad notable de estas hormonas es que su efecto sobre la secreción de insulina es dependiente de la glucosa, es decir aumenta a medida que se incrementan los niveles de glucosa.

Por el contrario, los pacientes con diabetes tipo 2 muestran una respuesta muy atenuada de las incretinas. Esta atenuación, que también se observa en diabetes secundaria (por ejemplo tras una pancreatitis crónica) puede ser debida como consecuencia de una hiperglucemia diabética y puede ocurrir a niveles sorprendentemente bajos de hiperglucemia, tal vez tan bajos como 6 mmol/L, mantenidos en forma crónica.

El péptido similar al glucagón GLP es una hormona con un peso molecular ~3000 KD producido por la endoproteasa

Figura 6. Efecto incretina. Posterior a una carga oral ó intravenosa de glucosa, se produce (como es de esperar) un aumento similar en el nivel de glicemia (figura a la izquierda) sin embargo, la liberación del péptido C (y por ende, de insulina) no es igual respecto al estímulo, ya que al administrar la glucosa por vía oral induce una respuesta notoria en la liberación del péptido (figura a la derecha) lo que sugiere que existe la liberación de sustancias con efecto “secretagogo” de insulina, éste cambio en la capacidad de liberación del péptido C (y de insulina) dependiendo del estímulo ofrecido se denomina “efecto incretina”.



del precursor del proglucagon, es secretado por las células L en el intestino, el GLP-1 (7-36 amida), es un péptido de 30 aminoácidos, altamente conservado en los mamíferos, que se sintetiza en los enterocitos de la parte terminal del íleo y en el tallo cerebral.

Esta Hormona es liberada a la circulación junto con otra hormona del intestino, la oxintomodulina, tras una carga postprandial y regula la homeostasis de la glucosa a través de un incremento en la biosíntesis y secreción de insulina y de los movimientos gástricos para su vaciado.

De esta manera, el GLP-1 está relacionado con el balance energético y sus efectos son modulados por acción de la leptina. La administración de este péptido en humanos provoca la disminución de glucosa sanguínea y un aumento en la cantidad de insulina liberada (75,76).

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-IV (DDP IV):

Realzan la actividad del sistema de incretinas, impidiendo la degradación del GLP-1, estos medicamentos demuestran un efecto benéfico sobre los niveles de glucosa en ayunas y post-prandial. Se han desarrollado al menos cinco sustancias que inhiben la DPP IV. Su administración ha logrado prolongar la vida del GLP-1, con todos sus efectos:

mejoramiento del metabolismo de la glucosa, inducción de sensibilidad a la insulina, activación de la respuesta de las células b pancreáticas al estímulo de glucosa, proliferación y supervivencia de células beta (76, 77, 78,79).

El sitagliptin es el primero de este tipo de medicamentos aprobados para uso en diabetes tipo 2, bien sea en monoterapia junto a dieta y ejercicio o para uso en terapia combinada con metformina o tiazolidinedionas, son necesarios datos a largo plazo en términos de seguridad e impacto en la prevención de complicaciones crónicas de la diabetes. La dosis de inicio recomendada es de 100 mg/día. Similares resultados se han encontrado con los otros inhibidores de la DDP IV (vildagliptin, saxagliptin, allogliptin)

GLP-1 modificado resistente a la DDP IV: Los análogos de GLP-1 se han diseñado modificando la estructura de esta hormona al cambiar aminoácidos y se han unido a la albúmina, para aprovechar la resistencia a la DPP IV y a la cinética prolongada que le da su unión a la proteína. En animales tiene marcados efectos antihiper glucemiantes, previene la diabetes, reduce la ingestión de alimentos e inhibe la apoptosis de las células β. Los estudios clínicos revelan una acción hipoglucemiante comparable a la de la glimepirida y la metformina, retarda el vaciamiento

gástrico, mejora la secreción de insulina y suprime la liberación de glucagón.

El desarrollo de fármacos análogos al GLP-1 abre un nuevo campo para el tratamiento de la obesidad y la diabetes, así como de terapias para controlar la saciedad y el sobrepeso. No existen evidencias de que la anorexia nervosa sea causada por un exceso de GLP-1, sin embargo, los estudios sobre este péptido han contribuido al entendimiento de la falta de apetito en los trastornos de alimentación (anorexia-bulimia).

Varios agonistas del GLP-1 están disponibles. El Exenatide es el primero de esta nueva clase de medicamentos, exhibe muchas de las mismas acciones gluco reguladoras del GLP-1, realza la secreción de insulina dependiente de glucosa, suprime la secreción inapropiada de glucagón y enlentece el vaciamiento gástrico, promoviendo la proliferación y neogénesis, reduce además la adiposidad e incrementa el efecto sensibilizador a insulina.

La exendina-4 natural se aisló originalmente de la saliva del lagarto *Heloderma suspectum* o monstruo de gila.

La exenatida es el mismo péptido obtenido por síntesis química. Este péptido comparte 53% de la secuencia de aminoácidos con el GLP-1; el natural en el monstruo de Gila es un producto de la transcripción de un gen diferente del proglucagón, del que proviene el GLP-1 (incluso en el lagarto).

La exenatida es resistente a la degradación por la DPP IV y tiene una vida plasmática mayor, actúa en el mismo receptor que el GLP-1, pero debido a su degradación más lenta es mucho más potente que este último. La exenatida y el GLP-1 comparten las acciones glucoreguladoras mediadas por los receptores GLP-1.

Es posible que algunas acciones de la exendina-4 estén mediadas por receptores funcionalmente diferentes, ya que inducen respuestas distintas a las producidas por GLP-1 en adipocitos y en los nervios hepáticos aferentes. El tratamiento basado en la producción del efecto incretina con GLP-1, sus análogos o sus agonistas, como es el caso de la exenatida, resulta ideal desde varios puntos de vista: reduce la glucemia en ayuno y principalmente postprandial; es uno de los pocos secretagogos de insulina que no causa hipoglucemia, a diferencia de las sulfonilureas y de la misma insulina exógena; no induce aumento de peso, por el contrario, contribuye a su disminución; reduce las concentraciones de glucagón y promueve el rescate de células β deteniendo, al menos teóricamente, la progresión de la diabetes, se ignora si a largo plazo pueda revertir el

“agotamiento” pancreático típico y temprano de la diabetes mellitus tipo 2 (77,78).

La exenatida se indica en aquellos pacientes quienes no alcanzan un adecuado control glicémico con metformina, sulfonilurea o ambos; efectos como náuseas y vómito se observan al iniciar la terapia, los cuales disminuyen con el uso continuo del producto.

La exenatida se inicia a dosis de 5 μ g vía subcutánea 2 veces al día, 1 hora antes del desayuno y cena. Para pacientes que reciben sulfonilureas, debe disminuirse la dosis de dicha sulfonilurea con el fin de reducir el riesgo de hipoglucemia, recomendación que no se aplica cuando el paciente recibe metformina.

Es de anotar que transcurrido 1 mes después del inicio con este fármaco, la dosis debe aumentarse a 10 μ g vía subcutánea 2 veces al día.

La exenatida, al igual que los otros medicamentos análogos del GLP-1 (liraglutide) debe ser evaluada a largo plazo con el fin de determinar el impacto en las complicaciones micro y macro vasculares en diabetes y sobre mortalidad.

Pramlintide. Es un análogo sintético y soluble de la amilina humana, la aplicación vía subcutánea del pramlintide conlleva a reducciones significativas de la HbA1c, la amilina es una hormona que se co-secreta con la insulina en respuesta al estímulo alimentario y que complementa el efecto de la insulina en la regulación de la glucosa en estado post-prandial a través de varios efectos a nivel central, incluyendo la supresión de la secreción de glucagón y regulando el vaciamiento gástrico. La amilina es un péptido de 37 aminoácidos, que se sintetiza en las células beta del páncreas, y es cosecretado con la insulina, en respuesta a los mismos estímulos. Se considera que la amilina es un importante regulador del metabolismo de los carbohidratos y sus implicaciones en la diabetes no se restringen solamente a la formación de amiloide. Dentro de las posibles acciones biológicas del exceso de amilina estarían la disminución en la captación de glucosa, un incremento en la liberación de lactato por las células musculares y un incremento en la producción hepática de glucosa, además puede disminuir la secreción de insulina endógena. La función potencial de la amilina en la patogenia de la diabetes puede ser clasificada en 3 categorías:

1. Formación de amiloide en los islotes, con el daño resultante en las células beta.
2. Efecto local ó paracrina sobre la secreción de insulina y otras hormonas de los islotes.
3. Efecto hormonal sobre los tejidos periféricos.

El pramlintide debe iniciarse a dosis de 60 mg vía subcutánea justo antes de cada comida, reduciendo la dosis de insulina de acción corta para evitar el riesgo de hipoglucemia, está indicado en diabetes tipo 1 y tipo 2, con regímenes de insulina concomitantes (79, 80, 81,82)

El uso de otros medicamentos como aquellos que interfieren con la interleuquina -1 (Anakinra) pueden mejorar la secreción de insulina por parte de la célula beta, mejorando el control glicémico, además de reducir marcadores de inflamación sistémica, alcanzando una disminución de los niveles de HbA1c de 0.46 en relación a placebo.

Agonistas PPAR gamma y alfa. Reconocidos genéricamente como glitazares, tienen los efectos propios de los agonistas gamma (tiazolidinedionas) y de los agonistas alfa (fibratos) por lo cual reducen las cifras elevadas de glucemia, disminuyen la resistencia a la insulina y reducen los niveles de triglicéridos con elevación del HDL. También tienen los mismos efectos secundarios de las tiazolidinedionas. En los estudios con muraglitazar, el primer agonista en ser evaluado favorablemente por la FDA, se presentaron más eventos coronarios en el grupo tratado que en el grupo control, pero en ambos casos su incidencia fue muy baja y parece estar restringida principalmente a su uso en combinación, especialmente con sulfonilureas. El tema de seguridad todavía sigue debatiéndose.

Agonistas PPAR gamma, alfa y delta. Los estudios en personas con diabetes están apenas comenzando, pero los experimentales parecen indicar que la interacción con los receptores delta provee algunas ventajas especialmente a en lo que se refiere a minimizar los efectos secundarios como la ganancia de peso. Su seguridad aún no está totalmente establecida.

Se esperan resultados de estudios a largo plazo con el fin de evaluar el verdadero papel de este grupo de medicamentos en el control y disminución de complicaciones micro y macro vasculares en pacientes con diabetes tipo 2 (106).

Rimonabant. Es un inhibidor del receptor tipo 1 para endocannabinoides. Este receptor está presente principalmente en el sistema nervioso central pero también en músculo, adipocitos, hígado, tracto gastrointestinal y páncreas. El bloqueo selectivo de éste tipo de receptores con Rimonabant disminuye la ingesta y por ende el peso corporal, aunque parte del efecto reductor de grasa corporal puede estar relacionado con su acción directa sobre el tejido adiposo. También aumenta la captación de glucosa, reduce la lipogénesis y eleva los niveles de adiponectina. El medicamento se ha probado en personas obesas y en personas con sobrepeso y comorbilidades como dislipidemia y diabetes tipo 2.

Los estudios han demostrado su efectividad para reducir el peso corporal en promedio unos 8 a 9 kg, efecto que se mantiene al menos por dos años. Igualmente reducen el perímetro de cintura a razón de un centímetro por cada kilogramo perdido. Adicionalmente elevan el nivel de colesterol HDL en un 10%, reducen los niveles de triglicéridos un 12 a 13% y elevan los niveles de adiponectina. Además puede reducir el nivel de la HbA1c en 0.7% al combinarlo con Metformina o sulfonilurea.

Se administra por vía oral y su principal efecto secundario es náusea. Algunos pacientes también han presentado diarrea y parece haber una mayor frecuencia de alteraciones de baja severidad en el afecto como depresión y ansiedad, con un aumento significativo del riesgo de suicidio.

Respecto a las terapias orales dirigidas al control glicémico se puede concluir que:

1. Iniciar metformina como terapia de elección de primera línea, independiente del índice de masa corporal.
2. Continuar el uso de la metformina, a pesar de que el control glicémico no sea adecuado, en una situación como ésta debe adicionarse un segundo antidiabético y/o combinarse insulina.
3. Inicie la metformina a dosis bajas y aumente gradualmente la dosis, con el fin de minimizar los síntomas gastrointestinales.
4. Revise la dosis de metformina si el paciente se presenta con un nivel de depuración de creatinina $<45 \text{ ml/min/1.73m}^2$. se debe suspender la medicación si el nivel de depuración de creatinina es $<30 \text{ ml/min/1.73m}^2$.
5. Prescribir metformina con cautela a aquellos pacientes con riesgo de deterioro súbito de la función renal ó en aquellos con riesgo de presentar niveles de depuración de creatinina $<45 \text{ ml/min/1.73m}^2$.
6. El beneficio de la terapia con metformina debe ser discutido en personas con disfunción hepática leve a moderada, ó con compromiso moderado de la función cardíaca.
7. Se debe considerar el uso de sulfonilureas como opción de primera línea en personas sin sobrepeso/obesidad, ó en personas con intolerancia/contraindicación al manejo con metformina.
8. Se puede adicionar una sulfonilurea al manejo de base con metformina en aquellos pacientes que no alcanzan la meta de control con la metformina.
9. Se debe educar al paciente respecto al riesgo de hipoglucemia con el uso de sulfonilureas.
10. Puede ofrecerse acarbosa para aquellas personas incapaces de usar otro tipo de medicamentos que reducen el nivel de glucemia; ó en aquellas personas con hiper-

glicemia post-prandial leve con contraindicación al uso de metformina y/o de secretagogos de insulina.

11. Las tiazolidinedionas son eficaces en controlar las cifras de HbA1c respecto al placebo, con eficacia similar ó superior a la metformina, sulfonilureas y repaglinida, especialmente en monoterapia, la terapia dual con metformina aumenta la capacidad de reducir el nivel de HbA1c y de la glicemia en ayunas.
12. La rosiglitazona se asocia con un mayor control en el nivel de colesterol total y de LDL, la pioglitazona tiene el mismo efecto, aunque con un mayor impacto en la reducción del nivel de triglicéridos.
13. El tratamiento con rosiglitazona se asocia con un incremento significativo en el peso corporal/índice de masa corporal.
14. El tratamiento con pioglitazona tiene un efecto benéfico sobre el riesgo de infarto al miocardio fatal y no fatal (28% de reducción del riesgo), y sobre el riesgo de síndrome coronario agudo (37% de reducción del riesgo) al compararse ambos puntos respecto al placebo.
15. El riesgo de síndrome coronario en pacientes que reciben rosiglitazona es incierto hasta el momento, mientras no se estudie el verdadero impacto cardiovascular, el uso de ésta tiazolidinedionas debe restringirse en pacientes con alto riesgo de enfermedad coronaria.
16. El uso de tiazolidinedionas duplica el riesgo de presentar edema, por lo que el uso de estos medicamentos debe hacerse con cautela en personas con síndrome edematoso que cualquier origen.
17. Si la concentración de glucosa no es adecuadamente controlada, las tiazolidinedionas pueden adicionarse al manejo con metformina/sulfonilurea, ó adicionar a la sulfonilurea, si la metformina está contraindicada.
18. Por la evidencia actual, los inhibidores de la DPP-IV deben ser considerados como terapia de tercera línea para el manejo del paciente con DM 2; sin embargo, el perfil de acción y la posibilidad de uso combinado, especialmente con metformina permite que se considere como tratamiento de segunda ó primera línea en pacientes bien seleccionados.
19. La exenatida está indicada en el tratamiento de DM2 en combinación con metformina y/o sulfonilureas, en pacientes que no alcanzan un control glicémico adecuado con las dosis máximas tolerables de los tratamientos orales, este medicamento debe considerarse principalmente en personas con IMC > 35.
20. Debe continuarse el uso de la exenatida solo en pacientes con respuesta metabólica adecuada (pacientes con reducción en el nivel de HbA1c de al menos 1% en el lapso de 6 meses, y en aquellos con pérdida de peso de al menos 5% en un año) (126).

TERAPIA CON INSULINA EN DIABÉTICOS TIPO 2

Si bien la historia natural de la diabetes tipo 2 permite que el paciente pueda ser manejado durante mucho tiempo con antihiperlipemiantes orales, un número de estos pacientes presentan cierta heterogeneidad en su presentación, requiriendo tempranamente manejo con insulina para controlarse metabólicamente, muchos de estos pacientes presentan autoinmunidad y anticuerpos dirigidos contra la célula beta, estos pacientes pueden catalogarse como diabéticos tipo 1 de lenta progresión o definirse como diabetes autoinmune latente del adulto.

La terapia insulínica en diabéticos tipo 2 puede hacerse de forma combinada con cada uno de los fármacos antihiperlipemiantes ya descritos, en general, el uso de la insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) en dosis única (idealmente nocturna, por necesitarse menos dosis y por su poco efecto sobre el aumento de peso) a razón de 5-10 unidades inicialmente, con aumentos progresivos (10% de la dosis) semanalmente corrige en la mayoría de las veces los niveles de glicemia que no pueden mejorarse con los fármacos antihiperlipemiantes.

El cálculo inicial de la dosis de insulina NPH o de insulina glargina puede obtenerse dividiendo por 18 el valor promedio de glucosa plasmática, o también dividiendo por 10 el peso del paciente, sin embargo, como se mencionó anteriormente, iniciar con 5-10 unidades, o con 10-15 unidades en pacientes obesos a la hora de dormir, o en horas de la mañana si se usa insulina glargina, es una aproximación fácil y válida.

El uso de la insulina glargina ha permitido un mejoramiento en las metas de control glicémico en diabéticos tipo 2 que requieren el esquema combinado de fármacos orales/insulina, esta insulina puede aplicarse una vez al día, generalmente en horas de la mañana, aunque por su mecanismo de acción podría suministrarse a cualquier hora del día.

La terapia combinada de anti hiperlipemiantes orales más insulina se asocia con el uso de menores cantidades en la dosis de insulina, comparativamente a la monoterapia con insulina.

El tratamiento combinado con fármacos orales (especialmente metformina) más insulina se asocia con menos incidencia de incremento en el peso, comparativamente a la monoterapia con insulina.

Al iniciar insulina basal, debe continuar el uso de la me-

tformina y/o la sulfonilurea, revisando el uso de ésta última si las hipoglicemias son frecuentes.

Se debe considerar el uso de tiazolidinedionas, especialmente pioglitazona más insulina en aquellos pacientes con antecedentes de respuesta metabólica adecuada a la tiazolidinediona, ó en personas con altos requerimientos en la dosis total de insulina con inadecuado control glicémico.

En resumen, la terapia insulínica en pacientes diabéticos tipo 2 se indicaría en el siguiente contexto: Pacientes con glucosa plasmática en ayunas persistentemente elevada, generalmente a niveles ≥ 300 mg/dl, en presencia de cetonemia y/o cetonuria, no obstante, en aquellos con niveles de glicemia mayores a 270 mg/dL se puede iniciar el manejo con insulina.

1. Pacientes con glucosa plasmática en ayunas persistentemente elevada, generalmente a niveles ≥ 300 mg/dl, en presencia de poliuria, polidipsia y pérdida de peso. La terapia insulínica en estos pacientes ayuda a revertir la glucotoxicidad presente, mejorando además la sensibilidad y la secreción de insulina. En muchos casos, después de tratamiento continuo con la insulina (6-8 semanas de buen control glicémico) esos pacientes pueden ser cambiados a manejo oral o combinado (tratamiento oral más insulina).
2. Pacientes que después de discutir las diferentes opciones de manejo disponibles, acepte la insulinoterapia como primera opción de tratamiento.
3. Toda mujer con diabetes mellitus gestacional cuya enfermedad no se controle adecuadamente con dieta, y toda mujer con diabetes mellitus tipo 2 que se encuentre en estado de embarazo debe recibir el manejo con insulina como la única opción de tratamiento, hasta tanto no se aclare el papel real de las sulfonilureas y/o de la metformina en estas dos situaciones (83,84,85).

En el paciente diabético tipo 2, en el cual las estrategias de manejo con medicamento oral solo o combinado con

una dosis de insulina han fallado, es candidato a seguir un régimen de múltiples dosis de insulina al día, el objetivo fundamental de la insulinoterapia es mantener niveles de HbA1c $< 7.0\%$, e idealmente $< 6.5\%$, por lo que el esquema utilizado debe ser individualizado para cada paciente en particular (105). Un punto importante en el entendimiento de los diferentes esquemas requiere un conocimiento básico de las características principales de las insulinas disponibles (Tabla 12).

GENERALIDADES SOBRE LAS DIFERENTES INSULINAS DISPONIBLES (Figura 5)

Insulina cristalina o regular (IC): Hasta la década 1980-89 era la única insulina prandial disponible. Sus cristales corresponden a hexámeros de insulina producidos por agregados de la hormona unidos entre sí a través de la cadena B. Normalmente, la porción terminal de la cadena B tiene una disposición B plegada que tiende a asociarse con otras moléculas en forma anti paralela, no covalente, pero estable. Estos dímeros en presencia de zinc se asocian en grupos de tres, originando hexámeros, que en el tejido subcutáneo se disocian lentamente a dímeros y monómeros, retardando su paso a la circulación sistémica. La absorción lenta de IC determina una tardanza en su paso a la circulación con respecto a la máxima absorción de glucosa desde el tubo digestivo. Este es el fundamento para indicar la inyección media hora antes de las comidas.

La IC no es una verdadera insulina prandial, porque los niveles máximos alcanzados son inferiores a los de un individuo sano, determinando frecuentemente hiperglicemia postprandial. Asimismo, mantiene niveles elevados por 5-6 h, comportándose durante este período como una insulina basal. Este hecho aumenta el riesgo de hipoglicemia y, por ende, obliga en ocasiones a ingerir una colación tardía.

Tabla 12. Características de las principales insulinas en relación a su comienzo de acción, pico y duración, al suministrarlas por vía subcutánea.

TIPO DE INSULINA	COMIENZO DE ACCIÓN	ACCIÓN MÁXIMA (HORAS)	TIEMPO DE ACCIÓN (HORAS)
Insulina regular	30-60 minutos	2 a 4	5-7
Insulina Lispro	5-15 minutos	1 a 2	2-4
Insulina Aspart	5-15 minutos	1 a 2	2-5
Insulina NPH	1-2 horas	5 a 7	12-13
Insulina Glargina	1-2 horas	4 a 5	~24
Insulina Detemir	1-2 horas	6 a 8	10-18
Insulina Glulisina	5-15 minutos	1 a 2	2-4

Análogos de insulina de uso prandial: Son moléculas que difieren de la insulina en la secuencia de aminoácidos, pero son capaces de unirse a su receptor y actuar como ella. Estos cambios aminoacídicos modifican su velocidad de absorción desde el tejido subcutáneo y le otorgan ventajas farmacológicas por asemejarse más a la secreción de insulina durante el período de ayuno («basal») y prandial.

Los análogos de insulina conocidos como ultrarrápidos disponibles actualmente son: *lispro*, *aspart* y *glulisina*, y se caracterizan por modificaciones en la cadena B, que evitan la disposición β plegada y con ello la formación de los hexámeros, tendiendo a permanecer como monómeros y dímeros en el subcutáneo, lo cual acelera su absorción.

Estos cambios estructurales adelantaron el momento de máxima acción y permitieron lograr insulinemias máximas superiores a las alcanzadas con la IC. Este perfil farmacocinético permite, a diferencia de esta última, la inyección al momento de comer, flexibilizando el tratamiento. Gracias a su mecanismo de acción, los análogos son el tipo de insulina ideal para usar como suplemento o refuerzo en caso de comidas fuera del horario programado. Más aún, su rápida absorción permite el uso inmediatamente después de comer, facilitando el manejo en niños menores, en quienes es difícil estimar *a priori* la cantidad de alimentos que van a ingerir. Asimismo, el uso posterior a la comida permite ajustar la dosis de insulina según la ingesta (86).

Otra similitud con la secreción fisiológica de insulina que presentan los análogos rápidos, es su menor tiempo total de acción, generalmente alrededor de 4 h, por lo tanto, carecen de efecto basal y se comportan como verdaderas insulinas prandiales. Estas características reducen el riesgo de hipoglucemia y la necesidad de colaciones (123).

Insulina lispro: Fue el primer análogo en desarrollarse, su nombre se debe a la inversión de los residuos prolina en posición B28 y lisina en B29 (Lys^{B28}Pro^{B29}). Este cambio no altera su unión al receptor de insulina; su afinidad es semejante a la de la insulina humana, aumenta su unión al receptor de IGF-1 en 1,5 veces, pero corresponde sólo al 0,1% de la que presenta IGF-1.

Este cambio estructural en la cadena B reduce 300 veces la dimerización de las cadenas proteicas. Su acción se inicia en los primeros 15 min post- inyección, alcanza un máximo a los 90 min, finalizando a las 4-5 h. Logra niveles plasmáticos más altos durante el período postprandial, disminuyendo la hiperglicemia en éste período.

Al comparar la farmacocinética de lispro con Insulina

cristalina, su efecto máximo es más precoz; una inyección de 10 Unidades de lispro logra un efecto máximo a los 99±39 versus 179±93 min de la Insulina cristalina, además, el tiempo en alcanzar su máxima acción es independiente de la dosis administrada, a diferencia de la cristalina, cuyo efecto máximo se incrementa a mayor dosis. En niños y adultos se ha demostrado beneficios en el control metabólico comparado con la insulina cristalina. En algunos estudios, las diferencias con cristalina han sido sutiles, en parte debido a que se compara su efecto con la cristalina administrada media hora antes de comer, hecho que es infrecuentemente cumplido por los pacientes fuera de un protocolo de investigación.

La insulina lispro disminuye los episodios de hipoglucemia en relación a la Insulina cristalina. Este beneficio se debe a una absorción menos variable, así como a su acción como verdadera insulina prandial. Los principales inconvenientes de esta insulina incluyen su mayor costo y falta de efecto a las 4-6 horas, obligando frecuentemente a aumentar la dosis de insulina basal. Aunque la insulina lispro no es idéntica a la insulina natural, no produce reacciones alérgicas, pero induce mayor síntesis de anticuerpos en pacientes sin insulino terapia previa (87).

Su uso no está aprobado en pacientes embarazadas, debido a su posible paso transplacentario y a evidencias de favorecer la progresión de la retinopatía. Es posible que pronto sea autorizada, ya que recientemente se observó que esta insulina atraviesa la placenta sólo en caso de dosis extremadamente elevadas y al hecho que algunos estudios demuestran su eficacia en el control glicémico en pacientes embarazadas.

Insulina aspart: De aparición posterior a lispro, en este análogo se sustituyó la prolina en posición B28 por ácido aspártico, lo cual evita la formación de hexámeros y acelera su paso a la circulación. Presenta un tiempo de inicio, máximo efecto y duración indistinguible de la lispro. Asimismo, presenta menor variabilidad intra e interindividual comparada con cristalina.

Al igual que la lispro, su rápida absorción desde el subcutáneo permite su uso como insulina prandial. Clínicamente, este perfil farmacocinético determina glicemias postprandiales inferiores que con cristalina, permite administrarla después de comer y ajustar la dosis según la ingesta.

Los beneficios de la aspart se traducen en mejorar la calidad de vida, disminución de las hipoglicemias y la HbA1c. Induce menos reacciones inmunológicas versus NPH, Insulina cristalina y lispro, transformándose en una opción segura de tratamiento.

En DM2, se ha introducido la aspart asociada a hipoglicemiantes orales (metformina, Rosiglitazona y glimepirida), logrando disminuir significativamente la HbA1c a largo plazo.

Tanto la insulina lispro como la aspart pueden encontrarse en presentaciones fijas unidas a la protamina, lo que les confiere una mayor vida media.

Glulisina: Este análogo ultrarrápido al igual que los otros, presenta modificaciones estructurales; cambio de lisina en B29 por ácido glutámico y reemplazo de asparagina en B3 por lisina. En adultos, el uso de glulisina frente a lispro 15 minutos preprandial asociado a glargina como basal, demuestra un control metabólico y episodios de hipoglucemia equivalentes. No está estudiado su efecto a largo plazo en embarazadas ni en niños, proscribiéndose su uso en ellos actualmente. Se han descrito reacciones alérgicas locales como eritema, dolor y edema, con escasos reportes de reacciones sistémicas graves.

Reemplazo de insulina durante el período interprandial o basal

Insulina NPH: Esta insulina contiene protamina, proteína básica extraída de la esperma de los peces, y zinc en proporciones estequiométricas. Considerada una insulina de acción intermedia, inicia su acción a las 2 h y tiene una duración total del efecto entre 13-18 h, con una acción máxima a las 5-8 horas.

Su uso como insulina basal tiene varias limitaciones. En primer lugar, tiene un perfil farmacocinético con un máximo, alcanzando insulinemias que se asemejan a una insulina prandial. Este perfil de acción mezcla elementos de insulina basal y prandial, obligando al paciente a cubrir el período de máxima acción con comidas a horarios fijos y creando problemas en el control glicémico nocturno. La inyección vespertina de NPH tiene su máximo efecto en las primeras horas de la madrugada, cuando aún no ha comenzado el fenómeno del amanecer, siendo causa frecuente de hipoglucemia nocturna.

Otra desventaja de la NPH son las variaciones de su efecto de hasta 40-50% intrasujeto, reflejando una respuesta clínicamente impredecible. Esta variabilidad se debe en parte a que la NPH debe ser homogeneizada, moviendo suavemente el frasco antes de inyectarse, acción que no realizan siempre los pacientes. Además, el momento de su máximo efecto es también altamente variable.

Análogos basales de insulina: Estos análogos se han diseñado con el objetivo de obtener insulinas de acción prolon-

gada con un perfil farmacocinético plano y, por ende, más semejantes a la insulina basal. Se encuentran disponibles en el mercado la insulina glargina y la insulina detemir.

Insulina glargina: Esta insulina es el resultado de dos modificaciones estructurales; elongación de la cadena B en su porción final con 2 residuos de arginina, que modifican su punto isoeléctrico y la hacen soluble a pH ácido y, por ende, menos soluble a pH fisiológico. La segunda modificación consistió en el reemplazo de la asparagina en posición A21 por glicina, confiriéndole mayor estabilidad. Su presentación es líquida en una solución ácida e incolora, que al contactarse con el pH neutro del subcutáneo precipita. El precipitado se disocia lentamente a hexámeros y posteriormente a dímeros y monómeros, dando una absorción sostenida y lenta que determina niveles plasmáticos planos.

El hecho de ser una solución ácida obliga a ser inyectada separada de la insulina prandial, aumentando el número de inyecciones totales diarias. Sin embargo, existen reportes que demuestran que la mezcla de glargina con análogos de acción rápida no afecta el control metabólico, no obstante, hasta no tener estudios a largo plazo, el uso de la insulina glargina debe ser siempre separado de la insulina prandial (jeringas diferentes). La glargina tiene la ventaja de ser una solución líquida que no requiere ser homogeneizada.

Su inicio de acción se produce a las 2-4 horas, manteniendo niveles estables por más de 24 h. Este perfil farmacodinámico permite su administración en una sola inyección diaria, a cualquier hora del día, para otorgar una insulinemia basal, asociada a análogos ultrarrápidos con las comidas. Ocasionalmente, especialmente en niños menores, se requieren dos dosis diarias. El cambio del tratamiento desde insulina NPH a glargina permite una disminución de la dosis de insulina basal en 20% aproximadamente. En cambio, las dosis de insulina prandial, en general, no requieren grandes modificaciones. La glargina se ha asociado en niños y adultos a menores episodios de hipoglucemia, especialmente con la administración matinal. Su uso ha logrado una mejoría en el control metabólico en DM 1 y DM 2 comparado con NPH; incluso consigue un control glicémico semejante a la bomba de infusión de insulina. El uso de glargina no ha sido aún aprobado en menores de 6 años, aunque algunos estudios han evidenciado beneficios en este grupo, incluso en lactantes. Uno de los inconvenientes de la glargina, en este grupo etéreo, es la restricción en la ingesta de colaciones a deshoras, hecho que puede superarse utilizando una dosis nocturna de glargina asociada a NPH matinal.

Insulina detemir: Es el análogo de acción prolongada [Lys^{B29}(N^Etetracanoyl)des(B30)] de más reciente desarro-

llo. Su efecto prolongado se produce por un mecanismo diferente a los otros análogos. La adición de un ácido graso de C14 (ácido mirístico) a la lisina en B29 le confiere capacidad de unirse a albúmina y de esta forma, actúa como un reservorio de insulina, prolongando su efecto. La remoción de una treonina en B30 facilita la formación de hexámeros, alargando su acción. Esta proteína es soluble a pH neutro y alcanza su efecto a los 90 min de la administración, con niveles más bien planos, permitiendo su uso como insulina basal. El detemir generalmente debe ser usado en dos inyecciones diarias. Su principal ventaja está dada porque es la insulina basal con la menor variabilidad intrasujeto entre las dosis. Comparada con NPH, tiene menos variaciones en su efecto en el mismo sujeto, su tiempo de máximo efecto no cambia según la edad y logra un mejor control metabólico. Al igual que con glargina, existe menor riesgo de hipoglucemia diurna y nocturna (83, 84, 86,87).

Respecto a los análogos de acción corta y de acción prolongada se puede concluir que:

1. Los análogos de acción corta no poseen ventaja respecto a la insulina regular ó cristalina en el control de los niveles de HbA1c en diabetes tipo 2; aunque tienen una eficacia similar a la misma.
2. Los análogos de acción corta no reducen el riesgo de hipoglucemia en diabetes tipo 2, respecto a la insulina regular.
3. Los análogos de acción prolongada no reducen el riesgo total de hipoglucemias en diabetes tipo 2, aunque las hipoglucemias nocturnas son menores en frecuencia con éste tipo de análogos de insulina.
4. Los análogos de acción prolongada no tienen un impacto importante en el control de los niveles de HbA1c en relación a la insulina NPH cuando son utilizadas como esquema bolo-basal en diabetes tipo 2.
5. Los análogos de acción corta son eficaces en alcanzar las metas de HbA1c en diabetes tipo 1 respecto a la insulina regular; independiente del esquema bolo-basal usado.
6. La eficacia alcanzada con las insulinas de acción corta en diabetes tipo 1 es independiente del tiempo y del tipo de análogo utilizada (lis-pro/aspart).
7. La frecuencia de hipoglucemias en diabetes tipo 1 con éste tipo de análogos no se reduce con las preparaciones disponibles.
8. Se debe considerar el uso de insulinas bifásicas (por ejemplo lispro junto con protamina –Neutral protamine lispro-) particularmente en pacientes con niveles de HbA1c por encima de 9.0%, con excursiones de

glicemia post-prandiales y si la hipoglucemia es un gran problema con las otras insulinas disponibles.

Insulina inhalada: Se han realizado varios estudios tanto en sujetos sanos como en pacientes con DM 1 y DM 2 utilizando varios sistemas de liberación y dosis. Los sistemas de liberación en aerosol son similares a los inhaladores utilizados en el asma: la insulina está contenida en un pellet de 1 ó 3 mg (3 ó 9 unidades) de insulina que pueden combinarse para utilizar distintas dosis que siempre son múltiplos de 3.

El polvo de insulina se vaporiza en un inhalador que permite tras una respiración profunda el paso de insulina a los pulmones y desde aquí a la sangre. Este polvo parece ser estable durante 6-24 meses a temperatura ambiente.

Estudios en sujetos normales, han demostrado que la insulina inhalada se absorbe antes (pico de acción a los 60 minutos) que la insulina administrada de forma subcutánea. Su farmacocinética es similar a la insulina aspart o la insulina lispro y generalmente se tolera bien.

También se han demostrado efectos farmacodinámicos reproducibles sobre la glucosa sanguínea similares a la insulina subcutánea. En estudios realizados en diabéticos tipo 1 y 2 no se han encontrado diferencias significativas en los valores de HbA1c obtenidas con el uso de insulina inhalada añadida a la dosis nocturna de insulina ultra lenta, frente a la adicción de insulina subcutánea a dicha insulina ultra lenta. Se demuestra además una importante mejoría del control metabólico al añadir insulina inhalada al tratamiento oral, sin producirse episodios de hipoglucemia severa. Debe tenerse precaución en asmáticos, pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fumadores ya que en ellos la insulina inhalada puede actuar de forma diferente. Sus principales *ventajas* son:

- Debido a su absorción más rápida y perfil de acción más corto, puede administrarse justo antes de las comidas, provoca menos hipoglucemias tardías y elimina la necesidad de inyecciones preprandiales.
- Produce menor aumento de peso.

Sus principales *inconvenientes* son:

- Se requieren dosis de insulina mayores debido a su penetración al alvéolo limitada.
- Permite calibración de la dosis menos precisa ya que se requieren incrementos mínimos de dosis de 3 unidades.
- Es menos eficiente que la insulina subcutánea, pues

parte se deposita en el dispositivo inhalador, en la boca o en la garganta.

- Mayor costo.

El uso actual de insulina inhalada se limita como una alternativa no invasiva para la administración de insulina prandial, con eficacia comparable a la insulina cristalina subcutánea; debe aclararse aun la posibilidad de toxicidad pulmonar a largo plazo y la variabilidad no predicha en personas con alteraciones respiratorias agudas, por lo que se reserva para pacientes sin antecedentes de enfermedad pulmonar, quienes presentan episodios de fobia al tratamiento inyectable y en quienes existe retardo en el inicio del esquema inyectable. Aun no existe indicación para su uso durante el embarazo (88). (Figura 5.)

De igual forma, en el diabetico tipo 1, pueden utilizarse los diferentes esquemas que se describen a continuacion, haciendo la salvedad, que en lo posible, debe utilizarse el esquema intensivo con multiples dosis de insulina.

El esquema 1, es de los esquemas mas antiguos en el manejo insulínico en el paciente diabético tanto tipo 1 como tipo 2, en diabéticos tipo 1, es frecuentemente uno de los esquemas mas utilizados en las fases iniciales de la enfermedad. (figura 6).

Por su comodidad posológica. Las ventajas de este esquema radican en el hecho de administrarse en dos aplicaciones al día, ya sea en mezcla o en combinación fija [70/30 (70% NPH y 30% insulina regular, 50/50 (50% NPH y 50% insulina regular)] es un esquema con buena respuesta metabólica en diabéticos tipo 2 en presencia de síndrome metabólico que no responde a la terapia oral única o combinada con monodosis de insulina.

Las desventajas de este esquema son debidas a la presencia de hiperglicemias entre almuerzo y cena y a hipoglicemias principalmente en la madrugada como consecuencia del efecto de la NPH en horas tempranas de la noche.

El esquema 2 consiste en la aplicación de insulina regular +NPH en la mañana, insulina regular a la hora de la cena y NPH a la hora de dormir (figura 7). Este esquema permite un mejor control de las cifras de glucosa que el esquema 1. la aplicación de NPH a la hora de dormir evita en un alto porcentaje las hipoglicemias en la madrugada, pero al igual que el esquema 1, existe un alto riesgo de hiperglicemias entre almuerzo y cena.

Este esquema es utilizado frecuentemente en aquellos pacientes en los cuales se utilizó el esquema 1 y se encuentran en transición al esquema intensivo (esquema 3).

Figura 5. Resumen del perfil de acción de las diferentes insulinas.

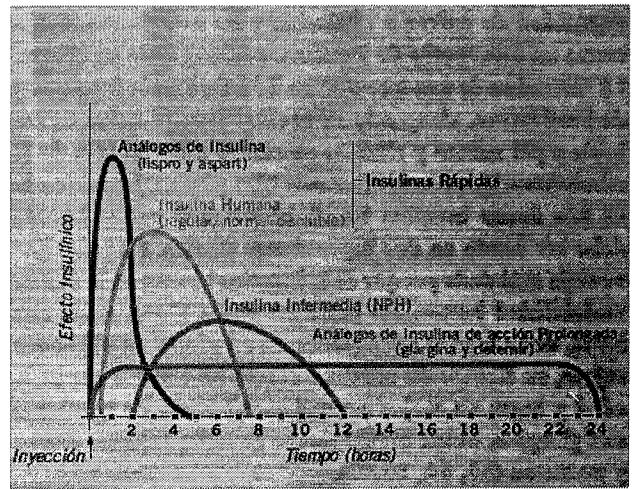


Figura 6. Esquema 1. mezcla de insulina regular +NPH am-pm.

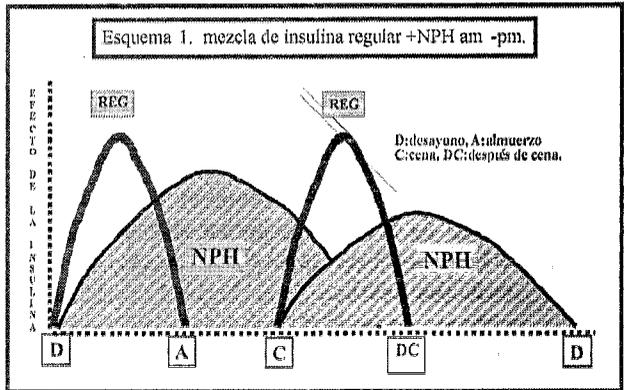
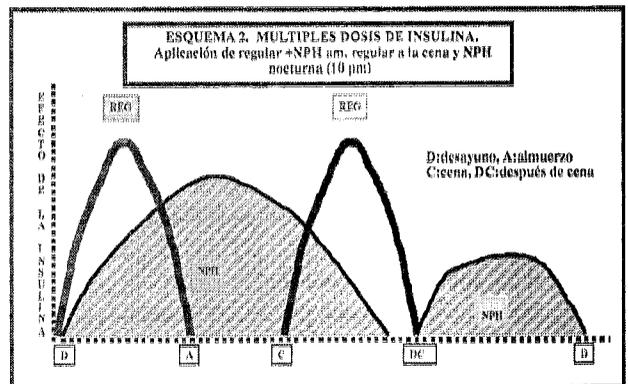


Figura 7. Esquema 2. Múltiples dosis de insulina



La insulina glargina en los esquemas intensivos de insulina a permitido mayor adherencia y control metabólico en relación al uso de la insulina NPH. El uso de insulina tipo detemir (como insulina de acción prolongada) tiene un perfil de control metabólico similar al de la insulina glargina, pero debe aplicarse 2 veces al día por su vida media mas corta.

El Esquema 6 (figura 11) es el tratamiento a través del uso de bomba de insulina. Este esquema es principalmente utilizado en diabéticos tipo 1, pero puede utilizarse de igual forma en diabéticos tipo 2, es el esquema que más se acerca a la secreción fisiológica pancreática de insulina, con gran control metabólico en estudios a largo plazo, sin embargo, es de los esquemas que mas induce hipoglicemia, su poca accesibilidad y complejidad para su uso en muchos países, ha limitado la extensión de su aplicación.

Para lograr un buen control de la DM 2 se deben alcanzar metas establecidas para cada uno de los parámetros que contribuyen a establecer el riesgo de desarrollar complicaciones crónicas como la glicemia y la hemoglobina glucosilada, los lípidos, la presión arterial y las medidas antropométricas relacionadas con la adiposidad. Se debe tener en cuenta que para la mayoría de estos parámetros no existe un umbral por debajo del cual se pueda asegurar que la persona con diabetes nunca llegará a desarrollar complicaciones. Por consiguiente las metas que se presentan en las tablas son en cierta medida arbitrarias y se han establecido con base en criterios de riesgo-beneficio al considerar los tratamientos actuales, pero pueden cambiar con los resultados de nuevos estudios.

Se han colocado como niveles “adecuados” aquellos con los cuales se ha logrado demostrar reducción significativa del riesgo de complicaciones crónicas y por lo tanto se conside-

ran de bajo riesgo. Niveles “inadecuados” son aquellos por encima de los cuales el riesgo de complicaciones es alto. El control de la DM elimina los síntomas, evita las complicaciones agudas y disminuye la incidencia y progresión de las complicaciones crónicas microvasculares.

Al combinarlo con el control de otros problemas asociados como la hipertensión arterial y la dislipidemia, también previene las complicaciones macro vasculares.

Se podría suponer que si una persona logra reducir sus glicemias por debajo de los niveles diagnósticos de DM, cesaría el riesgo de microangiopatía y si las logra colocar por debajo del nivel diagnóstico de ITG se reduciría significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares.

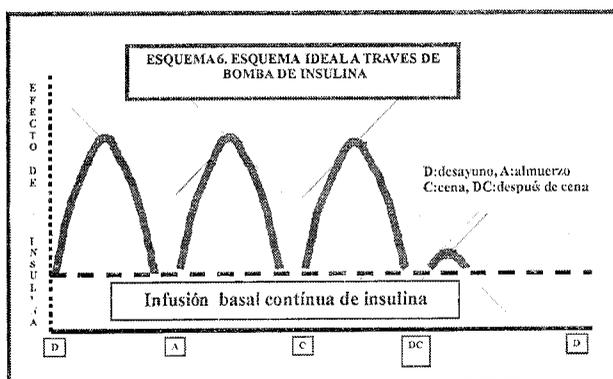
Estudios como el UKPDS y el DCCT mostraron que la relación entre la hemoglobina glucosilada estable (A1c) y el riesgo de complicaciones es lineal, sin que se pueda identificar un nivel donde el riesgo desaparezca. Por ahora los valores “normales” siguen siendo la meta óptima, a pesar de que no se han podido mantener en ningún estudio hasta el momento (126).

El auto monitoreo en sangre capilar utilizando tirillas reactivas y un glucómetro para su lectura es el método ideal. Su resultado se suele identificar como “glucometría” para diferenciarlos de la glucemia medida en el laboratorio. Se recomienda hacer glucometrías diarias y a diferentes horas (pre y/o postprandiales) según criterio médico. El auto monitoreo es especialmente útil para conocer el comportamiento de la glucemia en los períodos postprandiales y en las horas de la tarde y la noche, cuando el paciente no tiene acceso fácil al laboratorio.

Toda persona con DM2 que no pueda practicar el auto monitoreo debería medirse la glucemia una vez por semana o al menos una vez por mes. Se puede requerir una frecuencia mayor si no se logra un control adecuado, lo cual puede ser un motivo para recurrir al auto monitoreo.

El monitoreo ambulatorio continuo es una forma de conocer las variaciones de la glucemia durante 24 horas y hasta por 3 días, mediante la colocación de un sensor que mide la glucosa en el líquido intersticial y la convierte en valores equivalentes de glucemia. El equipo necesario para poder efectuar la medición y el almacenamiento de los datos tiene un costo alto, por lo cual su utilización es limitada. Puede ser especialmente útil en personas con diabetes lábil, con insulino terapia intensiva de difícil ajuste y/o con hipoglicemias frecuentes y asintomáticas. El auto-monitoreo de glucosa plasmática debe indicarse siempre en personas

Figura 11. Esquema 6. Esquema ideal a través de bomba de insulina



con tratamiento con insulina; en aquellos con manejo con medicación oral para informarse de episodios de hipoglicemias; para evaluar cambios en el control de glicemia, resultantes de la medicación y de los cambios en el estilo de vida; para monitorizar cambios durante enfermedades intercurrentes (121).

Se debe motivar a toda persona con DM2 para que utilice el auto monitoreo regularmente y se debe apoyar todo esfuerzo tendiente a facilitar la disponibilidad de glucómetro y tirillas al menor costo posible.

El auto monitoreo es indispensable en las personas con DM2 embarazadas y/o que están utilizando insulina. La frecuencia depende de la intensidad de la insulino terapia. En las personas que están en tratamiento con antidiabéticos orales, la frecuencia depende de la estabilidad e intensidad del manejo. Se recomienda mínimo una vez a la semana y se debe intensificar cuando:

- Se inicia un nuevo tratamiento.
- Se cambia la medicación o la dosis.
- La HbA1c se encuentra por fuera de la meta.
- Se presenta una enfermedad intercurrente.
- Se presentan hipoglucemias frecuentes y/o sin aviso.

Los estudios que han establecido las metas para la prevención de complicaciones crónicas como el DCCT y el UKPDS utilizaron la hemoglobina A1c medida por cromatografía líquida de alta presión (HPLC). Actualmente existen métodos más sencillos que han sido calibrados con base en el método de referencia del estudio DCCT y pueden ser utilizados. Es recomendable que el laboratorio informe el método utilizado en la medición de la A1c y si se trata de un método calibrado con el método de referencia del estudio DCCT.

La A1c es generalmente dos puntos inferior a la hemoglobina glucosilada total (A1) que incluye fracciones inestables, pero la diferencia puede ser mayor y por lo tanto no hay buena concordancia entre las dos pruebas.

La fructosamina mide la glicosilación de la albúmina cuya vida media es más corta, pero su correlación con las complicaciones crónicas no ha sido establecida.

La A1c se debe determinar cada tres o cuatro meses, especialmente si no hay buen control glicémico. En pacientes con una diabetes estable debe medirse al menos dos veces al año.

La equivalencia aproximada entre la A1c y las glicemias promedio medidas en 24 horas es:

- Valor de Glicemia: 135 mg/dL...equivalencia en A1c: 6%.
- Valor de glicemia: 170 mg/dL...equivalencia en A1c: 7%.
- Valor de glicemia: 205 mg/dL...equivalencia en A1c: 8%.
- Valor de glicemia: 240 mg/dL...equivalencia en A1c: 9%.

Y así sucesivamente...

Las metas de control glicémico en el paciente diabético para disminuir el riesgo de complicaciones crónicas son:

- Glicemia en ayunas con valor idealmente menor a 100 mg/dL, se considera un control adecuado si el nivel está por debajo de 120 mg/dL. El nivel de la glicemia 1-2 horas post-prandial debe ser menor de 140 mg/dL
- Nivel de hemoglobina glucosilada por debajo de 7%, aunque debe intentarse llevar a menos de 6.5%. Se recuerda que el riesgo cardiovascular se reduce en un 10-15% por cada reducción en el 1% en el nivel de HbA1c.

Una de las consecuencias del control glicémico estricto es la aparición de hipoglicemias, las cuáles pueden llegar a comprometer la vida del paciente.

La hipoglicemia iatrogénica es un riesgo de la terapia intensiva, particularmente si el perfil del tiempo-acción no simulan de forma precisa la demanda fisiológica; los medicamentos orales como metformina, tiazolidinedionas, acarbosa, inhibidores de la DPP-IV, entre otros poseen riesgo bajo de hipoglicemias, especialmente cuando son utilizados de forma aislada, sin combinación.

Los síntomas de hipoglicemia y la percepción individual son extremadamente variables; la activación autonómica inducida por hipoglicemia puede desencadenar cambios e el desarrollo cognitivo, con dificultades en el propio manejo de la persona.

La hipoglicemia no puede ser definida de forma estricta utilizando criterios de glucosa plasmática, ya que los umbrales para los síntomas son impredecibles; sin embargo, los síntomas comprimen un espectro amplio, con manifestaciones físicas, neurológicas y medio-ambientales. Éste estado en su expresión leve activa una respuesta simpático-adrenal, y cuando los niveles de glicemia alcanzan un valor <55mg/dL, se acompaña de temblores, palidez, palpitaciones, cefalea y taquicardia. El retorno del nivel de glicemia a lo normal resuelve dichos síntomas.

Si el nivel de glicemia es <45 mg/dL, los síntomas neuroglucopénicos (visión borrosa, confusión, letargia) pueden limitar el auto-cuidado del paciente, pudiendo originar convulsiones, coma y muerte.

Los aspectos de educación, modificación del medio ambiente y nuevos fármacos, incluyendo los análogos de insulina de acción corta y de acción larga, el uso de fármacos orales con baja frecuencia de hipoglicemias son las estrategias de las que se disponen para reducir el riesgo de hipoglicemias.

COMPLICACIONES AGUDAS DE LA DIABETES MELLITUS

CETOACIDOSIS DIABÉTICA Y SÍNDROME HIPEROSMOLAR HIPERGLICÉMICO

La Cetoacidosis Diabética, (CD) y el Síndrome Hiperosmolar Hiperglicémico (SHH) son las dos complicaciones agudas más comunes de la Diabetes Mellitus, éstas emergencias hiperglicémicas continúan siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad entre las personas con diabetes.

La mortalidad estimada es del 2 al 5% para CD y del 15% para el SHH, esta mortalidad se incrementa con la edad y con la presencia de enfermedades concomitantes que amenazan la vida.

La Cetoacidosis diabética es responsable de aproximadamente 100,000 hospitalizaciones anuales en USA y dentro de las altas hospitalarias en pacientes diabéticos ésta puede oscilar entre un 4 a 9 % cada año.

La incidencia de SHH es menor con un porcentaje inferior al 1% de todas las admisiones anuales en pacientes diabéticos.

La causa de muerte en los pacientes con CD y SHH pocas veces resulta de las complicaciones metabólicas de la hiperglicemia o de la acidosis metabólica per se, generalmente la mortalidad es debida a alguna entidad médica subyacente precipitante. De esta forma, el éxito del tratamiento requiere además de una pronta y cuidadosa investigación de causas desencadenantes.

Patogénesis

Aunque la fisiopatología de la CD está mejor entendida

que la del SHH, el mecanismo fundamental en ambos trastornos es una reducción en la concentración neta de insulina acoplada a una elevación concomitante de hormonas contrareguladoras (glucagón, catecolaminas, cortisol, y hormona del crecimiento).

La deficiencia de insulina puede ser absoluta, o puede ser relativamente insuficiente a un exceso en el nivel de hormonas contrareguladoras. En el SHH existe además cierta cantidad residual de insulina que puede minimizar el riesgo de cetosis, pero que es insuficiente para controlar la hiperglicemia.

En la CD la asociación de deficiencia de insulina con el incremento de hormonas contrareguladoras conlleva a una producción alterada de glucosa, incremento en la lipólisis, la proteólisis y la producción de cetoácidos.

La hiperglicemia presente es el resultado de tres procesos: gluconeogénesis, glucogenolisis y pobre utilización de la glucosa por los tejidos periféricos.

El aumento del Gluconeogénesis resulta de la alta disponibilidad de sustratos diferentes a carbohidratos como son la alanina, lactato y glicerol en el hígado y la glutamina en el riñón, así como del aumento en la actividad de las enzimas gluconeogénicas como son:

- La fosfoenol piruvato carboxykinasa (PEPCK).
- La Fructosa 1-6 Bifosfatasa.
- La Piruvato Carboxilasa.
- Glucosa-6-fosfatasa.

Por lo tanto, desde un punto de vista cuantitativo, el incremento en el nivel de glucosa originada en el hígado es el principal factor en la patogenia de los pacientes con CD.

El mecanismo fundamental que incrementa la producción de cetonas consiste en la combinación de deficiencia de Insulina y el incremento en la concentración de las hormonas contrareguladoras. En presencia de insulina, la lipoproteína lipasa convierte las lipoproteínas de muy baja densidad en triglicéridos, incorporando éstos últimos a la célula grasa. La insulina también inhibe la lipasa tisular, la cual impide la descomposición de los triglicéridos depositados en el tejido adiposo. En ausencia de insulina, la actividad de la lipoproteína lipasa disminuye, llevando a un incremento en el nivel de lípidos circulantes. De esta forma, cuando los niveles de insulina son deficientes, el incremento en la actividad de la lipasa tisular causa liberación de ácidos grasos libres y glicerol hacia la circulación. Además, las catecolaminas se unen al receptor beta-adrenérgico promoviendo mayor

conversión de triglicéridos a ácidos grasos libres y glicerol, éstos ácidos grasos libres son precursores de la generación de cetoácidos en el hígado. El glicerol es un sustrato importante para la producción hepática de glucosa.

Las prostaglandinas I₂ y E₂, las cuales se generan en el tejido adiposo, causan vasodilatación y promueven la liberación de ácidos grasos a la circulación y previenen su reincorporación al tejido graso. En el hígado los ácidos grasos libres son oxidados en cuerpos cetónicos en un proceso que es estimulado en gran parte por el glucagón. El incremento en las concentraciones de glucagón baja los niveles hepáticos de malonil coenzima A (CoA) quien bloquea la conversión de piruvato a acetil CoA por medio de la acetil CoA carboxilasa que es la primera línea de control que limita la síntesis de ácidos grasos libres de novo.

El malonil CoA inhibe en presencia de insulina y en condiciones normales a la enzima carnitina palmitoiltransferasa quien es la responsable de convertir a los grupos acil Coa de cadena larga en acilcarnitina lo que origina mayor oxidación de ácidos grasos y mayor cetogénesis.

En resumen, en la patogenia de la cetoacidosis, la deficiencia de insulina y el exceso en el nivel de hormonas contra reguladoras conlleva a proteólisis e incremento en la producción hepática de glucosa, efectos combinados que originan hiperglicemia. El incremento en la lipólisis y en la cetogénesis origina una formación excesiva de cuerpos cetónicos, los cuales se acumulan para producir acidosis metabólica.

En el SHH el sello característico es hiperglicemia y deshidratación. La hiperglicemia origina diuresis osmótica y deshidratación, iniciando los eventos que llevan al SHH. La glucosuria compromete la capacidad de concentración del riñón, exacerbando la pérdida de agua y la deshidratación.

El incremento en la osmolaridad del líquido extracelular crea un gradiente osmótico, el cual moviliza agua del compartimiento intracelular al extracelular, causando una tendencia a la hiponatremia en el estado temprano del SHH, la profunda deshidratación que ocurre en la evolución de éste síndrome lleva posteriormente a normo natremia y posteriormente a hipernatremia.

La diuresis osmótica origina además depleción de potasio, magnesio y fosfato en la orina, ésta diuresis excesiva causa hipovolemia, deshidratación intra y extracelular e hiperosmolaridad; la hipovolemia conlleva a mayor liberación de hormonas contra reguladoras que exacerbaban la hiperglice-

mia y contribuyen a un estado asociado de resistencia a la insulina (89).

Causas precipitantes

La Cetoacidosis Diabética es la manifestación inicial de Diabetes en el 20% de los pacientes adultos y el 30 a 40% de los niños, con Diabetes tipo 1.

En los pacientes con Diabetes establecida los factores precipitantes de CD incluyen:

1. Infecciones.
2. Estrés y factores psicológicos.
3. Poca adherencia a la terapia farmacológica por el paciente.
4. Enfermedades asociadas: Infarto al miocardio, enfermedad cerebro vascular, pancreatitis aguda, entre otras.
5. Medicamentos con efecto hiperglicémico: esteroides, diazoxide, diuréticos, niacina, inhibidores de proteasa, fenitoína, rifampicina, beta bloqueantes, calcioantagonistas, clonidina, entre otros.

Las infecciones son el factor desencadenante más común siendo responsable en un 30 a 50% de los casos. Las infecciones del tracto urinario y la neumonía son las principales causas.

Es necesario tener en cuenta los trastornos alimentarios como la anorexia nerviosa y la bulimia, que contribuyen en un 20% en las mujeres jóvenes diabéticas tipo 1 a descompensaciones agudas como la CD.

Las principales causas de abandono de la terapia farmacológica en pacientes diabéticos tipo 1 son: el temor a ganar peso por el control metabólico que se produce, miedo a desarrollar hipoglicemia, rebelión del paciente hacia sus padres ó tutores y estrés al aceptar su enfermedad, falta de compromiso al tratamiento que es muy común en pacientes indigentes, con poca educación, o aquellos pacientes con escasos recursos económicos.

En el caso de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, el 7 al 17% debutan con SHH como manifestación inicial de su enfermedad.

En ellos el primer factor desencadenante en un 30 a 60% de los casos son las infecciones del tracto urinario y la infección pulmonar.

Al igual que en la CD hay medicamentos que también pue-

den desencadenar el SHH como son los glucocorticoides, los diuréticos tiazídicos, dobutamina, terbutalina, cocaína y los beta-bloqueadores (90).

Manifestaciones clínicas de la cetoacidosis diabética

La CD consiste en la tríada de Hiperglicemia, acidosis y cetosis, éstas características no son inherentes a los pacientes con CD y pueden presentarse en otro tipo de entidades, por lo tanto tienen que coexistir los tres criterios para considerar el diagnóstico (figura 12).

Signos y síntomas más comunes en CD

- Aumento de la sintomatología cardinal (polidipsia y poliuria).
- Astenia.
- Náuseas, vómitos y dolor abdominal, (acidosis metabólica).
- Chapoteo gástrico independiente de la existencia de neuropatía autonómica.
- Respiración de Kussmaull.
- Olor a acetona (similar al disolvente de las uñas y olor a peras).
- Signos de deshidratación intra y extracelular (lengua seca signo del pliegue positivo, taquicardia, hipotensión).
- Alteraciones del nivel de conciencia (rara vez hay coma).
- Arritmias cardíacas.
- Choque.

Manifestaciones de laboratorio (Tabla 13)

- Glicemia mayor a 250 mg/dl.
- Acidosis metabólica: pH <7.3
- Bicarbonato <15 mEq/L

- Cuerpos cetónicos cetonemia y cetonuria positivos.
- Nivel de sodio variable (normal o ligeramente bajo).
- Urea generalmente elevada.
- Osmolaridad variable.
- Anión GAP mayor de 12.

Manifestaciones clínicas del síndrome hiperosmolar hiperglicémico

- Incremento de las manifestaciones cardinales (poliuria y polidipsia).
- Disminución del nivel de conciencia (frecuentemente coma cuando progresa).
- Manifestaciones neurológicas focales que usualmente revierten con el manejo.
- Signos y síntomas de deshidratación.
- Hipotensión y choque por deshidratación e hipovolemia.
- Náuseas, vómito, dolor a la palpación abdominal.
- Convulsiones focales o generalizadas, afasia, mioclonías, alteraciones del campo visual y disfagia.

Manifestaciones de laboratorio (Tabla 13)

- Glicemia mayor de 600 mg/dL
- Osmolaridad sérica > de 320 mosm/kg
- pH \geq 7.3
- Bicarbonato > 15 mEq/L
- Anion GAP normal.
- Se recuerda que hay que corregir el Na por la hiperglicemia así: Por cada 100 mg/dL de la glicemia que se eleve; añada 1.6 mEq al valor del sodio sérico que le informan, lo que dará el sodio corregido.

En algunos pacientes se presenta hiperamilasemia, la cual se relaciona estrechamente con el PH y la osmolaridad serica,

Figura 12. Criterios para considerar el diagnóstico de CD.

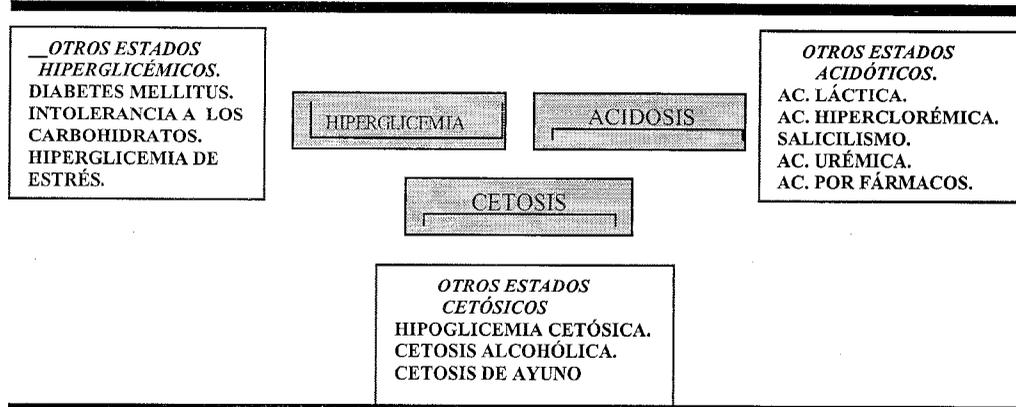


Tabla 13. Criterios diagnósticos para CD y SHH

	CETOACIDOSIS			SHH
	Leve	Moderada	Severa	
Glicemia plasmática (mg/dL)	>250	>250	>250	>600
pH Arterial.	7.25–7.30	7.00–7.24	<7.00	>7.30
Bicarbonato (mEq/L)	15–18	10 – <15	<10	>15
Cetonas Orina/suero	Positivo	Positivo	Positivo	Escaso o ausente
Anion gap £	>10	>12	>12	<12
Osmolaridad† (mOsm/kg)	Variable	Variable	Variable	>320

Abreviaturas = Cetoacidosis diabética (CD); SHH = Síndrome hiperosmolar hiperglicémico (4).

† Cálculo osmolaridad: $2[\text{concentración de Na}^+] + \text{glucosa (mg/dL)}/18$.

£ Calculo Anion gap: $(\text{Na}^+) - (\text{CL} + \text{HCO}_3^-)$ (mEq/L).

la elevación de la lipasa puede ocurrir en el 16-25% de los pacientes con cetoacidosis, el origen de la hiper-amilasemia puede ser no pancreática (por ejemplo, de origen parotídeo) por lo que, las enzimas pancreáticas pueden no ser confiables para el diagnóstico de pancreatitis en personas con CAD (91).

TRATAMIENTO DE LA CD

EL tratamiento de las complicaciones básicamente debe atender a los siguientes aspectos:

- Corregir el factor desencadenante
- Tratamiento insulínico
- Tratamiento de los trastornos hidroelectrolíticos.

Fluido terapia

En general se calcula que los pacientes con CD tienen un déficit de agua, el cual oscila entre 5 y 10 litros. Se considera que con la corrección del estrés que hay tras la deshidratación, disminuyen los niveles de glucagón, cortisol, catecolaminas y se corrige notablemente el metabolismo intermediario (94). La glicemia desciende sólo con fluido terapia hasta en un 25%

La terapia inicial tiene como objetivo recuperar el volumen intravascular y restaurar por ende la perfusión renal.

Se utiliza solución salina al 0.9% a una velocidad de infusión de 1000 a 2000 cc durante la primera primera hora, pero en aquellos pacientes con choque hipovolémico se puede duplicar la dosis anterior de solución isotónica para recuperar la presión sanguínea y la perfusión tisular.

Después de que el volumen intravascular ha sido recuperado, la tasa de infusión de la solución salina se debe reducir a 500 cc/hora durante las siguientes 2 a 4 horas, seguido de 250 cc/hora durante las 8 horas siguientes o cambiar a 0.45% de la solución (250-500 cc/hora) dependiendo de la concentración sérica de sodio y el estado de hidratación. El objetivo mas importante es el de recuperar el déficit de agua en un periodo no superior a 12-24 horas, aproximadamente el 50% del déficit de agua en 8 horas. Una vez el nivel de glucosa plasmática alcanza 250 mg/dl en CD y 300 mg/dl en SHH, debe adicionarse a la terapia de fluidos líquidos dextrosados, aumentando la concentración de los mismos si el paciente permanece cetósico o con bicarbonato inferior a 18 mEq/L.

Es importante en los estados hiperglicémicos tener en cuenta el volumen urinario perdido. Si se falla en este ajuste se puede demorar mucho mas la corrección de los electrolitos y el déficit de agua. Se debe tener en cuenta además que la terapia de líquidos en el paciente con CD depende de la reserva cardiovascular del enfermo, la cual se modifica en la velocidad de infusión y en la cantidad de líquidos suministrados al mismo. Siempre que el paciente con CD tenga capacidad para tolerar la vía oral debe intentarse la hidratación simultánea por esta vía (91,92).

Terapia insulínica

La piedra angular del manejo de la CD es la terapia con insulina. Dado que el paciente en general presenta un defecto en la perfusión tisular, la vía intravenosa es la recomendada, esta vía nos permite un régimen de administración mucho más homogéneo y predecible. Dado que las variaciones rápidas de la osmolaridad pueden agravar el edema cerebral y el nivel de conciencia, se prefiere usar dosis bajas pero en administración continua, para evitar el riesgo de hipoglicemias y de hipocalcemia. La insulina incrementa la utilización de la glucosa a nivel periférico disminuyendo así la producción hepática de glucosa con la subsiguiente disminución de ésta en sangre, adicionalmente, inhibe la liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo disminuyendo así la cetogénesis. El manejo insulínico puede realizarse de la siguiente forma (siempre con insulina regular).

- Un bolo inicial de Insulina regular de 0.1 U/Kg. de peso (sin exceder de 10 unidades). El bolo inicial de insulina, si bien es recomendado para el manejo de la CAD en adultos, no es una práctica aceptada en población pediátrica; tampoco existen estudios con el suficiente poder para determinar la eficacia real del bolo inicial en el manejo de la CAD, hasta que no se demuestre un efecto deletéreo del bolo, éste debe ser parte del manejo inicial del paciente con CAD.
- Inmediatamente iniciar infusión a 0.1 U/Kg./hora (5-10 unidades/hora), que llevaría a una disminución predecible de 65-125 mg/hora en el nivel de glicemia.
- Cuando los niveles de glucosa en plasma alcancen los 250 en CD y 300 SHH, se debe reducir la infusión a 0.05 unidades/Kg./hora (3-5 unidades/hora).
- Si el nivel de glicemia no disminuye al menos 50 mg/dL en la primera hora, se debe duplicar la velocidad de infusión de la insulina hasta que la glicemia alcance una velocidad de disminución de 50-75 mg/dL/hora.
- Si la velocidad de infusión de insulina origina una disminución en el nivel de glicemia mayor a 100 mg/dL/hora, se debe disminuir la tasa de infusión de la misma para evitar o disminuir el riesgo de hipoglucemia y de edema cerebral.
- Se debe valorar el nivel de glucosa central o capilar cada hora.
- Se debe continuar la infusión de insulina hasta que el nivel de bicarbonato sea mayor de 18 mEq/L por al menos ocho horas, con el fin de evitar al mínimo las recaídas.
- Evitar iniciar la insulino terapia descrita anteriormente en el paciente con hipocalcemia, hipotensión o hipoglucemia no corregida.

- El uso de análogos de insulina de acción rápida (insulina lispro y aspartato) ha demostrado en ensayos clínicos pequeños ser eficaz en controlar metabólicamente al paciente con CD cuando se administra por vía subcutánea, al compararse con manejo insulínico convencional con insulina regular. Hasta tanto no se establezca el verdadero beneficio de estas insulinas en el manejo de la cetoacidosis diabética, el tratamiento de la misma debe siempre ser realizado con insulina regular (89,104, 132).

Potasio

El déficit corporal total de potasio es de 3 a 5 mEq/kg de peso en la gran mayoría de pacientes. En CD los niveles séricos de K pueden estar por encima de los límites normales. Estos altos niveles ocurren por el cambio que se presenta desde el espacio intracelular al espacio extracelular, a causa de: la acidemia, la deficiencia de insulina y la hipertonicidad.

La corrección de la acidosis y la terapia con insulina, disminuyen los niveles séricos de potasio al estimular a la célula a tomarlo nuevamente de los tejidos periféricos. Por lo tanto muchos pacientes con CD requieren utilizar potasio intravenoso para evitar la hipocalcemia.

El objetivo principal es mantener los niveles séricos de potasio entre 4-5 mEq/L.

Es importante recordar que en algunos pacientes hiperglicémicos con un severo déficit de potasio, la administración de insulina puede precipitar una profunda hipocalcemia, esto es causante de arritmias y debilidad en los músculos respiratorios lo que lleva a la muerte en algunos casos si no se corrige.

Por lo tanto, recuerde que si el nivel sérico inicial de K es < 3.3 mEq/L debe hacerse reemplazo de potasio inmediatamente y debe detenerse el inicio de la terapia insulínica hasta que el K sea ≥ 3.3 mEq/L.

Si el potasio inicial del paciente es superior a 5 mEq/L no requiere adición de potasio, por lo menos en el primer litro de líquidos que se le suministre al paciente.

Si el potasio inicial está entre 4-5 mEq/L se administraran 20 mEq/L en el primer litro de solución.

Si el potasio inicial se encuentra entre 3-4 mEq/L se administraran 30-40 mEq/L en el primer litro de solución.

Si el potasio se encuentra por debajo de 3 mEq/L, no administre insulina, corrija el déficit de potasio (aproximadamente 40-60 mEq/L) una vez el nivel llegue a un límite de seguridad >3.3 mEq/L inicie el manejo insulínico descrito junto con la administración continua de potasio.

Recuerde que siempre el suministro de potasio debe ser realizado bajo las reglas de oro para la administración de éste electrolito, debe ser dinámico y cambiante de acuerdo al nivel sérico del mismo.

La administración de bicarbonato solo se reserva para los casos con acidosis severa con $\text{pH} < 7.0$, con bicarbonato < 5.0 mEq/L, acompañado o no de hipercalemia severa; sin embargo, los estudios dirigidos a evaluar el efecto del bicarbonato cuando el $\text{pH} < 7.0$ son escasos para poder determinar la eficacia real, además, el estado cardiaco de los pacientes con dicho nivel de acidosis tampoco se conoce (132).

La administración de fosfato sólo se indica en pacientes con niveles séricos muy bajos (< 1.5 mg/dL) junto con la presencia de disfunción ventricular izquierda, depresión respiratoria, anemia ó alteración en el nivel de conciencia a pesar de haber mejoría en parámetros como acidosis metabólica e hiperosmolaridad (90).

MANEJO DEL SHH

La piedra angular en el manejo del SHH es la administración de líquidos. El manejo adecuado de estos líquidos mejora la perfusión tisular y disminuye el nivel de las hormonas contra reguladoras, La terapia insulínica reversa las alteraciones metabólicas y la administración de potasio previene el desarrollo de hipocalcemia.

Una forma práctica de iniciar el manejo de líquidos en un paciente con SHH es el siguiente:

Si la osmolaridad inicial es < 320 mOsm/L colocar 2 a 3 litros de SSN 0.9% en las primeras 2 horas con el fin de expandir el volumen extracelular.

Después de este periodo de tiempo, reducir la tasa de infusión a 500 cc/hora, se anota que la SSN 0.9% es relativamente hipotónica para pacientes con SSH.

- Si la osmolaridad inicial es > 320 mOsm/L se debe considerar el uso inicial de soluciones al $\frac{1}{2}$ isotónicas, a una velocidad de infusión de 1500 cc en la primera hora, 1000cc en la segunda y tercera hora y 500-750cc para la cuarta hora.

- Después que la osmolaridad alcance < 320 mOsm/L se debe cambiar los líquidos a SSN 0.9%.
- En general el 50% del déficit de líquidos debe corregirse en las primeras 12 horas de terapia, con corrección del déficit restante en 24-36 horas.
- Debe adicionarse líquidos dextrosados a la terapia de corrección del déficit de agua una vez la glicemia alcance un nivel de 250 mg/dL.

La insulino terapia en el manejo del SHH varía en términos en que algunos pacientes corrigen su estado de hiperglicemia únicamente con manejo de líquidos.

Se recomienda utilizar dosis bajas de insulina, ya que el paciente con SHH son muy sensibles a la insulina exógena. Se debe iniciar la insulino terapia en forma de goteo continuo a dosis de 0.05 U/Kg/h, no existe una indicación clara para el bolo inicial de insulina en éstos pacientes, pero a criterio del médico tratante en caso de ser necesario no se debe exceder de un bolo inicial mayor de 10 unidades de insulina regular.

Se debe colocar anti coagulación profiláctica con heparina convencional ó con heparinas de bajo peso molecular si no existen criterios para diagnosticar fenómenos tromboembólicos, ante la sospecha de eventos trombóticos debe iniciarse anti coagulación formal.

Debe tenerse en cuenta tanto en pacientes con CD como en pacientes con SHH, una vez se corrijan los parámetros de laboratorio y clínicos, se podrá iniciar un programa de insulino terapia, individualizando cada paciente a tratar, intentando identificar el mejor método insulínico, ya sea intensivo o combinado con fármacos orales, la decisión depende de la severidad y el plan a largo plazo establecido para el paciente, se recomienda que inicialmente el paciente debe recibir manejo con insulina, en dosis suficiente para el control metabólico, el destete de la misma también depende de dicho control y la evolución de la enfermedad.

Las complicaciones inherentes al tratamiento de la CD y del SHH incluyen: Edema cerebral, trombo embolismo, hipoglucemia, sobrecarga de líquidos, dilatación gástrica, coagulación intravascular diseminada, rabdomiólisis, entre otras (92,93).

DIABETES Y EMBARAZO

Durante los últimos cuarenta años se ha establecido la gran importancia que tiene el control de la glicemia tanto antes como durante el embarazo, puesto que el control glicémico

durante la pre-concepción y en etapas tempranas de la gestación determina el riesgo de malformaciones congénitas. La organización mundial de la salud define diabetes gestacional (DG) como una intolerancia a los carbohidratos, resultando en hiperglicemia de severidad variable, con un inicio ó reconocimiento durante el embarazo.

La clasificación de la diabetes durante el embarazo puede clasificarse de la siguiente forma: ver tabla 14.

Cerca del 4% de las mujeres en embarazo son diabéticas; de éstas, 88% tienen diabetes gestacional y 12% tienen diabetes pre-existente. Es probable que la frecuencia actual de diabetes pre-existente en mujeres embarazadas sea mayor por la alta prevalencia de obesidad en mujeres en edad fértil.

Se hará referencia en especial al enfoque de la paciente con diabetes gestacional, la cual es un desorden que afecta aproximadamente al 7% de los embarazos cada año. Su incidencia puede ser mucho mayor en ciertos grupos étnicos; éste desorden se define como una intolerancia a la glucosa que es reconocida por primera vez durante el embarazo y se considera que su prevalencia varía en proporción directa a la prevalencia de la diabetes tipo 2.

Las mujeres con diabetes gestacional tienen alto riesgo de desarrollar pre-eclampsia, sobrepeso/obesidad y aumento en la probabilidad de cesárea, con posterior riesgo de diabetes tipo 2 y nuevos episodios de diabetes gestacional en embarazos posteriores; los hijos de madres que presentan diabetes gestacional tienen un riesgo aumentado de presentar trauma en el momento del parto, distocia de hombros, hipoglicemia neonatal, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia, síndrome de dificultad respiratoria, policitemia, y posteriormente obesidad y diabetes en la edad adulta (109,110).

Es por eso, que debe al máximo evitarse el embarazo no planeado, el evitar lo anterior debe ser un componente esencial de la educación desde la adolescencia en mujeres con diabetes. Toda mujer con diabetes que desea embarazarse debe ser advertida del riesgo de aparición ó de empeoramiento de las complicaciones micro vasculares, las cuales afloran con mayor facilidad durante el embarazo.

Fisiopatología

El embarazo es una condición que se caracteriza por resistencia a la insulina progresiva, la cuál se presenta hacia la mitad del embarazo y progresa en el tercer trimestre. En el final del tercer trimestre la sensibilidad a la insulina puede caer cerca a un 50%, los principales determinantes a la resistencia a la insulina son la adiposidad materna y el efecto de desensibilización insulínica por hormonas producidas por la placenta (somatomamotropina coriónica humana, cortisol; estrógenos y progesterona) las cuales aumentan su concentración a mayor tamaño placentario presente.

El metabolismo materno es anabólico en la primera mitad de la gestación, con aumento de las reservas orgánicas del glucógeno y los lípidos, las cuales serán utilizadas en la segunda mitad del embarazo, momento en que se inicia una etapa catabólica para responder al aumento de demandas originadas por el rápido crecimiento fetal. En la primera mitad del embarazo, los altos niveles de estrógenos facilitan el incremento de hormonas hiperglucemiantes (cortisol, lactógeno placentario, prolactina y progesterona) provocando resistencia insulínica.

La privación alimentaria en la segunda mitad del embarazo provoca una rápida movilización de grasas y un gran aumento de cuerpos cetónicos, que pueden sustituir a otros combustibles en los procesos oxidativos. Ellos disminuyen

Tabla 14. Clasificación de la Diabetes Mellitus en el embarazo.

- *Diabetes pre-gestacional.*

Diabetes tipo 1.

- a. No complicada (ausencia de HTA, Retinopatía, Nefropatía, Neuropatía, Enfermedad cardiovascular).
- b. Complicada (presencia de al menos una de las anteriores).

Diabetes tipo 2.

- a. No complicada (ausencia de HTA, Retinopatía, Nefropatía, Neuropatía, Enfermedad cardiovascular).
- b. Complicada (presencia de al menos una de las anteriores).

- *Diabetes Gestacional.*

la glucemia y los aminoácidos plasmáticos, coincidiendo con una activación de la gluconeogénesis intrahepática y la aminogénesis renal, lo que puede llevar a estados de franca hipoglucemia. Por el contrario, la ingesta de glucosa tras el ayuno provoca mayores y más prolongados niveles de glucosa, lípidos, VLDL y una disminución del glucagón plasmático. Este fenómeno, conocido con el nombre de anabolismo facilitado, permite, junto con la inanición acelerada, disponer en una mayor cantidad de sustratos para ceder al feto.

La alteración del metabolismo de los hidratos de carbono es especialmente intensa en la segunda mitad del embarazo. En la gestación normal existe una situación de insulino-resistencia, compensada por un aumento de la secreción pancreática de insulina. Cuando se rompe el equilibrio, aparece la diabetes gestacional. No hay un déficit absoluto de insulina, la cual puede segregarse, incluso en cantidad superior a lo normal, sino una mayor resistencia a la hormona (posiblemente por alteraciones a nivel del post receptor o por disminución de receptores) y un retraso en su liberación tras la sobrecarga oral de glucosa, tal como ocurre en las diabetes tipo 2. Sin embargo, no todas las DG responden a este patrón; en algunos casos se producen fenómenos autoinmunes, como lo demuestra la detección de ICAs (anticuerpos contra las células B) en algunas pacientes.

La hiperglicemia en la madre resulta en un exceso de transferencia de glucosa al feto, resultando en hiperinsulinemia fetal; los efectos de la hiperinsulinemia fetal incluyen:

- Sobre-crecimiento de los tejidos sensibles a la insulina, tal como el tejido adiposo (especialmente alrededor del tórax, hombros y abdomen) con incremento del riesgo de distocia de hombros.
- Hipoglicemia neonatal.
- Hipoxia in-útero, policitemia, hiperbilirrubinemia y trombosis de vena renal.
- Aumento del riesgo de obesidad y diabetes en la edad adulta.

El hecho de que la resistencia a la insulina mejora en el estado post-parto indica que los principales determinantes de dicha resistencia sean mediados por la placenta.

La Somatomamotropina coriónica humana estimula la secreción de insulina en el feto e inhibe la captación periférica de glucosa en la madre, incluso la madre puede presentarse con disfunción en la capacidad productora de insulina, agrupándose en tres categorías fisiológicas mayores:

1. Autoinmune, especialmente en mujeres delgadas, con

presencia de anticuerpos anti GAD-65, Anticuerpos Anti-insulina, entre otros

2. Monogénica, ocurre en menos del 10% de la diabetes gestacional.
3. Mediada por resistencia a la insulina, siendo ésta categoría la más frecuente

Debido a que la insulina no cruza la placenta, el feto está expuesto a la hiperglicemia materna. A la semana 11-12 de gestación el páncreas fetal es capaz de responder a dicha hiperglicemia materna, creando un estado de hiper-insulinemia, promoviendo macrosomía fetal (110,111, 119).

Tamizaje. Se sugiere que el tamizaje sea aplicado de acuerdo a la categoría de riesgo. La evaluación del riesgo para diabetes gestacional debe realizarse en la primera visita del control prenatal, las mujeres con características clínicas consistentes con alto riesgo de presentar la enfermedad deben ser sometidas a tamizaje tan pronto como sea posible, si se descarta diabetes gestacional al momento del tamizaje inicial, debe ser evaluada nuevamente entre la semana 24 y 28 de gestación. Las mujeres catalogadas como de riesgo intermedio ó promedio deben ser evaluadas únicamente entre la semana 24 y 28 de gestación, y aquellas mujeres de bajo riesgo no deben ser sometidas a tamizaje.

Se define alto riesgo en aquellas mujeres que presentan: Índice de masa corporal mayor ó igual a 25 antes del embarazo, intolerancia previa a la glucosa, diabetes gestacional previa, presencia de familiares de primer grado con diabetes, antecedentes de hijos previos macrosómicos, edad mayor a 25 años, multiparidad, pertenecer a un grupo étnico de alto riesgo para desarrollar diabetes (latinos), síndrome de ovario poliquístico, glucosuria actual positiva.

Se define bajo riesgo en aquellas mujeres que presentan: Edad inferior a 25 años, peso normal antes del embarazo, miembros de un grupo étnico con baja frecuencia de diabetes, ausencia de antecedentes de diabetes en familiares de primer grado, no historia de intolerancia a la glucosa, ausencia de antecedentes de pobres resultados obstétricos.

Las pacientes de riesgo intermedio son aquellas que no clasifican para la categoría de alto ó bajo riesgo. las pacientes con alto riesgo y en las de riesgo promedio ó intermedio el abordaje se realiza con una de las dos siguientes aproximaciones:

1. **Aproximación de 1 paso:** Se lleva a cabo un test de tolerancia oral a la glucosa, sin realización previa de glicemia. La aproximación de 1 paso es costo efectiva en poblaciones de alto riesgo.

2. **Aproximación de 2 pasos:** Se mide la glicemia 1 hora posterior a la carga de 50 gramos de glucosa (prueba de carga de glucosa) y se lleva a cabo un test de tolerancia oral a la glucosa (100 gramos de glucosa) en aquellas mujeres en cuya realización de la prueba de carga (con 50 gramos) a la glucosa exceden el valor de glicemia por encima de 140 mg/dL (sensibilidad 80%, ó del 90% si se toma un valor de glicemia post-carga mayor a 130 mg/dL).

Los valores que determinan el rango de diabetes de acuerdo a la carga con 100 gramos de glucosa se describen en la Tabla 15.

Dos ó mas de los criterios anteriores (e el nivel de glicemia) deben ser alcanzados ó superados para un diagnóstico positivo. La prueba debe realizarse en ayunas después de un ayuno nocturno de 8-14 horas y después de al menos 3 días de una dieta sin restricción de carbohidratos (>150 gramos de carbohidratos/día) y de una actividad física no limitada. La prueba anterior también puede realizarse con 75 gramos de glucosa, evaluando los niveles de glicemia a la hora y 2 horas, sin realizar la medición a las 3 horas (teniendo el mismo punto de corte que para la prueba de 100 gramos) 2 ó más valores positivos hacen el diagnóstico de diabetes gestacional.

En aquellas pacientes con síntomas de poliuria polidipsia, en etapas tempranas del embarazo un nivel de glicemia ocasional mayor ó igual a 200 mg/dL hace el diagnóstico de diabetes pregestacional altamente probable (1,109).

Tratamiento. El tratamiento de la diabetes gestacional es multifactorial y multi disciplinario, debe involucrarse el manejo del endocrinólogo, ginecólogo, perinatólogo, pediatra, siquiata, nutricionista, deportólogo y personal de enfermería.

El manejo se basa en :

1. **Dieta:** La Asociación Americana de Diabetes recomienda a aquellas mujeres con peso normal en la segunda mitad de la gestación consumir 30-32 Kcal/

Kg peso, con una ingesta de carbohidratos de aproximadamente 40% del total de calorías, con alimentos con bajo índice glicémico. En aquellas con sobrepeso, éste requerimiento debe reducirse a 25 Kcal/Kg peso, la restricción calórica excesiva debe evaluarse por medio de cetonuria en ayunas, especialmente cuando la restricción calórica es mayor al 30% . la mayoría de las mujeres son controladas con dieta y ejercicio moderado, el 30-40% de ellas requiere manejo farmacológico.

2. **Insulinas:** Durante muchos años el manejo con insulina humana fue la piedra angular en el manejo de las mujeres con diabetes gestacional, sin embargo, con el advenimiento de análogos de insulina (LISPRO-ASPART) se ha alcanzado metas adecuadas de control glicémico en éstas pacientes, reduciendo el riesgo de macrosomía fetal y morbilidad perinatal, con menor frecuencia de hipoglicemias y mejor control de la glicemia post-prandial. Las insulinas de acción prolongada como la NPH se inicia en aquellas pacientes con glicemias en ayunas mayores a 90 mg/dL, a una dosis de 0.2 U/Kg por día en la noche, de no alcanzar la meta de control glicémico debe procurarse el inicio de insulina regular ó los análogos de acción corta, no hay datos hasta la fecha a largo plazo sobre el uso y seguridad de insulina glargina en pacientes con diabetes gestacional. Los esquemas de manejo insulínico no difieren de los descritos en el manejo de los pacientes con diabetes tipo 1 y 2 que requieren insulina, anotando que las pacientes con diabetes gestacional pueden requerir eventualmente dosis altas de insulina por la gran resistencia a la insulina presente, las metas de control glicémico en éste tipo de pacientes son: <95 mg/dL preprandial, <140 mg/dL (1 hora postprandial) y <120 mg/dL (2 horas postprandial).

3. **Manejo farmacológico oral:** Las sulfonilureas (Gliburide) Biguanidas (metformina) han sido utilizadas para el manejo de la diabetes gestacional, especialmente la gliburide, la cuál controla los niveles de glicemia, al parecer sin repercusiones negativas en el feto, son necesarios estudios a largo plazo para evaluar la seguridad y eficacia de la metformina en el manejo de la diabetes gestacional (109). La definición actual

Tabla 15. Valores que detrmnan el rango de diabetes de acuerdo a la carga con 100 gramos de glucosa

	VALOR DE GLICEMIA (MG/DL)	VALOR DE GLICEMIA (MMOL/L)
Ayunas.	95	5.3
1 hora.	180	10.0
2 horas.	155	8.6
3 horas.	140	7.8

de DG (establecida hace más de 40 años) no se basa sobre los factores de riesgo para resultados desfavorables perinatales. Actualmente se entiende que existe un continuum del incremento de la intolerancia a los carbohidratos asociado con un incremento en el riesgo de resultados adversos en el embarazo. Las mujeres con DG tienen la tendencia a preferir la metformina al manejo con insulina; además, resultados de recientes estudios demuestran que las tasas de hipoglicemia neonatal, trauma al nacer, necesidad de fototerapia y score APGAR <7.0 a los 5 minutos, o prematuridad en mujeres que reciben metformina, comparativamente al manejo con insulina no difieren entre los grupos, al igual que la tolerancia a la glucosa post-parto, complicaciones hipertensivas, control glicémico materno y medidas antropométricas en el recién nacido; a pesar de los resultados, es necesario evaluar la seguridad a largo plazo con esta intervención (130).

Debe destacarse además, que en DG el manejo integral con dieta, monitoreo del control glicémico y terapia con insulina reduce la tasa de resultados perinatales serios (muerte, distocia de hombros, fracturas y parálisis de nervios) de un 4% a 1%; dicho beneficio se asocia con un incremento en el uso de inducción del parto y un incremento en las tasas de admisiones a las unidades de cuidado neonatal, sin aumento en las tasas de cesáreas (131).

El seguimiento post-parto es de vital importancia para la madre que presentó diabetes gestacional, se recomienda un test de tolerancia oral con 75 gramos de glucosa y evaluación de la glicemia a las 2 horas post-carga, si la prueba es normal debe realizarse anualmente un nivel de glicemia basal en ayunas.

Las mujeres con antecedentes de diabetes gestacional tienen un riesgo de 30-35% de recurrencia en un parto embarazo posterior.

El riesgo de desarrollar diabetes post-parto es del 14% a 8 años post-parto en mujeres no obesas, con anticuerpos negativos que no requirieron insulino terapia durante la gestación y puede llegar a ser cercano al 100% en los años inmediatamente siguientes al parto en mujeres con anticuerpos positivos y que requirieron manejo con insulina durante el embarazo.

PREVENCIÓN EN DIABETES

El término "pre-diabetes" describe aquel estado metabólico en donde el nivel de glicemia se encuentra por encima de

lo normal, pero por debajo del rango considerado para el diagnóstico clínico de diabetes; éste término incluye aquellos estados de glicemia alterada en ayunas y al de intolerancia a la glucosa ó a los carbohidratos; en ésta situación, la pre-diabetes puede progresar a diabetes mellitus tipo 2, además los pacientes con intolerancia y probablemente aquellos con glicemia alterada en ayunas tienen un aumento en el riesgo cardiovascular, incluso la hiperglicemia post-prandial es considerada un factor de riesgo cardiovascular independiente.

La prevención de la aparición de la diabetes tipo 2 es posible (con intervenciones farmacológicas y no farmacológicas) especialmente en aquellos con intolerancia a la glucosa, una pérdida de peso moderada (5 al 7% del peso corporal total) a través de cambios en el hábito alimenticio y actividad física regular (30 minutos de caminata, 5 días a la semana, por ejemplo) reduce el riesgo de aparición de diabetes en más del 50%; los medicamentos que han demostrado alguna eficacia en la prevención de la enfermedad son: Metformina, Orlistat, Acarbose, Troglitazona; Rosiglitazona.

Los estudios llevados a cabo que demuestran eficacia en la disminución de la aparición de diabetes son:

1. **Diabetes Prevention Study (DPP):** En éste estudio se tomaron 3234 pacientes con intolerancia a la glucosa y se asignaron aleatoriamente a tres grupos de intervención, el primero de ellos se denominó grupo de estilo de vida (con recomendaciones nutricionales intensivas y ejercicio) el segundo grupo se asignó a manejo con Metformina, dieta estándar y ejercicio y el tercer grupo (grupo control) se asignó a dieta estándar y ejercicio. Después de un seguimiento de 2.8 años, hubo una reducción relativa en la progresión a diabetes en el grupo de estilo de vida, y hubo una reducción relativa del 31% en el grupo asignado a Metformina. Cerca del 50% de los pacientes en el grupo de estilo de vida alcanzaron al menos un 7% de reducción del peso en el primer año y sostuvieron una pérdida total del 5% del peso en la duración del estudio. La actividad moderada intensa de 150 minutos por semana se mantuvo en el 74% de los pacientes en éste grupo. Es de anotar que la modificación del estilo de vida fué más efectiva en personas de más de 60 años de edad, alcanzando un 71% de reducción de aparición de diabetes en éste grupo; el efecto de la Metformina fué mayor en personas jóvenes (25-40 años) con índice de masa corporal mayor de 35 kg/m² (112).
2. **Finnish Diabetes Prevention Study:** En éste estudio de intervención de estilo de vida, 522 sujetos obesos con intolerancia a la glucosa fueron aleatorizados a recibir recomendaciones generales de dieta y ejerci-

cio (grupo control) ó instrucciones personalizadas intensivas sobre reducción de peso e ingesta de alimentos y recomendaciones en el incremento de la actividad física (grupo de intervención). Después de un seguimiento de 3.2 años, hubo una reducción en la incidencia de diabetes en el grupo de intervención del 58% comparado con el grupo control, dicha reducción se correlacionó con el grado en que los sujetos del estudio alcanzaron 1 o más de las siguientes metas: pérdida de peso de más del 5%, ingesta de energía proveniente de grasas menor del 30%, menos del 10% de ingesta energética proveniente de grasa saturada, ingesta de fibra de 15 gramos/1000 Kcal o más y más de 150 minutos de ejercicio por semana (113).

3. **Da Qin Impaired Glucose Tolerance and Diabetes Study:** En éste estudio los sujetos se asignaron a cuatro grupos de intervención: grupo control, dieta únicamente, ejercicio únicamente y dieta y ejercicio. La incidencia acumulada de diabetes después de 6 años de seguimiento fue de 67.7% en el grupo control comparado con 43.8% en el grupo de únicamente dieta, 41.1% en el grupo de únicamente ejercicio y 46% en el grupo de dieta y ejercicio ($p < 0.05$). La reducción en la tasa de diabetes desarrollada en los grupos de tratamiento activos fue similar cuando los sujetos se estratificaron de acuerdo al IMC menor de 25 kg/m² ó mayor de 25 kg/m². Después de ajustar por las diferencias en el índice de masa corporal y por el nivel de glicemia en ayunas, la reducción del riesgo de diabetes se alcanzó en el 31% en el grupo de únicamente dieta, 46% en el grupo de únicamente ejercicio y 42% en el grupo de dieta y ejercicio, siendo en todos los casos estadísticamente significativo (114).
4. **Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM):** En éste estudio 1429 pacientes con sobrepeso y obesidad con intolerancia a la glucosa se aleatorizaron a recibir Acarbosa ó placebo. Después de un seguimiento de 3.3 años, una reducción del riesgo relativo del 36% en la progresión a diabetes se observó en el grupo asignado a Acarbosa, éste efecto fue consistente en todos los grupos de edad, en todos los rangos de IMC y en ambos sexos. En un análisis secundario de éste estudio se demostró una reducción en los resultados cardiovasculares del 53% en aquellos tratados con Acarbosa. Estos hallazgos demuestran la importancia de mejorar la hiperglicemia post-prandial (115).
5. **Troglitazone in Prevention of Diabetes Study (TRIPOD):** En éste estudio 235 mujeres hispanas con diabetes mellitus gestacional previa se aleatorizaron a recibir Troglitazona ó placebo. Después de un seguimiento de 30 meses, la incidencia anual de

diabetes fue del 5.4 % en el grupo de la Troglitazona y del 12% en el grupo placebo (reducción del riesgo relativo en progresión a diabetes del 56% en el grupo tratado con Troglitazona). Los hallazgos de éste estudio sugieren que las tiazolidinedionas pueden prevenir diabetes más que retardar su comienzo. La Troglitazona fue retirada del mercado por su asociación con hepatopatía (116).

6. **Xenical in the Prevention of diabetes in Obese Subjects Study (XENDOS):** En éste estudio los sujetos con índice de masa corporal igual ó superior a 35 kg/m², en donde un 79% de ellos tenían glicemia en rangos de referencia normales y 21% con intolerancia a la glucosa, se aleatorizaron a 1 de 2 grupos: cambios en el estilo de vida más tratamiento con orlistat ó cambios en el estilo de vida más placebo. Después de 4 años de seguimiento se encontró una reducción del riesgo relativo del 37.3% en el grupo que recibió tratamiento con Orlistat (117).
7. **Diabetes Reduction Assessment With Ramipril and Rosiglitazone medications Trial (DREAM):** El fin de éste estudio fué evaluar prospectivamente la habilidad de la Rosiglitazona para prevenir diabetes tipo 2 en individuos de alto riesgo. 5269 adultos mayores de 30 años con glicemia alterada en ayunas y/o intolerancia a la glucosa y sin enfermedad cardiovascular previa fueron seguidos por un promedio de 3 años, evaluando el desarrollo de diabetes ó la ocurrencia de muerte como compuesto primario. La tasa de eventos cardiovasculares fue similar en los grupos de estudio, la regresión a normoglicemia se alcanzó en el 50.5% de los pacientes con Rosiglitazona y en el 30.3% de los pacientes asignados a placebo. El compuesto primario se alcanzó en el 11.6% de los pacientes que recibieron rosiglitazona y en el 26% de los asignados a placebo. Se encontró un mayor número de casos de insuficiencia cardiaca en aquellos que recibieron Rosiglitazona (118).
8. Otros medicamentos que han demostrado reducir en cierta forma la aparición de diabetes (pero en análisis secundarios) son: captopril, ramipril, lisinopril, losartan y valsartan además del posible papel preventivo de los inhibidores de la DPP IV.

Por lo anterior y ante la evidencia disponible, las recomendaciones actuales en relación a la prevención en diabetes tipo 2 son las siguientes (119):

1. Realizar el tamizaje de diabetes mellitus ó de pre-diabetes con la medición de glicemia en ayunas ó el test de tolerancia oral a la glucosa para establecer el diagnóstico.

2. Reducción del peso corporal (5-10% del peso corporal total).
3. Reducción de la ingesta calórica proveniente de la grasa (menos del 30% de la ingesta energética total).
4. Reducir la ingesta de grasas saturadas a menos del 10% de la ingesta energética total.
5. Incrementar la ingesta de fibra a 15 gramos/1000 Kcal o más.
6. Prescribir actividad física regular (150 minutos por semana aproximadamente).
7. Aconsejar al paciente y manejar los factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, hipertensión Arterial, dislipidemia).
8. No hay evidencia contundente en relación al manejo preventivo de la diabetes tipo 1.
9. A pesar de la evidencia actual, no existe una que determine claramente si el tamizaje en individuos asintomáticos en la búsqueda de pre-diabetes ó diabetes alteren los resultados en salud. Es bien conocido que las personas con DM se benefician del control de la presión arterial y de lípidos; además los pacientes con hipertensión son los que hasta la fecha han demostrado beneficio del tamizaje en búsqueda de diabetes, debido a que las metas de control de la hipertensión son inferiores a las de las personas sin diabetes (134). Los pacientes con DM de reciente diagnóstico, se benefician del control estricto metabólico, especialmente en la reducción de eventos micro-vasculares. La modificación en el estilo de vida de forma intensiva en personas con pre-diabetes retarda la progresión a diabetes clínica, pero si la aplicación de dicha modificación altera los resultados finales en la salud del paciente se desconoce, ya que los resultados de los estudios hasta la fecha no han tenido el poder suficiente para demostrar el impacto en salud en mención ó no han tenido la suficiente duración para demostrarlo.
10. Adicionalmente, y haciendo alusión al paciente con diabetes tipo 2 ya establecida, las terapias actuales dirigidas a causar un estado de reposo por parte de la célula beta no han demostrado un impacto real en este campo, el uso de metformina, y tiazolidinedionas de alguna forma alivian el stress de la célula beta; el uso de inhibidores de la DPP-IV han demostrado un fenómeno de reposo pancreático, pero en animales. Recientemente se demostró que en pacientes con diabetes tipo 2 de reciente comienzo, el uso intensivo temprano y transitorio con insulina tiene un efecto favorable respecto a la recuperación y mantenimiento de la función de la célula beta, prolongando la remisión glicémica al compararlo con hipoglicemiantes orales (133).

DIABETES EN EL PACIENTE HOSPITALIZADO

En el ámbito hospitalario la mortalidad y morbilidad en pacientes diabéticos se encuentra aumentada, varios estudios se han llevado a cabo con el fin de desarrollar metas de control que modifiquen los resultados en morbi-mortalidad, dichos estudios incluyen pacientes en salas de hospitalización y en unidades de cuidado intensivo, con múltiples puntos primarios de desenlace como sepsis, duración hospitalaria, enfermedad cerebro vascular, muerte, entre otros. El uso de infusión intravenosa de insulina es costo-efectiva, el mantenimiento de los niveles normales de glicemia utilizando éste método en unidades de cuidado intensivo quirúrgicas reduce la duración de asistencia ventilatoria, transfusiones, progresión a falla renal, sepsis y el desarrollo de neuropatía.

En consecuencia, se apoya la necesidad de detectar precozmente y tratar agresivamente la hiperglicemia en pacientes hospitalizados para mejorar su evolución.

Se propone valores máximos para las metas terapéuticas de la glicemia, en unidad de cuidados intensivos de 110 mg/dL; y en pacientes que no se encuentren en unidad de cuidados intensivos (UCI) entre 110 y 180 mg/dL máximo, con la salvedad de que para sustentar los valores de pacientes no internados en la UCI se cuenta con menos evidencia.

Las indicaciones para el tratamiento con infusión intravenosa de insulina son: enfermedad crítica, imposibilidad prolongada de alimentar por vía oral en pacientes con déficit de insulina, período peri-operatorio, post-trasplante, tratamiento nutricional parenteral total, hiperglucemia exacerbada por el tratamiento con altas dosis de glucocorticoides, accidente cerebro-vascular, determinación del requerimiento de insulina previo a su administración subcutánea, otras enfermedades que requieren el control inmediato de la glicemia.

Para la insulina subcutánea se descarta el uso de pautas móviles. También se hacen recomendaciones sobre los niveles de glicemia, poniendo especial énfasis en su control estricto (4,5-6,0 mmol/L, 80-110 mg/dL) para los pacientes de UCI durante el post-operatorio si la glucosa plasmática determinada al azar es $> 6,1$ mmol/L (> 110 mg/dL). Existen además indicios claros a favor de recomendar que todos los pacientes con infarto agudo de miocardio y glicemia $> 12,0$ mmol/L (> 215 mg/dL) reciban tratamiento con infusión de insulina-glucosa para mantener la glicemia entre 7,0 y 10,0 mmol/L (125-180 mg/dL) durante al menos 24 horas, seguido de inyecciones múltiples de insulina subcutánea durante al menos 3 meses.

Se llama la atención sobre las limitaciones para el uso de anti-hiperglicemiantes orales en pacientes hospitalizados (especialmente en lo referente a la flexibilidad) de las principales clases de estos fármacos. En el caso de la metformina, se considera que limita su uso el hecho de que en el entorno hospitalario se encuentra muchas de las contraindicaciones específicas para su uso (relacionadas con riesgo de deterioro renal). Para las tiazolidinedionas las limitaciones se relacionan con los cambios hemodinámicos, y para las sulfonilureas con el riesgo de hipoglicemia (119).

REFERENCIAS

1. **Standards of medical care in diabetes-2006.** *Diabetes Care.* 2006;29 Suppl 1:S4-42.
2. **World Health Organization.** Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: WHO Department of Noncommunicable Disease Surveillance,1999: 1-59.
3. **Griffin S, Kinmonth AL.** Diabetes care: the effectiveness of systems for routine surveillance for people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 (2) CD000541.
4. **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; 20:1183-1197.
5. **Maassen JA, 't Hart LM, Van Essen E, et al.** Mitochondrial diabetes: molecular mechanisms and clinical presentation. *Diabetes* 2004; 53 (suppl 1): S103-09.
6. **Bergman RN.** Lilly lecture 1989. Toward physiological understanding of glucose tolerance. Minimal-model approach. *Diabetes* 1989; 38: 1512-27.
7. **Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE.** The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999; 104:787-94.
8. **Stumvoll M, Tataranni PA, Stefan N, Vozarova B, Bogardus C.** Glucose allostasis. *Diabetes* 2003; 52: 903-09.
9. **Weyer C, Bogardus C, Pratley RE.** Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes* 1999; 48: 2197-203.
10. **Hanson RL, Imperatore G, Narayan KM, et al.** Family and genetic studies of indices of insulin sensitivity and insulin secretion in Pima Indians. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17: 296-303.
11. **Boden G.** Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997; 46: 3-10.
12. **Danforth E Jr.** Failure of adipocyte differentiation causes type II diabetes mellitus? *Nat Genet* 2000; 26: 13.
13. **Machann J, Haring H, Schick F, Stumvoll M.** Intramyocellular lipids and insulin resistance. *Diabetes Obes Metab* 2004; 6: 239-48.
14. **Rajala MW, Scherer PE.** Minireview: the adipocyte at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003; 144: 3765-73.
15. **Kahn SE.** The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003; 46:3-19.
16. **DeFronzo RA.** Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev* 1997;5: 117-269, 1997.
17. **Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, Stumvoll M.** Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care* 2001; 24:382-391.
18. **Ahren B, Taborsky GJ.** Beta-cell function and insulin secretion. In Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus. Porte D, Sherwin RS, Baron A, Eds. New York, McGraw Hill, 2003, p. 43-65.
19. **Bergman RN, Ader M, Huecking K, Van Citters G.** Accurate assessment of beta cell function: the hyperbolic correction. *Diabetes* 2002; 51 (Suppl. 1):S212-S220.
20. **Pratley RE, Weyer C.** The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001;44:929-945.
21. **Leslie RDG, Williams R, Pozzilli P.** CLINICAL REVIEW: Type 1 Diabetes and Latent Autoimmune Diabetes in Adults: One End of the Rainbow. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91(5):1654-1659.
22. **Barker JM.** CLINICAL REVIEW. Type 1 Diabetes-Associated Autoimmunity: Natural History, Genetic Associations, and Screening. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(4):1210-1217.
23. **Kukko M, Kimpimaki T, Korhonen S, Kupila A, Simell S, Veijola R, Simell T, Ilonen J, Simell O, Knip M.** Dynamics of diabetes-associated autoantibodies in young children with human leukocyte antigen-conferred risk of type 1 diabetes recruited from the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2712-2717.
24. **Standards of Medical Care in Diabetes 2007.** *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 1: S4-41.
25. **Umpierrez GE, Smiley D, Kitabchi AE.** Narrative Review. Ketosis-Prone Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann*

- Intern Med.* 2006;144:350-357.
26. **Engelgau MM, Narayan KMV, Herman WH.** Screening for Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1563-80.
 27. **Screening for type 2 diabetes mellitus in adults.** Recommendations and rationale. *Ann Intern Med.* 2003;138:212-214.
 28. **Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee.** Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes.* 2003;27(suppl 2).
 29. **The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus.** Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160-67.
 30. **The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 1 Diabetes in Adults.** National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. <http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/DIA/index.asp>.
 31. **IDF Clinical Guidelines Task Force.** Global guideline for Type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2005.
 32. **Brownlee M. Banting Lecture 2004.** The Pathobiology of Diabetic Complications. A Unifying Mechanism. *Diabetes* 2005; 54: 1615-1625.
 33. **Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, Yorek MA, Beebe D, Oates PJ, Hammes HP, Giardino I, Brownlee M.** Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000, 404:787-790.
 34. **Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G.** Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996;19:257-267.
 35. **Du X, Matsumura T, Edelstein D, Rossetti L, Zsengeller Z, Szabo C, Brownlee M.** Inhibition of GAPDH activity by poly(ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells. *J Clin Invest* 2003;112:1049-1057.
 36. **Kuboki K, Jiang ZY, Takahara N, Ha SW, Igarashi M, Yamauchi T, Feener EP, Herbert TP, Rhodes CJ, King GL.** Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo : a specific vascular action of insulin. *Circulation* 2000;101:676-681.
 37. **The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group.** Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000;342:381-389.
 38. **Vijan S, Hofer TP, Hayward RA.** Cost utility analysis of screening intervals for diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2000;283:889-896.
 39. **Klein R.** Screening interval for retinopathy in type 2 diabetes. *Lancet* 2003;361:190-191.
 40. **American Diabetes Association.** Retinopathy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2004;27 (Suppl. 1):S84-S87.
 41. **Ciulla TA, Amador AG, Zinman B.** Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care* 2003;26:2653-2664.
 42. **Garg JP, Bakris GL.** Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vasc Med* 2002;7:35-43.
 43. **Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, Keane WF, Brenner BM, Toto RD.** Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney Int* 2004; 66: 1131-38.
 44. **American Diabetes Association Position Statement.** Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28 (Suppl 1): S4-S36.
 45. **Tuzcu A, Bahceci M, Yilmaz E, Bahceci S, Tuzcu S.** The comparison of insulin sensitivity in non-diabetic hemodialysis patients treated with and without recombinant human erythropoietin. *Horm Metab Res* 2004;36:716-720.
 46. **Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al.** Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 956-62.
 47. **Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM.** Diabetic somatic neuropathies (Technical Review). *Diabetes Care* 2004; 27: 1458-86.
 48. **Vinik AI, Maser RE, Mitchell B, Freeman R.** Diabetic autonomic neuropathy: a technical review. *Diabetes Care* 2003; 26: 1553-79.
 49. **Centers for Disease Control and Prevention.** National Diabetes Surveillance System. (Accessed January 11, 2007, at <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics>.)
 50. **Campbell L, Colagiuri S, O'Rourke S, Chen M, Colagiuri R.** Evidence Based Guidelines for Type 2 Diabetes. Detection and Prevention of Foot Problems. Canberra: Diabetes Australia & NHMRC, 2005. <http://www.diabetesaustralia.com.au>.
 51. **Lipsky BA.** A report from the international consensus on diagnosing and treating the infected diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20 (Suppl 1): S68-S77.
 52. **Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA.** Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* 2005; 293: 217-28.

53. **Eldor R, Raz I, Ben Yehuda A, Boulton AJM.** New and experimental approaches to treatment of diabetic foot ulcers: a comprehensive review of emerging treatment strategies. *Diabet Med* 2004; 21: 1161-73.
54. **Institute for Clinical Systems Improvement (Bloomington, MN, USA).** Management of Type 2 Diabetes Mellitus, 2004. <http://www.icsi.org/knowledge>.
55. **Vinik A, Maser R, Mitchell B, Freeman R.** Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26:1553-1579.
56. **Vinik A, Mehrabyan A.** Diabetic neuropathies. *Med Clin N Am* 88:947-999, 2004.
57. **Abell TL, Bernstein VK, Cutts T, et al.** Treatment of gastroparesis: a multidisciplinary clinical review. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18:263-83.
58. **Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS.** American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology* 2004;127:1592-622.
59. **Camilleri M.** Diabetic Gastroparesis. *N Engl J Med* 2007; 356:820-829.
60. **Berry C, Tardif JC, Bourassa MG.** Coronary Heart Disease in Patients With Diabetes. Part I: Recent Advances in Prevention and Noninvasive Management. *JACC* 2007; 49 (6): 631-642.
61. **Berry C, Tardif JC, Bourassa MG.** Coronary Heart Disease in Patients With Diabetes. Part II: Recent Advances in Coronary Revascularization. *JACC* 2007; 49 (6): 643-656.
62. **AACE Hypertension Guidelines.** *Endocr Pract.* 2006;12(No. 2) 193-222.
63. **Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P.** The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:134-147.
64. **Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ.** Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-239.
65. **Alberti K.G.M, Zimmet P, Shaw J.** Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet. Med* 2006; 23, 469-480.
66. **Laine C, Wilson JF eds.** In the clinic Type 2 Diabetes. *Ann Inter Med.* 2007; 2 Jan (1-16).
67. **Ceriello A.** Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes.* 2005;54:1-7.
68. **The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of The European Society of Cardiology and of the European Association for the Study of Diabetes.** Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes, and Cardiovascular Diseases: Executive Summary. *Eur Heart J.* 2007; (28) 88-136.
69. **Inzucchi SE.** Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. *JAMA* 2002;287:360-72.
70. **Lebovitz HE.** Oral therapies for diabetic hyperglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30:909-33.
71. **DeFronzo RA.** Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999; 131:281-303.
72. **Campbell A.** Glycaemic control in type 2 diabetes. *Clin Evid.* 2006;15:1-3.
73. **Riddle M C.** Glycemic Management of Type 2 Diabetes: An Emerging Strategy with Oral Agents, Insulins, and Combinations. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 34: (2005) 77-98.
74. **Chipkin S R.** How to select and combine oral agents for patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med.* 2005; 118 (5A), 4S-13S.
75. **Kieffer TJ, Habener JF.** The Glucagon-Like Peptides. *Endocrine Rev.* 1999 (20):876-913.
76. **Levetan C.** Oral antidiabetic agents in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23(4) 945-952.
77. **Ahrén B, Schmitz O.** GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2004;36:867-76.
78. **Ahrén B, Landin-Olsson M, Jansson P-A, et al.** Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycaemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2078-84.
79. **Kendall DM, Kim D, Maggs D.** Incretin mimetics and dipeptidyl peptidase-IV inhibitors: a review of emerging therapies for type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2006;8:385-96.
80. **Riddle MC, Drucker DJ.** Emerging therapies mimicking the effects of amylin and glucagon-like peptide 1. *Diabetes Care.* 2006;29:435-49.
81. **Buse JB, Henry RR, Han J, et al.** For the Exenatide-113 Clinical Study Group. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2628-35
82. **DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, et al.** Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:1092-100.
83. **Goudswaard AN, Furlong NJ, Valk GD, Stolk RP, Rutten GEHM.** Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus (Review) Copyright

- © 2007 *The Cochrane Collaboration*. 1-48.
84. **Hirsch IB.** Intensifying insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med.*2005;118 (5A), 21S-26S.
 85. **Dewitt DE, Hirsch IB.** Outpatient therapy for type 1 and type 2 diabetes: scientific review. *JAMA.* 2003;289:2254-2264.
 86. **Daugherty KK.** Review of insulin therapy. *J Pharm Practice* 2004; 17:10-19.
 87. **Meneghini L.** Why and How to Use Insulin Therapy Earlier in the Management of Type 2 Diabetes. *Southern Medical Journal.* 2007;100 (2) 164-174.
 88. **Ceglia L, Lau J, Pittas AG.** Meta-Analysis: Efficacy and Safety of Inhaled Insulin Therapy in Adults with Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med.* 2006;145:665-675.
 89. **Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al.** American Diabetes Association. Hyperglycemic crisis in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1):S94-102.
 90. **American Diabetes Association.** Hyperglycemic crisis in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2006; 29: 2739-2748.
 91. **Kitabchi AE, Nyenwe EA.** Hyperglycemic Crises in Diabetes Mellitus: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006;35, 725-751.
 92. **Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB.** Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. In: DeFronzo RA, Ferrannini E, Keen H, Zimmet P, editors. International textbook of diabetes mellitus. 3rd edition. Chichester (UK): John Wiley & Sons; 2004. p. 1101-19.
 93. **Shah P, Isley WL.** Ketoacidosis during a low carbohydrate diet. *N Engl J Med* 2006; 354: 97-8.
 94. **Stentz FB, Umpierrez GE, Cuervo R, et al.** Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises. *Diabetes.* 2004; 53:2079-86.
 95. **Saltiel AR, Olefsky JM.** Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes* 1996;45(12):1661-9.
 96. **Masoudi FA, Wang Y, Enzucchi SE, Setaro J, Havranek EP, Foody JM, et al.** Metformin and thiazolidinedione use in medicare patients with heart failure. *JAMA* 2003;290(1):81-5.
 97. **Delea T, Hagiwara M, Edelsberg J, Oster G.** Exposure to glitazone antidiabetics and risk of heart failure among persons with type 2 diabetes: a retrospective population-based cohort analysis (abstr.). *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(Suppl):184A.
 98. **American Diabetes Association.** Translation of the diabetes nutrition recommendations for health care institutions. *Diabetes Care* 2003;26 (Suppl 1):S70-2.
 99. **Jeffcoate WJ, Harding KG.** Diabetic foot ulcers. *Lancet* 2003; 361: 1545-51.
 100. **Dinh T, Veves A.** Microcirculation of the diabetic foot. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 2301-09.
 101. **Holman RR.** Assessing the potential for alpha-glucosidase inhibitors in prediabetic states. *Diabetes Res Clin Pract.* 1998;40:S21-S25.
 102. **Kahn SE, Porte DJ.** The pathophysiology of type II (noninsulin dependent) diabetes mellitus: implications for treatment. In: Porte DJ, Sherwin RS, eds. *Ellenberg & Rifkin's Diabetes Mellitus.* 5th ed. Stamford, Conn: Appleton & Lange; 1997: 487-512.
 103. **Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Tanaka Y, Takahashi H.** Glucose toxicity in beta-cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection. *Diabetes.* 2003;52:581-587.
 104. **American Diabetes Association.** Continuous subcutaneous insulin infusion (Position Statement). *Diabetes Care.*2004; 27 (Suppl. 1):S110.
 105. **Ryan EA, Imes S, Wallace C.** Short-Term Intensive Insulin Therapy in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27:1028-1032.
 106. **Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et al.** Interleukin-1-Receptor Antagonist in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2007;356:1517-26.
 107. **Dunning BE, Gerich JE.** The Role of α -Cell Dysregulation in Fasting and Postprandial Hyperglycemia in type 2 Diabetes and Therapeutic Implications. *Endocrine review.* 2007; 28(3):253-283.
 108. **The National Kidney Foundation.** Guidelines for Diabetes and CKD, Executive Summary. *American Journal of Kidney Diseases.* 2007; Vol 49, No 2, Suppl 2:S13-S19.
 109. **Buchanan TA, Xiang AH.** Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest* 115:485-491, 2005.
 110. **Perkins JM, Dunn JP, Jagasia SM.** Perspectives in Gestational Diabetes Mellitus: A Review of Screening, Diagnosis, and Treatment. *Clin Diabetes* 2007(25) No 2; 57-62.
 111. **Scollan- Koliopoulos, Guadagno S, Walker E.** Gestational diabetes management: guidelines to a healthy pregnancy. *Nurse Pract* 31:14-19, 2006.
 112. **Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA.** Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346:393-403.
 113. **Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al.** Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344:1343-1350.

114. **Pan XR, Li GW, Hu YH, et al.** Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997;20:537-544.
115. **Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M (the STOP-NIDDM Trial Research Group).** Acarbose for the prevention of Type 2 diabetes, hypertension and cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance: facts and interpretations concerning the critical analysis of the STOP-NIDDM Trial data. *Diabetologia*. 2004;47:969-975.
116. **Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al.** Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes*. 2002;51:2796-2803.
117. **Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L.** XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients [erratum in *Diabetes Care*. 2004;27:856]. *Diabetes Care*. 2004;27:155-161.
118. **Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. (DREAM [Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication] Trial Investigators).** Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial [erratum in *Lancet*. 2006;368:1770]. *Lancet*. 2006;368:1096-1105.
119. **AAACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus.** *Endocrine Practice*. 2007; Vol 13 (Suppl 1):13-16.
120. **Eisenbarth GS.** Update in Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 2403-2407.
121. **Guías ALAD de Diagnóstico, Control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2.** *Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes*. Vol XIV-No 3. Sep 2006. 1-79.
122. **AAACE/TOS/ASMBS Bariatric Surgery Guidelines.** *Endocr Pract*. 2008;14(No. 3) 318-336.
123. **Heinemann L.** Variability of Insulin Action: Does It Matter? *Insulin*. 2008;(3):37-45.
124. **Nathan DM, Buse JB, Davidson MB.** Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. Update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care*. 2008;(31):173-175.
125. **Henrik Parving H, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK.** Aliskiren Combined With Losartan in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Eng J Med*. 2008;358:2433-2446.
126. **National Collaborating Centre for Chronic conditions.** Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians, 2008.
127. **National Collaborating Centre for Women's and Children's Health.** Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. Clinical Guideline; Royal College of Physicians, 2008.
128. **The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group.** Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545-2559.
129. **The ADVANCE Collaborative Group.** Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-2572.
130. **Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR.** Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2003-2015.
131. **Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, Mc Phee AJ.** Effects of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med*. 2008;352:2477-2486.
132. **Kitabchi AE, Umpierrez GE, Fisher JN, et al.** Thirty Years of Personal Experience in Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1541-1552.
133. **Weng J, Li Y, Xu w, Shi, L et al.** Effect of intensive therapy on β -cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet*. 2008;371:1753-1760.
134. **Norris SL, Kansagara D, Bougatos C, Fu R.** Clinical Guidelines Screening Adults for Type 2 Diabetes: A Review of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2008; 148: 855-868