

Insulinoterapia.

RODRÍGUEZ LAY Giovanna*

FISIOLOGIA

La Insulina es sintetizada y secretada en el páncreas por las células Beta de los islotes de Langerhans los que se identifican fácilmente por reaccionar con menor intensidad a la tinción de hematoxilina-eosina que el tejido exocrino que lo rodea.

Esta síntesis comienza con pre-pro-insulina, cuyo gen se localiza en el cromosoma 11, que por acción de proteasas es procesada a pro-insulina la cual está formada por una única cadena de aminoácidos encontrándose en forma de vesículas en el aparato de Golgi y en los gránulos secretorios de donde por acción de enzimas se convierten en Insulina y Péptido C. Existen, junto con las células Beta otros tipos celulares importantes a considerar :Las células Alfa que producen Glucagon, las células Delta producen Somatostatina y las células PP que producen polipéptido pancreático.

Su identificación se realiza mediante técnicas de inmuno-histoquímica, las células Beta son las más numerosas y se localizan principalmente en la porción central del islote mientras que las Alfa y Delta se encuentran en la periferie.

Existe una constante interacción entre las células de los islotes, así por ejemplo, el Glucagon estimula la secreción de Insulina y la Somatostatina inhibe la secreción de ambos. La inervación parasimpática del nervio vago estimula la liberación de insulina y la rama simpática adrenérgica inhibe la secreción de la insulina estimulando la de glucagon

Con respecto a su estructura molecular, la Insulina

está compuesta por dos cadenas polipeptídicas: Alfa con 21 aminoácidos y Beta con 30 aminoácidos unidas por puentes disulfuro. La insulina humana difiere de las de origen animal por la variación de algunos aminoácidos, en el caso de la porcina el cambio es en un único residuo aminoácido en posición B30 (Alanina por tirosina) y en la de origen bovina la diferencia se encuentra en tres posiciones B30 (Alanina), A8 (Alanina) y A10 (Valina).

En la actualidad la insulina que se emplea para uso terapéutico es la sintética DNA recombinante similar a la humana.

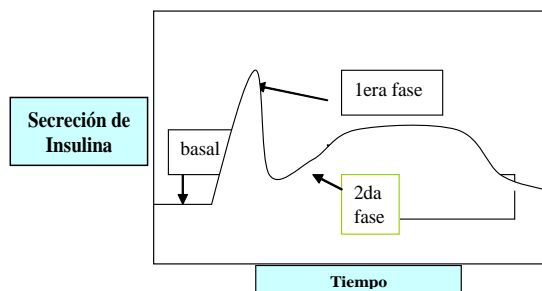
En solución diluida como se encuentra en la sangre, la insulina se presenta en forma de monómero. En solución concentrada y en cristales como los que contienen el gránulo secretorio de Insulina y los que se presentan en los viales de insulina inyectable adopta la forma un hexámero por asociación espontánea de seis monómeros con dos iones de zinc. Desde el punto de vista terapéutico este hecho explica la absorción lenta de la insulina desde el tejido celular subcutáneo ya que se necesita un tiempo determinado para que la insulina hexamérica se disperse y disocie la forma monomérica de menor tamaño.

La Insulina y el péptido C son transportados a la superficie celular, produciéndose la fusión de la membrana del gránulo con la membrana plasmática, la que, por exocitosis es liberada hacia el exterior interviniendo en el proceso, microtubulos y microfilamentos (1).

La glucosa es el mayor estímulo para la liberación de Insulina por la célula Beta, la que normalmente es

* Profesora Asociada del Departamento de Medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredia

Figura N° 1. Patrón bifásico de Secreción de Insulina al estímulo con Glucosa. Primera fase de 0 a 5 minutos (1)



secretada siguiendo un patrón bifásico caracterizado por una fase inicial aguda, seguida por una fase sostenida (Figura N°1), hecho importante a resaltar, ya que uno de aspectos a considerar en la diabetes mellitus es la pérdida temprana de este pico de liberación aguda y uno de los enfoques del tratamiento está orientado a restituirlo.

El mecanismo por el cual la glucosa estimula la liberación de la insulina requiere de la entrada inicial de glucosa en la célula a través de un transportador que está asociado a la glucocinasa que fosforila la glucosa y constituye el sensor esencial para que se libere insulina.

La Glucosa es transportada al interior de las células a través de la membrana celular por una familia de proteínas denominadas transportadores de glucosa GLUT.

- GLUT -1: Relacionada con la captación de glucosa basal independiente de insulina en muchas células.
- GLUT- 2 : Es importante junto con la glucocinasa en las células Beta para la detección de los niveles de glucosa .
- GLUT- 3: Relacionada con la captación de Glucosa independiente de insulina en las células cerebrales.
- GLUT- 4: Responsable de la captación de glucosa estimulada por Insulina que determina su acción hipoglicémica a nivel del tejido muscular y del adiposo (1).

ACCION DE LA INSULINA EN EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA

Los principales blancos de acción de la Insulina en el metabolismo de la glucosa se encuentran en :

Hígado

- Estimula la utilización de glucosa promoviendo la glucogénesis.

- Estimula el depósito de glucógeno.
- Reduce o inhibe la producción hepática de glucosa (Glucogenolisis).
- Reduce o inhibe la formación de glucosa a partir de amino ácidos (Gluconeogénesis).

Músculo Esquelético

- Mejora la disponibilidad, almacenaje y oxidación de la glucosa .
- Estimula la traslocación del transportador GLUT-4 del citoplasma a la membrana celular muscular.

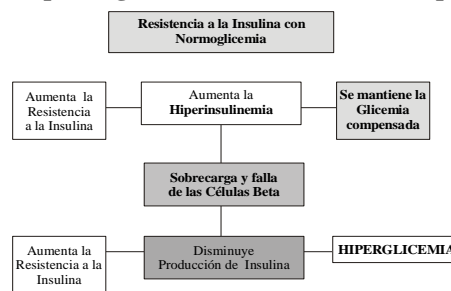
Adiposo

- Disminuye la lipólisis en el adiposo y con ello la disponibilidad de glicerol para la gluconeogénesis.

Normalmente la glicemia se mantiene dentro de límites estrechos por el balance entre la entrada de glucosa a la sangre desde el hígado y como consecuencia de la absorción intestinal después de las comidas y la captación de glucosa por los tejidos periféricos como el músculo. La insulina es secretada a un nivel basal bajo entre comidas y a un nivel estimulado más elevado durante las mismas. Así mismo, existe un perfil insulínico variable en las 24 horas del día; en las mañanas y en la primera parte de la tarde existe mayor sensibilidad insulínica, y por lo tanto menor necesidad basal de insulina, en la segunda parte de la tarde hay menor sensibilidad insulínica lo que indica mayor necesidad basal de insulina. En la primera parte de la noche la sensibilidad vuelve a aumentar, disminuyendo la necesidad basal de insulina y en la segunda parte de la noche se invierte la situación. Estos aspectos son importantes para graduar la dosis y el tipo de insulina a utilizar y son los responsables de la variabilidad de los niveles de glucosa durante las 24 horas y de la posible hiperglicemia o hipoglicemia que se pueda presentar.

El cerebro consume alrededor del 80% de la glucosa utilizada durante el reposo en ayunas, siendo su principal

Figura N° 2. Mecanismos implicados en la Fisiopatología de la Diabetes mellitus tipo 2



Cuadro N°1. Tipos de Insulinas

TIPOS	Inicio:	Acción máxima	Acción efectiva	Duración máxima
Ultra rápida LISPRO	< 0.25 horas	0.5 –1.5	3 a 4	4 a 6
Rápida Soluble Cristalina	0.5 a 1	2 a 3	3 a 6	6 a 8
Intermedia NPH	2 a 4	6 a 10	10 a 16	14 a 18
Lenta	2 a 4	6 a 12	12 a 18	16 a 20
Prolongada Ultra Lenta	6 a 10	10 a 16	18 a 20	20 a 24
Glargina	2 a 4	No tiene	24 horas	24 horas
Mixtas 70/30 70% NPH 30% Rápida	0.5 a 1	Dual	10 a 16	14 a 18
Mix 25 75%NPH 25%Lispro	2 a 4 < 0.25	6 a 10 0.5 a 1.5	10 a 16 3 a 4	14 a 16 4 a 6

combustible, por lo que este depende críticamente del mantenimiento de niveles sanguíneos de glucosa normal.

Se necesitan cantidades relativamente bajas de insulina como las producida por su secreción basal para suprimir la producción hepática de glucosa; a concentraciones más elevadas de insulina como las que suceden después de las comidas, la captación de glucosa por los tejidos periféricos es estimulada en forma mediada por GLUT-4.

Después de la unión de la insulina a su receptor, el complejo insulina-receptor forma un “endosoma “ mediante una invaginación de la membrana; los receptores son reciclados hacia la superficie celular, mientras que la insulina es degradada en los lisosomas toda la acción es respaldada por la proteína Clatrina.

Cuando existe niveles elevados de insulina como en el caso de la Diabetes mellitus tipo 2 y en la obesidad, se presenta una regulación por disminución del receptor lo que ocasiona un menor número de ellos a nivel de la superficie celular y por lo tanto una disminución en la sensibilidad a la insulina.

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO CON INSULINA

El tratamiento con Insulina es fundamental en la Diabetes mellitus tipo 1 (2) y por la historia natural de la enfermedad también es necesaria en un determinado momento de la Diabetes mellitus tipo 2 con variaciones relacionadas con la fisiopatología de cada una de las entidades.

En ambos casos considerando la importancia en el control óptimo de las glicemias pre y post prandiales (3,4).se busca:

- Normalizar la Glucosa en ayunas.
- Normalizar la Glicemia post-prandial.
- Minimizar el riesgo de Hipoglicemia.
- Reducir el riesgo y los altos costos de las complicaciones
- Mantener niveles de Hemoglobina A1c (Hemoglobina glucosilada) entre 6% a 7%.
- Glicemias en ayunas y preprandiales entre 70 y 120 mg/dl.
- Glicemias post-prandiales menores de 160 mg/dl.

DIABETES MELLITUS TIPO 1

Es fundamental considerar conjuntamente con el inicio del tratamiento los aspectos relacionados con la Educación en Diabetes que contempla los cambios en el estilo de vida, la existencia de un plan de alimentación, de un Programa de actividades físicas y un automonitoreo eficiente de la glicemia (2).

La Insulinización óptima, es el tratamiento intensificado y consiste en realizar el reemplazo insulínico imitando en forma dinámica la secreción pancreática por lo que tendremos que utilizar dosis basales y pre-prandiales, aplicando diferentes esquemas terapéuticos adaptados a las necesidades de cada individuo, todo ello relacionado con la aplicación de probablemente múltiples inyecciones (De una dosis total

de 0.7 unidades/Kg/día repartidas como Basal el 50 %– 65% y el 35% al 50% restante repartidas como dosis preprandiales antes del desayuno, almuerzo y cena).

INCONVENIENTES Y BARRERAS DE LA INSULINOTERAPIA

- Rechazo a múltiples inyecciones: Se puede optar por el uso de los “Pens” o lapiceros que transportan la Insulina en cartuchos de fácil aplicación y que permite aplicar una dosis más exacta y con menos inconvenientes durante la aplicación.
- Temor a la hipoglucemia: Mejorar el conocimiento de la farmacocinética de las insulinas utilizando una mayor proporción de insulinas de acción rápida o ultrarrápida en la dosis diaria total. Evitar Glicemias inferiores a 70 mg%. Plantear objetivos de Hemoglobina A1c menor a 7% pero mayor a 6%. Adaptar la terapia intensificada al estilo de vida . Comenzar gradualmente la instrucción de la terapia insulínica intensiva. (6,7).
- Temor al aumento de peso: Por el mismo efecto de la Insulina se propondría una mejor distribución del horario y suspender los suplementos de alimentos.
- Alteraciones temporales de la visión.
- Edema Transitorio.

AUTOMONITOREO: IMPORTANCIA

Es importante el automonitoreo de la glicemia capilar debido a que permite ajustes de la dosis y programación de esquemas individualizados.

Las glicemias Pre-prandiales (antes de los alimentos), evalúan la dosis de Insulina basal. Las glicemias post prandiales evalúan la dosis de Insulina de acción rápida o ultrarrápida, mientras que la glicemia en la madrugada (aproximadamente a las 3:00 horas) evalúan dosis basales nocturnas (6,8).

DIABETES MELLITUS TIPO 2

La fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2, plantea dos mecanismos responsables de la progresión de la enfermedad: La resistencia a la Insulina y la deficiencia progresiva de insulina.

El objetivo de la prevención y tratamiento estará orientado a corregir ambos defectos. Recientes estudios como el UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes

Study), han demostrado que el control de la glicemia es uno de los componentes esenciales del manejo de la diabetes tipo 2, así mismo el control de la hipertensión, la dislipidemia, el evitar el tabaco y el uso de aspirina son otros de los componentes cuyo control ha demostrado que reduce la morbilidad (3,6).

Es también importante considerar el aspecto de la educación en el paciente para que comprenda la historia natural de la enfermedad, que esta progresa con el tiempo y que puede llegar el momento en que necesite insulina sola o combinada con otros agentes.

Los niveles de glucosa sanguínea a menudo permanecen normales por varios años debido a que aumenta la secreción de insulina en respuesta a la resistencia a la insulina, el lento deterioro de la función de las células Beta eventualmente resulta en deficiencia de insulina.

Otro concepto importante a tener en consideración como evento precoz en la historia natural, es el de la hiperglicemia postprandial o las variaciones de la glicemia después de los alimentos como factor de riesgo para aterosclerosis.

Es claro que la dieta y el ejercicio son importantes a través de todo el tratamiento, mientras el paciente tenga la capacidad de producir insulina el uso de sulfonilureas y Repaglinidas puede ser considerado, los sensibilizadores de insulina como la metformina o las tiazolidinedionas juegan un rol importante en la etapa de resistencia a la insulina.

El UKPDS demostró que la mayoría de los pacientes presenta un deterioro progresivo del control glicémico en relación con el tiempo de evolución y en su mayoría van a necesitar insulina aislada o en combinaciones con agentes orales existiendo una relación directa entre el riesgo de complicaciones y los niveles de glicemia a lo largo del tiempo. Sin embargo, no se observa un umbral de glicemia específico a partir del cual el riesgo de complicaciones aumente sustancialmente. Si se observó una disminución de los eventos macrovasculares sin alcanzar significancia estadística.

Varios estudios, incluyendo el UKPDS, han demostrado un retardo en el inicio y progreso de complicaciones microvasculares en pacientes diabéticos tipo 2 con insulinoterapia intensificada, así como un mejor control de la Hemoglobina A1c.

INDICACIONES DE INSULINOTERAPIA

- Hiperglicemia severa.

- Pérdida de peso.
- Hiperglucemia a pesar de tratamiento oral combinado.
- Descompensación por cetoacidosis o estado hiperosmolar.
- Situaciones intercurrentes como infecciones con hiperglucemia .
- Embarazo.
- Terapia con glucocorticoides.
- Uso de marcadores como factor de predicción de una alta probabilidad de necesidad de insulina: Anticuerpos contra la Descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) .

DESARROLLANDO REGIMENES DE INSULINA EFECTIVOS

Se puede incorporar alguno de los siguientes parámetros:

- Uso de insulina al acostarse o antes de cenar (De 0.2 a 0.5 U/Kg) iniciar o ajustar la dosis en función de la glicemia en ayunas En obesos la necesidad puede ser mayor. Puede ayudar a iniciar el tratamiento con insulina (6,9).
- Uso de una dosis adecuada.Cuando se usa la insulina antes de los alimentos se debe establecer un bolo basal adecuado
- La administración de agentes orales pueden ser efectivamente usadas en combinación con insulina cuando esta es dada solo en las noches o repartida en múltiples dosis.
- Ser creativos y prácticos en desarrollar regímenes de insulina que el paciente necesita.
- Cuando se utiliza una Insulina Basal, lo ideal es que se asemeje al modelo basal de secreción de insulina endógena, que no posea efecto pico y que el mismo sea continuo por 24 horas para conseguir un nivel constante y reproducible de insulinemia basal y que suprima adecuadamente la producción hepática de glucosa.
- Para facilitar la insulino terapia es conveniente esquemas menos complejos con la opción a utilizar preparaciones Pre-mezcladas y sistemas de aplicación precisos que faciliten su administración.

ESQUEMAS POSIBILIDADES

- Insulina NPH o Lenta en una o dos aplicaciones separadamente o en combinación con agentes orales.
- Preparaciones Pre- mezcladas en una o mas aplicaciones separadas o en combinación con agentes orales.

- Análogos de insulina de acción prolongada , Glargina en combinación con agentes orales o con insulina de acción ultra-rápida LISPRO o rápida.

METAS

- Glucosa Ayunas: Ideal 110 mg% aceptable: 126 mg%
- Glucosa 2 horas post prandial: Ideal: 140 mg% aceptable: 160mg%
- Colesterol total : Menor de 200 mg/dl
- HDL: Mayor de 45 mg/dl
- LDL: Menor de 100 mg/dl
- Triglicéridos: Menor de 150mg/dl
- Presión arterial: Sistólica Menor de 135, diastólica Menor de 80mg/dl.
- IMC: Entre 20 y 25.

Correspondencia:

Rodríguez Lay Giovanna.
Departamento de Medicina, Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Av. Alfonso Ugarte s/n Breña.
Lima Perú.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Williams, G; Pickup John. Manual de Diabetes 2 da Ed. Blackwell Science- Aventis Pharma 1999;26-36.
2. Buckingham, B.; Bluck, B.; Wilson ,D. Tratamiento Intensivo de Diabetes en pacientes pediátricos . Current Diabetes Report 2002;1:11-19.
3. DCCT Research Group: The effect of Intensive Treatment of Diabetes on the development and progression of long term complications in insuline dependent Diabetes mellitus NEJM 1993;329:977-986.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood – glucose control with conventional treatment and risk of complications in patient with type 2 Diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-853.
5. Skyler J.S. Insulin treatment . Int. Therapy for Diabetes Mellitus and related disorders . 3er Ed. Lebovitz H.E. Ed Alexandria ADA 1998;186-203.
6. Bergenstal R. Optimization of Insuli Therapy in patients with type 2 Diabetes. Endocrine Practice 2000;6(1):93-7.
7. Bastyr E.J.; Huang Y. Factors associated with nocturnal hypoglycaemia among patients with type 2 Diabetes new to Insulin therapy: Experience with Insulin Lispro. Diabetes, Obesity and Metabolism 2002;39-46.
8. Forst T, Eriksson J Stotmann H. The influence of Preprandial administration of Insulin Lispro in comparison to oral treatment with glibenclamide on blood glucose control and basal Insulin secretio in early type 2 Diabetes. Diabetes 2001;50(2):A418.
9. Yki- Järvinen H, Ryysy L . Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 Diabetes mellitus: A randomized controlled trial. Ann Internal Med 1999;389-396.