

HIPERGLICEMIA E HIPERINSULINEMIA

**Factores importantes en la patogénesis de
la Angiopatía Diabética.**

La Resistencia a la insulina es la disminución de la respuesta de los tejidos blanco, sobre todo hígado y músculo, a los efectos biológicos de la insulina. En individuos predispuestos genéticamente, este defecto está presente desde una edad muy temprana, cuando todavía no hay ningún signo clínico de enfermedad C. V. ni de Diabetes tipo 2. El organismo compensa la resistencia a la insulina mediante la secreción crónica de grandes cantidades de insulina. Esta adaptación, si bien es útil para prevenir la hiperglucemia, induce hiperinsulinemia crónica.

Cuando la insulina se une a un receptor en los tejidos diana, estimula la función de la subunidad β del receptor de insulina. Esto desencadena una serie de efectos metabólicos a través de la fosforilación del sustrato 1 y 2 del receptor de insulina (*insulin receptor substrate*, IRS-1 e IRS-2) y activación de la fosfatidilinositol 3-kinasa o PI 3- Kinasa (PI 3-kinase). El objetivo primario de esta vía es favorecer el ingreso de glucosa en la célula, a través de la traslocación de transportadores de glucosa. La activación del receptor de insulina estimula otra vía importante que involucra a Grb2/Sos y ras, y determina la activación de la Kinasa de la proteína activada por mitógeno (*mitogenactivated protein kinase*, MAPK). Esta vía participa, en su mayor parte, en el crecimiento celular.

La Diabetes tipo 2 se desarrolla a lo largo de muchos años. El paciente puede permanecer asintomático por años, durante los cuales la resistencia a la insulina, un defecto central en este tipo de diabetes, ya está presente y conduce a hiperinsulinismo y agotamiento progresivo de las células β .

Las tres alteraciones metabólicas principales que provocan hiperglucemia en la Diabetes tipo 2 son : la resistencia periférica a la insulina en el músculo y el tejido adiposo, la menor secreción pancreática de insulina y la mayor producción Hepática de glucosa.

PRESENTACIÓN

La Enfermedad Coronaria es la mayor causa de mortalidad y morbilidad en el mundo industrializado. Cada vez se hace más importante identificar y detectar tempranamente los factores de riesgo que predisponen al desarrollo y progresión de la Enfermedad Cardiovascular.

La Salud Pública mundial ha visto como en los últimos años la Diabetes se ha incrementado de forma importante. Se estima que para el año 2025 habrá cerca de 300 millones de afectados.

Es importante recalcar el papel que juega la Diabetes tipo 2 como parte del Síndrome Metabólico. El 60% de los diabéticos son Hipertensos, la mitad de los diabéticos tienen algún grado de enfermedad coronaria y son obesos en un 90%. Los pacientes diabéticos presentan mayor riesgo de mortalidad que la población general (mueren 10 a 15 años antes que la población general), además los estudios han demostrado que en los últimos años la Diabetes ha cobrado más vidas que el cáncer y el accidente Cerebro Vascular.

El estudio Framingham mostró como la mortalidad por enfermedad coronaria es mayor en pacientes Diabéticos.

Un diabético tiene igual riesgo de infarto que un paciente que ha tenido un primer episodio coronario.

Después de la ingesta de alimentos, los niveles de glucosa plasmática aumentan en los pacientes diabéticos; la alteración en la secreción temprana de insulina ocasiona la Hiperglicemia.

A nivel vascular el estrés oxidativo, una glicosilación labil y la activación de Creatin Fosfato Quinasa (PKC) producto de la hiperglicemia favorecen la formación de Ateroesclerosis; como parte del mismo síndrome metabólico vascular.

Es de anotar que la hiperglicemia va también acompañada de hiperlipidemia

Numerosos estudios han demostrado que los cambios agudos en el control de la glucosa como los picos de glicemia posprandial están relacionados con aumento de la enfermedad cardiovascular y la mortalidad en la Diabetes tipo 2 por ej. el estudio DECODE (Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) sugiere que la inestabilidad en el control de la glucosa siguiente a la ingestión de alimentos **es el predictor más poderoso de la mortalidad de los pacientes.**

Tempranamente en el desarrollo de la Diabetes tipo 2 se interrumpe la cinética de la liberación de insulina, previo al inicio de la hiperglicemia post prandial.

- ✓ Liberación de insulina disminuida durante la curva de tolerancia a la glucosa o las comidas.
- ✓ Pérdida de la fase temprana de liberación de insulina, durante la administración de glucosa i.v.
- ✓ Alteración cefálica de la liberación de insulina (anticipatoria) en la obesidad.
- ✓ El bloqueo temprano de la liberación de insulina deteriora la tolerancia a la glucosa.

En la mayoría de los países los hábitos tradicionales incluyen 3 comidas principales al día y la gran mayoría de la población pasa la mayor parte del tiempo en un estado de no ayunas. Considerando que la fase post-prandial dura 3-4 horas después de cada comida, dicha fase cubrirá la mitad del día, mientras que la otra mitad es compartida entre el estado de post-absorción y el estado en ayunas,

Debido a que cada período post-prandial le sigue a un período de postabsorción que dura hasta 6 horas, **en realidad el estado de ayunas queda relegado a las últimas horas de la noche.**

Owens et al, demostraron que efectivamente la Diabetes es la unión de dos procesos; resistencia periférica a la insulina y alteración de la secreción de insulina.

Lo primero que se pierde es la capacidad de los tejidos de captar glucosa, como respuesta se genera una hipersecreción de Insulina, que puede llevar al agotamiento. Esta resistencia a la insulina sin embargo a pesar de manifestarse de manera temprana se mantiene estable, mientras que la alteración de la secreción de Insulina es progresiva y esto se comprueba a través del deterioro de la célula Beta.

La Diabetes Mellitus Tipo 2 es una enfermedad evolutiva que se inicia inclusive 10 años antes de llegar al diagnóstico, cuando se detecta la aparición de Hiperglicemia post-prandial ya se encuentra desencadenado el proceso de deterioro de la célula Beta, buscar medidas terapéuticas que permiten **el manejo temprano de la enfermedad como parte de la prevención primaria se convierte en un objetivo deseable.**

De la misma manera que las medidas terapéuticas de cada estadio deben variar para lograr el control. Es así como buscar controlar a un paciente que se encuentre en un estadio de DM2 en fase III con un inductor de la secreción de insulina únicamente sería manejarlo subterapéuticamente, o iniciar un paciente con intolerancia a la glucosa o hiperglicemia posprandial con Insulina se convertiría en un exceso terapéutico.

La función de la célula Beta se va deteriorando a medida que avanza la Diabetes. Desde que se presenta intolerancia a la glucosa, podemos encontrar ya un grado

importante de pérdida de función de la célula Beta. El detener o controlar este proceso en un período temprano depende del diagnóstico temprano que se logre con estos pacientes.

La base fisiopatológica de la Diabetes tipo 2 se basa en defectos en la secreción de insulina (hipo e hiperinsulinemia), disminución de la respuesta tisular a la insulina (resistencia a la insulina/sensibilidad), producción anormal de glucosa hepática y alteración del metabolismo de la glucosa.

La principal acción de la insulina es inhibir la liberación de glucosa desde el hígado y estimular la recaptación tisular para remover el exceso de glucosa circulante.

La DM2 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. La secreción temprana de insulina es importante para mantener la homeostasis de la glucosa. Estudios recientes sugieren que la hiperglicemia produce stress oxidativo y glucosilación lábil de proteínas, lo que favorece el desarrollo de complicaciones.

Se conoce específicamente que la prevalencia en Colombia de Diabetes es de 7.5% según los últimos datos arrojados por las guías de la ALAD 2000, sin embargo realmente de toda la población existe un gran porcentaje que se encuentra expuesta a factores de riesgo. En la rutina del consultorio la medición de la glicemia en ayunas es el método frecuente para detectarla, pero un alto porcentaje de pacientes aún con glicemia en ayunas normales tienen alterada la Glicemia post-prandial y/o la HbA1C; son estos parámetros adicionales importantes para tener en cuenta si se quiere lograr un adecuado control. Un monitoreo temprano de estos parámetros, así como la medición rutinaria de la presión arterial

y el colesterol permitiría prevenir más acertadamente la aparición de la Enfermedad cardiovascular y sus complicaciones.

Lograr detectar de manera temprana el paciente diabético y así lograr disminuir el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares, debería ser parte de la rutina clínica, para ello la ALAD ha determinado que tipo de pacientes deberían ser sometidos a pruebas de glicemia pre y postprandiales, independiente de la presencia de manifestaciones clínicas.

Estos pacientes son los que se encuentran debajo del horizonte clínico del Iceberg de la Diabetes.

Los nuevos secretagogos tienen características tanto de eficacia como de seguridad superiores a los secretagogos tradicionales (Las sulfonilureas).

Dentro de los secretagogos insulínicos se encuentran las sulfonilureas, la repaglinida y la nateglinida, cada uno con su receptor específico dentro de la célula beta; cercano al canal de K ATP.

El mecanismo de acción de estos culmina en la exocitosis de Insulina, sin embargo la farmacocinetica y farmacodinámica de cada uno es diferente y le deja implícitos las características de tolerabilidad, seguridad y eficacia que los diferencia.

Si hacemos referencia a la seguridad y tolerabilidad respecto a las sulfonilureas, sabemos que no debe manejarse en pacientes de edad avanzada quienes son más vulnerables a la hipoglicemia, incrementándose este efecto secundario, de igual manera el aumento de peso con las SU representa hasta 3.9Kg. las interacciones medicamentosas son frecuentes con anticoagulantes, aspirina, beta- bloqueadores, inhibidores ECA, Diuréticos, entre otros. Medicamentos que usualmente utilizan

este tipo de pacientes. Sumando a ello se recomienda utilizar las SU con titulación, iniciando con 1 mg, e ir aumentando gradualmente.

Respecto a la Acarbosa, los trastornos gastrointestinales son el efecto secundario principal, alcanzando hasta un 73.2% de Flatulencia, 43.6 de diarrea y dolor abdominal y disconfort en un 25%. Todo ello facilita el abandono de la terapia por parte del paciente. Dentro de las advertencias para el uso de Acarbosa se considera importante el control de enzimas hepáticas durante los primeros 6-12 meses al igual que con las Glitazonas.

BIBLIOGRAFÍA

- ✓ Adapted from V. Dzau. Am Heart J, 1991, 121 (4): 1244-1263
- ✓ Epidemiology of Insulin Resistance and its relation to coronary Artery Disease. Steve Haffner, MD. The American Journal of Cardiology. Vol 84 July 8 1999
- ✓ Adapted from Haller H. Diab Res Clin Pract 1998; 40 : S43- S49
- ✓ DECODE Study Group. Lancet 1999; 354:617-21
- ✓ Shaw JE et al. Diabetes Care 1999;22; 920-4
- ✓ Balkau B et al. Diabetes Care 1998; 21:1236-9
- ✓ Adapted from Grodsky GM. Diabetes 1989;38:673-678
- ✓ Monnier L, Europ J. Clin Invest, 2000
- ✓ DeFronzo RA. Diabetes 1988;37:667-687.
- ✓ Holman Rury. Diabetes Res and CL Prac 40 Suppl (1998) S21-S25
- ✓ Foster Daniel. Diabetes Mellitus Cap 334 : 2341-2365
- ✓ ENEC 1993
- ✓ Guías ALAD 2000
- ✓ Novel Sulfonylurea and Non-sulfonylurea Drugs to promote the secretion of Insulin, Perfetti, R and Ahmad A. TEM Vol. 11, No 6. 2000
- ✓ Adaptado Leon Litwak de The pathophysiologic defects of type 2 Diabetes. Steven Kahn Postgraduate Med. Treating Type 2 Diabetes 2000
- ✓ Chiasson et al. Ann Intern Med. 1994; 121:928-935
- ✓ Monografía del producto
- ✓ Monografía del producto
- ✓ Estudio B355 Data on File Novartis
- ✓ Estudio B302. Data on file Novartis
- ✓ Horton et al. Diabetes care, 23 No. 11 Nov 2000: 1660-1665
- ✓ Estudio B355-351