

EL DIABÉTICO INSULINODEPENDIENTE: ESTRATEGIA TERAPÉUTICA ACTUAL

Dr. Francisco Carvajal Martínez¹ y Elsa Herrera Hernández²

RESUMEN: Se analiza la estrategia terapéutica actual en el diabético insulinodependiente. Se insiste en la necesidad de lograr la normoglicemia como criterio de control metabólico expresado en valores normales de hemoglobina glicosilada o Hb Alc trimestral. Se debe enfatizar en la educación diabetológica reforzándola en cada consulta y reevaluando cada cierto tiempo. El cumplimiento de la dieta es fundamental. Debemos utilizar insulina altamente purificada con esquemas insulínicos principalmente basados en mezclas de insulinas o regímenes de múltiples dosis de insulina. Es necesario lograr el monitoreo glicémico por el paciente. La práctica sistemática del ejercicio físico diario o tres veces a la semana es importante. Es preciso tratar de localizar y estudiar los posibles grupos de riesgo a desarrollar esta enfermedad.

Descriptores DeCS: **DIABETES MELLITUS INSULINODEPENDIENTE/ terapia.**

Es conocido que la *diabetes mellitus* es un síndrome heterogéneo con dos alteraciones básicas:

1. De las células beta de páncreas con el consiguiente déficit de insulina.
2. Resistencia periférica al efecto de la insulina con hiperinsulinismo. (Licea M. Tratamiento de la *Diabetes Mellitus*. p. 1-14 Edit. Palacio de las Convenciones. La Habana. 1986).

En la actualidad se acepta que la *diabetes mellitus* es un problema de salud que afecta a millones de personas a nivel mundial.

En Cuba su prevalencia es de 15,6 x 1 000 habitantes y su incidencia de 1,5 x 1 000. En el niño diabético se señala una incidencia de 2,8 x 100 000. (Collado F, Aldana D, Díaz O. Departamento de Epidemiología INEN, Habana, 1995).

La *diabetes mellitus* constituye la quinta causa de muerte en el grupo etáreo entre 15 y 65 años, y es la séptima causa de muerte directa en nuestra población a cualquier edad.

Los diabéticos son dos veces más propensos a enfermedades coronarias y accidentes cerebrales, tienen una tasa de amputación de miembros inferiores casi cua-

¹ Profesor Auxiliar de Endocrinología. Dr. en Ciencias Médicas. Dpto. de Endocrinología Pediátrica. Instituto Nacional de Endocrinología.

² Especialista de I Grado en Pediatría. Profesora Asistente. Policlínico Docente 30 de Noviembre. Lawton. Ciudad de La Habana.

renta veces mayor que la población no diabética, representan el 20 % de los pacientes con enfermedad renal en fase terminal que se incluyen en los programas de hemodiálisis y constituyen uno de los grupos de ciegos más grandes entre la población adulta. El 10-15 % de los diabéticos pertenecen al tipo I o insulino dependiente.

La diabetes mellitus insulino dependiente se basa en los siguientes criterios: edad de inicio usualmente joven, aunque puede presentarse en otras edades; el tipo de inicio es agudo frecuentemente en cetoacidosis y existe susceptibilidad genética con factores ambientales desencadenantes y trastornos inmunológicos; la secreción endógena de insulina es mínima o ausente, presenta habitualmente sintomatología caracterizada por la sed, poliuria, polidipsia, pérdida de peso, polifagia y fatiga. Conceptualmente es necesario el tratamiento con insulina de por vida, por lo que el uso de drogas hipoglicemiantes no es eficaz.

El complejo mayor de histocompatibilidad en el ser humano se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 6. Está relacionada con antígenos leucocitarios humanos (HLA).

Aproximadamente el 95 % de los diabéticos insulino dependientes tienen HLA, DR3 o DR4, mientras el 55-60 % tiene ambos antígenos.

Se ha señalado¹ que debido a la importancia del valor del HLA, se ha postulado que el homocigótico DR3 resulta un trastorno primario autoinmune, mientras que el homocigótico DR4 representa un insulto medioambiental primario con respuesta secundaria autoinmune. Así, el grupo subgrupo DR3 tendría mayor frecuencia de otras enfermedades autoinmunes (tiroiditis de *Hashimoto*, insuficiencia adrenal, etc.). Se observa principalmente en mujeres, con inicios más tardíos de la enfermedad y baja

capacidad para formar anticuerpos a la insulina; mientras que en aquellos individuos con DR4 se observa una tendencia al inicio de la enfermedad más joven. Hay una mayor frecuencia en el sexo masculino y una mayor capacidad a formar anticuerpos a la insulina.

Igualmente se ha señalado que la ausencia del ácido aspártico en la posición 57 de la cadena beta del DQ, así como la presencia de la arginina en la posición 52 de la cadena alfa del DQ confiere susceptibilidad a padecer de diabetes insulino dependiente.

También se ha enfatizado que existe en el diabético tipo I una expresión aberrante de moléculas clase II.

Se conoce que *in vitro* la inducción de la expresión de moléculas clase II en células beta humanas ocurre con la presencia del interferón gamma, así como, del factor de necrosis tumoral. Este último es capaz de potencializar el efecto destructor selectivo sobre células beta del páncreas de las interleukinas-I. Igualmente las células beta pancreáticas son exquisitamente sensibles a los radicales libres. La depleción de antioxidantes incrementan la destrucción de células beta en animales de experimentación.

El factor viral como causa desencadenante de diabetes se ha postulado durante años; así, se ha citado el virus de la encefalitis, parotiditis, rubéola, influenza, etc. Al parecer es necesario que la persona sea genéticamente susceptible.

Otro aspecto importante en la etiopatogenia de la DMID es la presencia de los anticuerpos citoplasmáticos (ICA), los cuales son detectados en el 60-90 % al inicio de la DMID, los ICA desaparecen en el 85-90 % en la diabetes tipo I dentro o después de los primeros dos años de iniciada la enfermedad. Otros anticuerpos fueron detectados al inicio de la diabetes entre los que podemos citar: anticuerpos de superficie, anti-insulina, 64 y 38 Kd,

proinsulina, inmunoglobulinas y receptores a la insulina.

CONTROL METABÓLICO

El control metabólico siempre ha sido aceptado como necesario, sin embargo, desde el informe del DCCT² pudiéramos señalar que es fundamental.

Se ha dicho que algunas de las complicaciones que presentan los diabéticos pudieran ser independientes del trastorno metabólico, y por tanto del control metabólico de la enfermedad. Esta opinión está basada en que existen diabéticos con control metabólico deficiente durante largos períodos, y sin embargo no desarrollan complicaciones o de éstas presentarse, son mínimas.

Sin embargo, en el estudio multicéntrico realizado en EE.UU se demostró que las complicaciones (retinopatía y nefropatía) disminuyen significativamente con el control glicémico estricto. Si aceptamos que es necesario el control metabólico del diabético, lógicamente tendríamos que responder a dos preguntas:

1. ¿Qué criterios debemos utilizar para el control metabólico?
2. ¿Cómo alcanzarlo?

Contestando la primera pregunta, numerosos han sido los parámetros utilizados para evaluar el control metabólico: glicemia, glucosuria, hemoglobina glicosilada, proteínas plasmáticas glicosiladas, la media de la amplitud de las excursiones glicémicas, la media de los índices de las excursiones alimentarias, el valor-M de *Schlichtkrull* o índice cuantitativo de la desviación de la glicemia, etcétera.

Somos de la opinión que debemos utilizar dentro de las posibilidades el valor de

la hemoglobina glicosilada o Hb Alc, como método de control metabólico a largo plazo (3 meses). Esta es un componente menor de la hemoglobina que posee una molécula de carbohidrato en la valina n-terminal de la cadena beta. La reacción no es enzimática y su proporción se determina inicialmente por la concentración de glucosa a la que está expuesto el eritrocito a través de sus 120 días de vida.

La glucosuria en la diabetes mellitus como método de control metabólico, en ocasiones, no es útil, la magnitud de la glucosuria depende de la calidad del filtrado glomerular y debemos recordar que el umbral renal puede alterarse por diversas causas y principalmente en el diabético.

Debemos tratar de alcanzar el autocontrol de la glucosa sanguínea, ya que, el control de la glicemia es la piedra angular de cualquier programa intensivo para el manejo de la diabetes mellitus insulino dependiente. Consideramos que ésta es la respuesta de la segunda pregunta. Hay que tratar de llegar al autocontrol de la glucosa sanguínea, a través del monitoreo glicémico para obtener glicemias 4 ó más veces durante las 24 h.

En los últimos años se ha aceptado a nivel internacional³ como buen control metabólico: glicemia en ayunas 4,4-6,1 mmol/l, la postprandial 5,5-8,0 mmol/l y Hb Alc < 8,0 % por el contrario, se define como mal control metabólico: glicemia en ayunas > 7,8 mmol/l, posprandial > 10 mmol/l y Hb Alc > 9,5 %.

TRATAMIENTO

Desde la época de *Joslin y Katch* se acepta que el tratamiento integral del diabético se basa en cuatro pilares fundamentales: educación, dieta, insulina, hipoglicemiantes orales y ejercicios. La impor-

tancia de estos aspectos es que todos se relacionan entre sí, ninguno es eficaz cuando actúa particularmente.

EDUCACIÓN

Aunque clásicamente comienza desde el inicio clínico de la enfermedad diabética, en la actualidad con la posibilidad de detectar y actuar sobre los grupos de riesgo, somos de la opinión que ya en esta etapa debemos educar.

Al debut clínico, debemos ofrecer la educación sobre los aspectos generales de la enfermedad, e insistir y mantener la educación en los aspectos clínicos del tratamiento.

Se ha señalado⁴ que el éxito de un programa de educación diabetológica debe tener en cuenta 3 aspectos fundamentales:

1. ¿A quién va dirigida la enseñanza y qué objetivos pretende alcanzar?
2. ¿Quién lo va a enseñar?
3. ¿Qué vamos a enseñar y cómo lo vamos a enseñar?

Es necesario tener el equipo multidisciplinario que trabaje con estos pacientes en este sentido. La educación debe ser gradual durante la hospitalización y con posterioridad en consultas externas, apoyados en instituciones como son Centro de Atención al Diabético y los campamentos vacacionales de niños diabéticos. La educación debe ser dinámica, orientada al grupo, ya sean niños, adolescentes o adultos.

Se ha señalado³ que la orientación principal de la educación en el diabético tipo I es alcanzar un manejo efectivo de la diabetes con máxima calidad de vida. Es necesario cada 1 ó 2 años evaluar la educación diabetológica recibida.

DIETA

La dieta es uno de los pilares fundamentales en el tratamiento integral. Numerosos esquemas se utilizan, desde dieta de ayuno, la rica en grasa y hasta la dieta libre.

En relación con el paciente que padece diabetes tipo I se señalan aspectos dietéticos a valorar como son: momento, calidad y tipo de alimentos, total energético ofrecido de acuerdo con la actividad realizada, valorar tipo de insulina, dosis y esquemas utilizados, así como la distribución de los nutrientes.

Las características de la dieta deben ser: carbohidratos 55-60 %, proteínas 20 % grasas 25 % y grasas saturadas < 10 %. Se recomienda la ingestión de fibra dietética porque se considera que la fibra determina una menor absorción de la glucosa, en comparación con los azúcares refinados.

INSULINOTERAPIA

Hasta la actualidad el avance terapéutico más importante en la diabetes mellitus ha sido el descubrimiento de la insulina y su posterior extracción y disponibilidad comercial, el pronóstico de la enfermedad se transformó rápidamente.⁴

Hoy día debido al desarrollo tecnológico obtenido, se cuenta con numerosos preparados insulínicos como por ejemplo al que por procesos de extracción cromatográfica de la fracción A y B, dio como resultado una insulina con la fracción c purificada. También denominada *single component* o insulinas monocomponentes; por concepto las insulinas purificadas tiene que tener en nivel de proinsulina menor de 10 ppm.

Otro aspecto a considerar fue el origen de la insulina, la cual ha sido extraída de

una gran variedad de especies incluidas ovejas, ballenas y peces. Habitualmente la utilizada como tratamiento es obtenida del páncreas del cerdo y la vaca. La insulina vacuna es más inmunogénica al diferir en 3 aminoácidos, mientras la insulina porcina varía sólo en el aminoácido terminal de la cadena beta (B-30).

Finalmente, en la década del 60 se aisló la insulina humana de los páncreas de cadáveres humanos, para más tarde utilizar técnicas de recombinación del DNA con *Echerichia coli* como huésped. Se ha producido insulina humana y esto ha posibilitado su comercialización. Otro nuevo método usado a partir de la insulina porcina, es la conversión enzimática por reemplazo de la alanina de la insulina porcina en la porción B-30 por treonina, replicando de esa forma la secuencia aminoacídica de la insulina humana.

Otro aspecto a tener en cuenta es la potencia insulínica de los preparados comerciales, los cuales van desde 5U de insulina /ml hasta 40 y 80 U/mL. Hace algunas décadas, algunos países introdujeron la insulina de 100 U/mL. En estos últimos años han aparecido a nivel internacional, preparados insulínicos con mezclas de insulina regular y NPH como con 20/80, 30/70, 50/70, los cuales no tienen un uso frecuente en Cuba.

Elemento importante a evaluar en el tratamiento insulínico del diabético es el esquema terapéutico utilizado. Así se ha utilizado la administración de 1 y 2 dosis de insulina en 24 h; la mezcla de insulina (en nuestro medio, se utiliza la insulina simple o regular asociada a insulina intermedia 2 veces al día); el aporte insulínico mediante bombas de perfusión y el esquema intensivo de dosis múltiples, etcétera.

Debemos definir bien que ni con 1 ó 2 dosis de insulina se logran períodos de normoglicemia estables y mantenidos du-

rante las 24 h, utilizando mezclas de insulina se alcanza mejor esta posibilidad.

Las denominadas bombas de infusión de insulina ya sean de asa cerrada o abierta tienen el inconveniente de poder presentar fallas técnicas, con mayor o menor administración de insulina y por lo tanto ocasionar hiperglicemia o hipoglicemia.

Se consideran 8 vías para la administración de insulina: subcutánea, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intraportal, oral, rectal y nasal. Hasta la fecha la vía subcutánea es la más útil para el manejo a largo plazo por ser la vía endovenosa la óptima para el manejo de la cetoacidosis.

La vía intraperitoneal tiene varias ventajas: rápida absorción de insulina, absorción parcial directa de la porta y una sensible reducción de la hiperinsulinemia periférica. Las desventajas son la dificultad del acceso intraperitoneal y el riesgo de peritonitis.

La vía intraportal se ha utilizado en la infusión de insulina; se le ha señalado que tiene la ventaja de evitar la hiperinsulinemia sistémica, sin embargo, la dificultad del acceso y el riesgo de trombosis venosa hepática impide su uso.

Las vías nasal, oral y rectal han sido evaluadas sin resultados satisfactorios.

Finalmente creemos que debemos insistir en la necesidad de incorporar, siempre que existan las condiciones adecuadas, a nuestros diabéticos al régimen de terapia intensiva convencional. Toda forma de este proceder requiere el monitoreo glicémico ambulatorio por el paciente que permite el necesario ajuste de la dosis de insulina.⁵

El objetivo fundamental debe ser prevenir la aparición de complicaciones macro y microvasculares a largo plazo.

Hoy día se utiliza con muy buenos resultados el régimen de NPH (neutral protamine hedergon) e insulina regular (IR)

preprandial administrada esta última en la mañana (25-40 % IR), tarde (25-40 % IR), tarde (25-30 % IR) y en la noche (15-25 % NPH). También se utilizan esquemas terapéuticos con insulina regular más insulina ultralenta.

Recientemente se ha desarrollado un nuevo análogo de la insulina conocido como "Insulina Lispro", en la cual los aminoácidos prolina y lisina normalmente localizado en posición 28 y 29 respectivamente de la cadena b de la insulina, son revertidos en su secuencia. Estos cambios logran una rápida absorción (10 a 15 min) y un mayor y más rápido "pico" de acción (alrededor del minuto 53), así como, una duración más consistente, (4 h). Debido a todos estos aspectos se ha logrado con su uso un mejor control de la glucosa postprandial y posiblemente menor frecuencia de hipoglicemias.

EJERCICIO FÍSICO

Es conocido que el ejercicio físico es otro de los pilares fundamentales en la atención del diabético, sin embargo, a nuestra opinión es el más desconocido.^{8,9}

El efecto del ejercicio físico en el paciente diabético varía con el modo de control metabólico que existe. Un aspecto importante a considerar es el intervalo entre la administración de insulina y el inicio del ejercicio. Puede existir hipoglicemia si la práctica de la actividad física se realiza en el momento "pico" de mayor acción de la insulina administrada.

Se recomienda el ejercicio físico en el diabético controlado (con normoglicemia o glicemia cercana a la normalidad). Por el contrario, en diabéticos descompensados con hiperglicemia moderada o intensa con o sin cetosis, el ejercicio es perjudicial ya que se provoca deterioro del estado

metabólico que existe con aumento de la hiperglicemia, la lipólisis y la cetogénesis. Durante el descontrol metabólico hay una descarga anormal de catecolaminas, glucagón, cortisol y hormona de crecimiento.

El ejercicio físico en el diabético debe ser realizado a través de la práctica sistemática de la actividad física con una duración de 45 a 60 min, o al menos 3 veces a la semana. Se recomiendan ejercicios aeróbicos y que no peligre la vida del paciente.

Si el diabético presenta alguna complicación, el ejercicio físico debe seleccionarse con mucho cuidado y en ocasiones puede ser contraindicado.

Opinamos que el ejercicio físico ofrece más beneficios que perjuicios.

GRUPOS DE RIESGO

Recientemente se han señalado^{10,11} algunas categorías de individuos que tienen alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo I:

- 1) Familiares Ier grado de diabético tipo I,
- 2) Sujetos con poliendocrinopatías autoinmunes,
- 3) Mujeres con diabetes gestacional ICA+,
- 4) Individuos jóvenes con hiperglicemia transitoria sin historia familiar de diabetes tipo I.

Consideramos que dentro de la estrategia terapéutica del diabético insulino dependiente está la posible prevención de esta enfermedad, por lo que, en la actualidad las investigaciones están dirigidas no sólo a estudiar la enfermedad, sino a evaluar estos grupos de riesgo con la finalidad de intervenir en la evaluación natural de la enfermedad.

En la actualidad se han utilizado diferentes posibilidades para intervenir en la

prevención de la enfermedad; así, se ha utilizado la insulina, azatioprina, prednisona, ciclosporina, nicotinamida, etcétera.

La insulina administrada previo al inicio clínico de la enfermedad en animales de experimentación retarda la aparición y progresión de la insulinitis, al reducir la expresión antigénica asociada con la secreción endógena de insulina, ya que, activaría la secreción de las células beta.

De igual manera se ha demostrado que la nicotinamida en animales de experimen-

tación facilita la regeneración de las células beta lo que causaría un aumento en la síntesis de insulina. No obstante, todavía hoy están en evaluación estas investigaciones.

Después de este análisis consideramos que la estrategia terapéutica actual del diabético insulino dependiente, es más profunda y compleja que hace unas décadas, lo que obliga al personal especializado que atiende a estos pacientes a incorporar estos criterios en la práctica médica diaria.

SUMMARY: The present therapeutic strategy for the insulin-dependent diabetic is analyzed. It is stressed the need of attaining normoglycaemia as a criterion of metabolic control expressed in normal values of glycosylated hemoglobin or Hb A1c quarterly. Emphasis should be made on the education received by the diabetic patients in connection with the disease, reinforcing it at every office visit, and reevaluating it periodically. Being on a diet is very important, too. We should use highly purified insulin with insulin schemes based mainly on mixtures of insulins or regimes of multiple doses of insulin. It is necessary that the patient attains the glycaemic control. We should try to locate and study the possible risk groups that may develop this disease.

Subject headings: **DIABETES MELLITUS, INSULIN-DEPENDENT/therapy.**

Referencias bibliográficas

1. Unger R, Foster D. Williams text book of endocrinology. W.B. Saunders, 1992:1255-1334.
2. Nathab D, Siebert C, Genoth S. DCCT: desing, outcomes and implications, IDF-Bull 1994;39:15-0.
3. Consensus Guidelines for The management of insulin-dependent. Medicom Europe, 1993:6-39.
4. García R, Suárez R. La educación al paciente diabético en el nivel primario de salud. Rev Cubana Med Gen Integr 1989;5(1): 69-74.
5. Faget U, Díaz O, Mateo de Acosta O. La atención y prevención de las complicaciones de la diabetes en el nivel primario. Rev Cubana Med Gen Integr 1986; 2(4):23-33.
6. Galloway J. Chemistry and clinical use of insulin. En: Galloway J, Potvin J, Shermen C. Diabetes Mellitus. 9 ed. Indiana polis: Lilly, 1988:105-38.
7. Brouhard B, Schreiner B. Monitoring results of management. En: Travis G, Brouhard B. Diabetes Mellitus in children and adolescents, WB Saunders, 1987:38-49.
8. Carvajal F. Diabetes Mellitus y ejercicio físico. La Habana: Editorial Pueblo y Educación, 1989:27-66.
9. Diabetes Mellitus y actividad física. En: Amaro S. Hormona y actividad física. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1991:163-73.
10. Andreani D, Di Mario U, Pozzilli P. Prediction, prevention, and early intervention in insulin-dependent diabetes. Diabetes Metabol Rev 1991;7(1):61-77.
11. Skyler J. Can type I diabetes be prevented?. Int Diabetes Monit 1992;4(6):1-5.

Recibido: 3 de octubre de 1996. Aprobado: 17 de junio de 1998.

Francisco Carvajal Martínez. Profesor Auxiliar de Endocrinología. Dr. en Ciencias Médicas. Departamento de Endocrinología Pediátrica. Instituto Nacional de Endocrinología.