

ACTUALIZACIÓN

Dr. Ignacio López Bilbao la Vieja*

Nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2

RESUMEN

La diabetes mellitus Tipo 2 constituye un problema de Salud Pública, por el aumento de su prevalencia que llega actualmente al 7% en nuestra población. Existe una relación entre la morbimortalidad cardiovascular y la hiperglucemia posprandial. Para evitar las complicaciones que presenta esta enfermedad, se debe mantener niveles de Hba1c de 7%, glicemia en ayunas por debajo de 110 mg/dL, y los posprandiales en 180 mg /dL dos horas después de las comidas. Esto se logra con una educación del paciente, dieta, y el uso de los fármacos que en la actualidad se encuentran disponibles, entre los cuales tenemos los insulinosecretores como las sulfonilureas, la repaglinida y nateglinida que actúan controlando la glicemia posprandial; los sensibilizadores de los

receptores como son la metformina y las glitazonas; también existen los inhibidores de la alfa-glucosidasa. Asimismo, se están utilizando nuevos antidiabéticos cuya acción terapéutica está basada en el aumento de la acción de las hormonas gastrointestinales, que producen una disminución del vaciamiento gástrico, estimulación de la insulina e inhibición de la secreción de glucagon, control de la hiperglucemia posprandial y evitan el aumento del peso corporal, entre estos tenemos la pramlintida que es un análogo de la amilina y la exenamida que es un agonista de los receptores de GLP (glucagon like peptide), todos estos pueden ser usados en combinación entre si o con insulina para lograr mejores resultados.

ABSTRACT

Diabetes mellitus Type 2 is a health problem, due to the increase of its prevalence, which at the moment is 7% in our population., in order to avoid the complications that this disease presents it is necessary to maintain levels of Hba1c at 7%, fasting glicemia at levels below 110 mg/dL, and postprandial at 180 mg/dL two hours after meals, because a relation exists between cardiovascular morbimortality and postprandial hyperglycemia. This goal could be obtained by education of the patient, diet, and the use of drugs that at the present time are available among which we have the insulinoscretors like sulfonilureas, repaglinide and nateglinide that control postprandial glicemia. The sensibilization

receptors which are metformin and glitazones; also the alfa-glucosidase inhibitors , and at the present new antidiabetics are used whose therapeutic action is based on the increase of the action of the gastrointestinal hormones, that produce a diminution of the gastric emptying, insulin stimulation and glucagon inhibition, control of postprandial hyperglycemia and avoid weight gain. Among these we have the pramlintide that is an amyline analogue and exenamide that is an agonist of the GLP receptors (glucagon like peptide). All these can be used in combination with each other or with insulin obtaining better results.

* Docente de Medicina 2, Facultad de Medicina UMSA

La diabetes mellitus constituye una de las principales patologías crónicas en nuestro país, alcanzando una prevalencia de 7,2% ⁽¹⁾, siendo la predominante la del Tipo 2 que ataca a todos los grupos étnicos, edades y sectores socio económicos. Debido a las complicaciones que presenta esta enfermedad, se están tomando diferentes medidas para controlarla, entre las cuales son de importancia vital tanto la dieta como el ejercicio, y cuando éstas no son suficientes, se recurre a diferentes opciones farmacológicas.

Los objetivos generales del tratamiento de la diabetes Tipo 2 son: evitar las descompensaciones agudas, prevenir o retrasar la aparición de las complicaciones tardías de la enfermedad, disminuir la mortalidad y mantener una buena calidad de vida. En lo que se refiere a las complicaciones crónicas de la enfermedad, está claro que el buen control glucémico permite reducir la incidencia de las complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía⁽²⁾), mientras que el buen control de la glucemia per se no parece ser tan determinante para prevenir las complicaciones macrovasculares (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica)⁽³⁾ y, en este sentido, el tratamiento de la hiperglucemia debería contemplarse como parte de un abordaje integral del conjunto de factores de riesgo que presentan estos pacientes (hipertensión arterial [HTA], dislipemia, tabaquismo).⁽⁴⁻⁵⁾ La hemoglobina glucosilada (HbA1c) es el mejor índice de control de la diabetes, ya que informa sobre el grado de control glucémico de los últimos dos a tres meses y debería permanecer por debajo del 7%. Sin embargo, en los pacientes ancianos o con una esperanza de vida muy limitada no es necesario alcanzar este objetivo terapéutico puesto que puede comportar un elevado riesgo de hipoglucemias graves. En lo que concierne a los objetivos a alcanzar en el perfil lipídico y de presión arterial, hay que tener en cuenta que la cardiopatía isquémica es la principal causa de mortalidad en los pacientes diabéticos ⁽⁶⁾, y se ha demostrado que el riesgo cardiovascular de un paciente diabético es similar al de un paciente no diabético que ya presenta cardiopatía isquémica ⁽⁷⁾. Por tanto, los objetivos requeridos en la población diabética son muy estrictos y equiparables a los que se exige en los pacientes con enfermedad coronaria establecida.

Para un buen control de la diabetes mellitus Tipo 2, se necesita un cambio de estilo de vida en lo referente a la dieta, ejercicios físicos y el uso de fármacos antidiabéticos. En los últimos años han

habido grandes avances para el manejo de esta patología, recomendándose el uso combinado de estos. En la actualidad se presentan varias alternativas terapéuticas, algunas de ellas en etapas de investigación y otras en uso.

Clasificación de Antidiabéticos orales de acuerdo a su mecanismo de acción I Estimulantes de la secreción de insulina (secretagogos)

A) Sulfonilureas

A mediados de los años cincuenta se desarrollaron las primeras sulfonilureas (SU) para uso comercial (carbutamida y tolbutamida), y en los sesenta ya existían cuatro SU en el mercado (tolbutamida, acetohexamida, tolazamida y clorpropamida), que actualmente se conocen como SU de primera generación. A finales de los años sesenta se introdujeron las SU de segunda generación (glibenclamida, glipicida, gliquidona y gliclacida). En 1970 se publicaron los resultados del University Group Diabetes Program (UGDP) ⁽⁸⁾, donde se concluía que la tolbutamida era ineficaz en el tratamiento de la diabetes y que aumentaba la mortalidad cardiovascular. Este estudio tuvo una gran repercusión no sólo en EE.UU., sino también en diversos países europeos y como resultado se produjo una disminución considerable del empleo de las SU. Sin embargo, dado que los resultados del UGDP fueron objeto de numerosas críticas metodológicas ⁽⁹⁾, y ante la evidencia de su efectividad clínica, en 1979 la Sociedad Americana de Diabetes decidió poner fin a las restricciones para el uso de las SU y recientemente se ha introducido una nueva SU de larga duración, llamada de tercera generación: la glimepirida.⁽¹⁰⁾

Mecanismo de acción

Las SU estimulan la segunda fase de secreción de insulina por parte de las células beta pancreáticas, es decir, la liberación de la insulina preformada ⁽¹¹⁾. Así pues, para que las SU puedan ejercer su acción es necesaria la presencia de una masa crítica de células beta con capacidad insulinosecretora. Por tanto, las SU no serán efectivas en pacientes pancreatectomizados o con diabetes mellitus tipo 1. Las SU ejercen su acción a través de unos receptores de alta afinidad situados en las células beta pancreáticas.⁽¹²⁾ La unión a estos receptores inhibe la apertura de los canales de potasio ATP-sensibles y evita la salida de potasio de la célula, desencadenando la despolarización de la membrana celular. Como consecuencia se abren los canales

del calcio, aumenta el contenido intracelular de calcio y su unión a la calmodulina que, en definitiva, produciría la contracción de microfilamentos y la exocitosis de los gránulos de insulina

Las SU se consideran fármacos de primera elección para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 cuando no existe sobrepeso asociado, siempre que no se alcancen los objetivos terapéuticos mediante un programa individualizado de dieta y ejercicio. Las SU de segunda generación son las más utilizadas y no existe ninguna que supere claramente a las demás, por lo que quizás es más importante emplear el fármaco con el que el médico esté más familiarizado. La tolbutamida y la glimepirida se

que supongan un estrés importante ya que, en estos casos, las SU no serán capaces de cubrir las necesidades de insulina requeridas. Así, en situaciones tales como el crisis emocional, 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 SU una vez 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 y perfusión intravenosa de glucosa. Tener mucho

Cuadro N° 1
Relación de las sulfonilureas disponibles en Bolivia

Sulfonilureas	Vida Media	Presentación	Duración acción	Eliminación renal	Dosis diaria
Glibenclamida	3 a 5 horas	Tableta 3,5-5 mg	16 a 36 horas	50 %	2,5 a 15 mg
Glicacida	6 a 12 horas	Tableta 80 mg.	12 a 24 horas	70 %	40 a 240 mg.
Glipizida	1 a 5 horas	Tableta 5 mg.	12 a 24 horas	70 %	2.5 a 15 mg.
Glimepirida	10 horas	Tableta 2-4 mg	16 a 24 horas	50%	1 a 8 mg.

BOLIVEN: Guía de manejo de la DM, Vol. 1, 2005

han recomendado en los ancianos por el menor riesgo de hipoglucemias graves. Se aconseja empezar el tratamiento con pequeñas dosis para evitar la hipoglucemia (generalmente medio comprimido) y aumentar a intervalos semanales hasta que se haya obtenido un buen control metabólico o se haya alcanzado la dosis máxima recomendada. Cuando se obtiene una respuesta adecuada debería revisarse la posibilidad de reducir las dosis y, en caso de precisar dosis bajas, es probable que se consiga también un buen control sólo con dieta. Si no se obtiene un buen control glucémico con la dosis máxima de la SU utilizada, puede intentarse un tratamiento combinado con metformina o glitazonas, o bien pasar a tratamiento insulínico. (ver Cuadro N° 1)

Contraindicaciones

Están contraindicadas en pacientes alérgicos a las sulfonamidas, en los diabéticos Tipo 1 y en la diabetes pancreatopriva (p. ej., tras pancreatitis o pancreatectomía), ya que 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. No es recomendable su uso en situaciones

cuidado en pacientes ancianos y con nefropatía diabética avanzada, sobretudo cuando se usan las glibenclamidas.

La presencia de hepatopatía es una contraindicación relativa. La mayoría de las SU 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 SU, se prolonga su vida media y aumenta la acción hipoglucemiante. La hipoalbuminemia será un factor agravante ya que existirá mayor cantidad libre de SU. Si además el paciente consume alcohol, el riesgo de hipoglucemia será muy importante.

B. Otros estimulantes de la secreción de insulina son la repaglinida y la nateglinida que se caracterizan por tener una acción selectiva sobre la primera fase de la secreción de insulina, lo que significa una acción más corta pero más intensa que las SU, lo que dará una menor elevación de la glucosa posprandial y una menor acción hipoglicemiante tardía, con esto se evita el estímulo de la célula beta durante los periodos de ayuno ^(11 12), muy importante para evitar las hipoglicemias nocturnas, se utilizan en la diabetes tipo dos, para control de hiperglicemias posprandiales principalmente y para evitar el agotamiento de las células beta.⁽¹³⁾

Nateglinida

Es un derivado de fenilalanina, que tiene la propiedad de actuar sobre una subunidad del receptor de las células β pancreáticas y con ello inducir el cierre de los canales de potasio dependientes de ATP, y en consecuencia despolarizar la membrana de la célula β . Esta despolarización abre los canales de calcio dependientes del voltaje, con lo que se facilita la entrada de calcio al interior de la célula y este calcio estimula las dianas dependientes del calcio que favorecen la liberación de los gránulos de insulina. Recientemente se ha investigado el efecto insulinoscretagogo de nateglinida comprobando su eficacia en esta estrategia terapéutica, con un pico de secreción de insulina inmediato y eficaz para disminuir los picos hiperglucémicos posprandiales. La nateglinida es un nuevo regulador altamente fisiológico de la glucosa a las horas de las comidas, que actúa sobre las células β con un mecanismo de acción de inicio rápido y de corta duración que lo diferencia de todos los otros fármacos antidiabéticos orales. Esto significa que la secreción de insulina estimulada por nateglinida se produce prontamente y disminuye con rapidez, restableciendo la respuesta de insulina normal de la fase inicial pero sin afectar la fase tardía de secreción de insulina, con lo que evita la hipoglucemia y una hiperinsulinemia tardía excesiva y prolongada, también disminuye la resistencia a la insulina.^(14, 40)

Después de la administración de nateglinida a pacientes con diabetes tipo 2, los picos prandiales de glucosa en las horas de las comidas se redujeron de 108-126 mg/dl sobre las concentraciones de ayuno a 36-54 mg/dl, es decir, que el pico de glucosa recuperó la proporción y duración normal. Dos estudios recientes en voluntarios sanos y en pacientes con diabetes tipo 2, que comparan nateglinida con repaglinida han demostrado que la primera estimula la secreción de insulina produciendo un pico secretorio de aparición más temprana que la segunda, y que la duración del estímulo secretorio es menor que con repaglinida, con el consiguiente menor riesgo de inducir la aparición de hipoglucemias retardadas^(15,16)

Repaglinida

La repaglinida es un derivado del ácido carbamoilmetilbenzoico (familia de las meglitinidas) cuyo mecanismo de acción es muy parecido al de las SU, pero difiere en el punto específico de unión al receptor de las SU⁽¹⁷⁾. Su acción liberadora de insulina comienza dentro de los primeros 30 min de su administración y su efecto desaparece en

aproximadamente 4 h. Por tanto, debe tomarse unos 15-30 min 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 SU.⁽¹⁸⁾ La dosis es de 0,5-4 mg antes de cada comida y puede ajustarse según el tipo de ingesta efectuada. En general, es un fármaco bien tolerado y su eficacia clínica en monoterapia es similar al de las SU, y también se ha demostrado muy eficaz en combinación con la metformina^(19,20). 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 grave (aclaramiento de creatinina 20-40 ml/min) se recomienda reducir la posología. El tratamiento con repaglinida ofrece un beneficio adicional a los pacientes con diabetes tipo 2, mejorando los niveles de estrés oxidativo.⁽²¹⁾

II Sensibilizadores de la insulina

Metformina

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.⁽²²⁾ Sin embargo, no fue hasta 1918 cuando se redescubrió su utilidad como tratamiento hipoglucemiante⁽²³⁾. 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.⁽²⁴⁾ Sin embargo, en 1976 estos fármacos fueron retirados en EE.UU. y en algunos países europeos (Alemania, países escandinavos) por su asociación a la acidosis láctica.⁽²⁵⁾ 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 de EE.UU. y, de hecho, en la actualidad es uno de los fármacos más empleados en el tratamiento de la diabetes tipo 2 ⁽²⁶⁾

Mecanismo de acción.

Las biguanidas, no estimulan la secreción de insulina por las células beta pancreáticas. Por tanto, no pueden considerarse agentes hipoglucemiantes ya que sólo disminuyen la glucemia en los pacientes diabéticos. Su principal mecanismo de acción reside en reducir la producción hepática de glucosa al disminuir tanto la gluconeogénesis como la glucogenólisis. También aumentan 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 ⁽²⁷⁾.

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 cLDL en un 5-10%; mientras que los niveles de cHDL no varían o se elevan discretamente ⁽²⁸⁾. Otros efectos comunicados son la mejoría de diversas variables hemorreológicas (disminución de la agregabilidad plaquetaria, aumento de la deformidad eritrocitaria, descenso de la viscosidad sanguínea) y un aumento la actividad fibrinolítica. Por último, se ha demostrado que el tratamiento con metformina se acompaña de pérdida de peso, especialmente si se compara con los pacientes tratados con SU o insulina ⁽²⁸⁾.

Farmacocinética.

Las biguanidas se absorben rápidamente en el intestino delgado y sólo la fenformina se une a las proteínas plasmáticas y sufre, en parte,

metabolización hepática. La buformina y la metformina no se unen a las proteínas plasmáticas y se eliminan 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 h y a las 12 h se habrá eliminado por orina el 90%. Puede administrarse dos o tres veces al día.

Efectos indeseables y contraindicaciones.

El efecto adverso más frecuente de las biguanidas son las alteraciones gastrointestinales, que ocurren hasta en un 30% de los casos. Estos efectos incluyen anorexia, náuseas, vómitos, malestar abdominal y sabor metálico, pero sin duda el más frecuente es la diarrea. Los síntomas generalmente se manifiestan al iniciar el tratamiento y son transitorios. Se ha comunicado un trastorno en la absorción de la vitamina B12 en los pacientes tratados durante períodos prolongados; no obstante, su repercusión clínica es escasa. La acidosis láctica es el efecto adverso más temido de las biguanidas ya que es letal en el 30-50% de los casos ⁽²⁹⁾. Sin embargo, con el uso de la metformina este efecto es muy raro, y para que se produzca es necesario que exista una sobredosificación del fármaco y/o la coexistencia de una disminución en su eliminación, o bien situaciones que supongan un aumento en la producción de ácido láctico. Así, es mejor no recomendar metformina en caso de insuficiencia renal (creatinina > 1,4 mg/dl), hepatopatía avanzada, insuficiencia respiratoria y/o cardíaca graves, alcoholismo y situaciones que supongan un estrés importante (Infarto Agudo de Miocardio, traumatismos graves o procesos infecciosos de cierta importancia). También se considera prudente retirar su administración de forma transitoria en caso de inyección de un contraste radiológico por el riesgo de insuficiencia renal aguda. Aunque no existen estudios que demuestren capacidad teratógena ni que atravesase la placenta, no se recomienda su uso durante el embarazo ni en la lactancia. La edad no es un factor limitante siempre que se constate un aclaramiento de creatinina > 70 ml/min. La única biguanida recomendable para uso clínico es la metformina. Es el fármaco de primera elección en los diabéticos tipo 2 con sobrepeso, ya que en estos casos generalmente predomina la insulinoresistencia sobre el déficit de insulinosecreción. Evidentemente, sólo se indicará si no se consiguen los objetivos terapéuticos tras efectuar dieta y un programa de ejercicio adecuados. Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas (500-850 mg) en una toma, coincidiendo con las comidas e incrementarla

de forma gradual a intervalos de 2 semanas hasta conseguir los objetivos o alcanzar una dosis máxima de 2.550 mg/día (3 comprimidos/día). De esta forma se minimizan los efectos secundarios, en especial la diarrea y otros problemas digestivos, que son la principal causa de abandonos del tratamiento. Aun así, un 5% de los pacientes no la toleran.

Tiazolidinadionas o Glitazonas

En 1982 se descubrió el primer fármaco de este grupo, la ciglitazona, pero no se introdujo en el mercado por sus elevada toxicidad. A partir de mediados de los años noventa se desarrollaron derivados con un mejor perfil de seguridad: la troglitazona, la pioglitazona y la rosiglitazona⁽³⁰⁾. Sin embargo, la troglitazona se ha retirado por su hepatotoxicidad⁽³⁰⁾ y en nuestro país la pioglitazona aún no está disponible en el mercado. Por tanto, la rosiglitazona es la única tiazolidinadiona (TZD) que podemos prescribir en la actualidad y, se recomienda en terapia combinada.

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 conducirán 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 preadipocitos 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⁽³¹⁾.

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 insulinopenia, 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 dosis recomendada de pioglitazona es 30 mg/día, mientras que la de rosiglitazona es sólo de 4-8

mg/día, ya que presenta mayor afinidad por los receptores PPAR- γ ⁽³²⁾. Como hemos mencionado, de momento la rosiglitazona es la única TZD que puede prescribirse en nuestro país. Su máxima concentración se alcanza a la hora de su ingesta, la vida media plasmática es de 3,7 h y se metaboliza en el hígado. Sin embargo, hay que tener en cuenta que, dado que su mecanismo de acción es a través de la activación de la transcripción génica, sus efectos metabólicos no se alcanzan en su plenitud hasta transcurridas 3-6 semanas después de iniciar el tratamiento. Su farmacocinética prácticamente no se altera con la insuficiencia renal ni con la edad. Puede administrarse en una o dos tomas diarias sin tener importancia si se administra antes o después de las comidas.

Su acción hipoglucemiante es dependiente de la dosis y, en teoría, pueden utilizarse en monoterapia o combinados con secretagogos, metformina o insulina. La eficacia de las TZD es superior cuando se usan en combinación con SU o metformina que cuando se emplean en monoterapia. Recordemos que las TZD, la metformina y las SU actúan a través de mecanismos diferentes. Así, las TZD estimulan la captación de glucosa por los tejidos insulinosensibles, mientras que el principal mecanismo de acción de la metformina radica en la inhibición de la producción hepática de glucosa, y el de las SU se fundamenta en el aumento de los niveles de insulina endógena. Por tanto, es lógico que tanto la combinación de TZD con metformina como con SU se haya demostrado muy eficaz⁽³³⁾. También se ha empleado en asociación con insulinoterapia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que requerían altas dosis de insulina, consiguiendo mejorar el control metabólico y reducir de forma apreciable las necesidades de insulina.

Además de reducir de forma significativa la glucemia basal, la glucemia posprandial, la insulinemia y la HbA1c, modifican el perfil lipídico. Así, reducen el valor medio de los ácidos grasos libres y los triglicéridos en un 15-20% y producen un ligero ascenso (5-15%) tanto del cLDL como del cHDL. También se sabe que las TZD pueden ejercer acciones potencialmente beneficiosas sobre el desarrollo o progresión de la arteriosclerosis⁽³⁴⁾.

Efectos secundarios y contraindicaciones. El efecto tóxico más grave de las TZD ha sido la hepatotoxicidad, 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, sería 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. Se ha demostrado que la troglitazona produce retención hídrica, que se traduce en hemodilución y edema debido a un efecto vasodilatador, y además también se han comunicado alteraciones en la estructura y función cardíaca; sin embargo, estos efectos no se han observado con la rosiglitazona. En cualquier caso, es mejor evitar su administración ante un paciente con anemia y/o cardiopatía establecida. De momento, los estudios efectuados en humanos no han incluido a mujeres gestantes o en período de lactancia, ni a pacientes menores de 18 años; por tanto, aún no pueden utilizarse en estos casos. 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. Por último, 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 ⁽³⁵⁾.

Inhibidores de las alfa-glucosidasas (acarbose, miglitol, voglibosa).

Forman parte de este grupo tres fármacos, la acarbose (pseudotetrasacárido de origen microbiano), el miglitol (derivado de la deoxynojirmycina) y la voglibosa (derivado de la valiolumina), de los cuales sólo los dos primeros se usan actualmente en la práctica clínica. Se ha comprobado también como la administración de acarbose se sigue de un aumento en la liberación intestinal de (glucagon like peptide) GLP-1 y de una disminución de la secreción de (gastric inhibitory polypeptide) GIP, también se ha evidenciado que el GLP-1 estimula la liberación de insulina y disminuye la secreción pancreática de glucagón, al tiempo que produce un retardo del vaciamiento gástrico. La acción fundamental de estos compuestos radica en una disminución de la absorción de glucosa como consecuencia de una alteración en la digestión

intestinal de los carbohidratos. Actúan inhibiendo competitivamente la unión de las alfa-glucosidasas intestinales a los diferentes oligosacáridos y disacáridos, a nivel de la mucosa yeyuno-ileal. La acarbose ejerce su acción inhibitoria sobre glucoamilasa, dextrinasa, maltasa, isomaltasa y sacarasa, siendo más escasa sobre la lactasa. El miglitol no ejerce acción alguna sobre la lactasa ni sobre la amilasa pancreática. Los carbohidratos no digeridos se eliminan a lo largo del tubo digestivo, sufriendo en intestino grueso la correspondiente transformación en ácidos grasos de cadena corta, metano y CO₂. Su acción consiste en disminuir la hiperglucemia posprandial. Su efectividad a la hora de reducir la HbA1c es menor que la que se consigue con los anteriores fármacos comentados, y estarían especialmente indicados en aquellos pacientes con glucemias basales aceptables pero con hiperglucemia posprandial ⁽³⁶⁾. Los IAG no deben emplearse en circunstancias tales como: pacientes con patología gastrointestinal previa (enfermedades inflamatorias intestinales, úlceras colónicas, obstrucciones parciales intestinales y gastroparesia), embarazo y lactancia, niveles de creatinina sérica > 2 mg./dl. (en especial miglitol) o presencia de cirrosis hepática. El uso clínico de los IAG se sigue de un descenso predominante de la glucemia posprandial (50 mg./dl.) y en menor medida de la glucemia basal (15-30 mg./dl.), como posible consecuencia indirecta de una disminución de la "glucotoxicidad" al corregirse la primera. La HbA1c suele descender en unos valores medios de 0,5 a 1 por ciento. Se ha descrito un decremento de los valores insulinémicos y de la tasa de triglicéridos plasmáticos, no encontrándose por otra parte cambios en el peso corporal. La acarbose y el miglitol comenzarán a administrarse en tres dosis diarias de 25 mg., al comienzo de las principales comidas, para luego ir incrementándose progresivamente hasta tres dosis de 100 mg. Dentro de los efectos secundarios de los IAG está la presencia de flatulencia, meteorismo, molestias abdominales y diarreas, que pueden presentarse inicialmente hasta en un 20 por ciento de pacientes. Estas molestias son menores con el empleo inicial de dosis bajas de fármaco y suelen disminuir espontáneamente a lo largo del tratamiento, por redistribución con el tiempo de los enzimas digestivos a lo largo del intestino. No se ha confirmado malabsorción de carbohidratos a largo plazo. Con el uso de dosis elevadas de acarbose se han descrito elevaciones transitorias de transaminasas que no impiden la continuación del tratamiento.

Nuevas opciones terapéuticas

En la actualidad se están utilizando nuevos antidiabéticos cuya acción terapéutica está basada en el aumento de la acción de las hormonas gastrointestinales, que producen una disminución del vaciamiento gástrico, estimulación de la insulina e inhibición de la secreción de glucagon, control de la hiperglicemia posprandial y evitan el aumento del peso corporal ⁽³⁷⁾. Entre estas tenemos:

Pramlintida que es un análogo sintético de la amilina (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) es el primer producto de una nueva clase de amilinomiméticos⁽³⁸⁾. Su uso fue aprobado en USA y Europa en marzo del 2005, en forma de una inyección subcutánea para tratar en forma adjunta en aquellos pacientes diabéticos de tipo 1 o 2 que han fallado en alcanzar un control glicémico óptimo a pesar del uso de la insulina. Su mecanismo de acción es de retardar el vaciamiento gástrico, disminuir los niveles de glucagon, aumento de la saciedad, disminución de la glicemia posprandial, efecto anorexígeno en diabéticos y obesos, disminuye la Hb glicosilada A1c, fructosamina, y colesterol, además tiene un efecto inhibitorio de la resorción ósea.⁽³⁹⁾ Este fármaco es eliminado predominantemente por el riñón tiene una vida media de 30 a 50 minutos. Dosis 120 ug bid por vía subcutánea, antes de las comidas como un adjunto de la terapia con insulina ⁽³⁹⁾. Como efectos colaterales puede haber el riesgo de aumento de la hipoglicemia inducida por la insulina, náusea, anorexia, fatiga, y vómitos.

Análogos del GLP1

En los años 90 un grupo de investigadores descubrió que la saliva exedin-4 del Gila (lagarto nativo de Norteamérica y habitante en desiertos de México y el sudoeste de Estados Unidos) actúa de manera muy similar a la hormona digestiva humana llamada péptido-1, semejante al Glucagón (GLP-1), pero con la ventaja de permanecer mucho más tiempo en el cuerpo. Gila se alimenta dos o tres veces al año y el almacenamiento de esa ingesta le permite mantener los niveles de energía durante largos periodos de tiempo⁽⁴⁰⁾. Cuando este reptil come, una glándula salival modificada libera en su boca una hormona llamada exedin-4, que fluye al tracto digestivo y a su torrente sanguíneo. Así nació esta investigación, pues en base al descubrimiento de las acciones del exedin-4, semejantes al GLP-1, las compañías farmacéuticas Lilly y Amylin han trabajado codo con codo para desarrollar una

versión sintética de exedin-4. La clave reside en que esta hormona permite al organismo segregar insulina sólo en respuesta a los elevados niveles de glucosa. Además, y no como la GLP-1, tiene una duración mayor en la circulación porque se metaboliza rápidamente y aumenta los efectos regulatorios de la glucosa ⁽⁴¹⁾.

Exenamida (Exenidina) es un agonista de los receptores GLP-1 (glucagon like peptide), se ha aprobado su utilización en pacientes con DM tipo 2, que no pueden tener un control glicémico con sulfonilureas o metformina. Este agonista tiene varias acciones similares con la pramlintida, a pesar que se unen a diferentes receptores, entre los cuales tenemos disminución del vaciamiento gástrico, disminución del glucagon y tiene efecto anorexígeno, potencia la secreción de insulina. La dosis que se recomienda 5 ug, vía subcutánea dos veces al día por un mes luego se puede aumentar a 10 ug. Efectos secundarios pueden ser de náuseas y vómitos al inicio del tratamiento, también se puede utilizar con antidiabéticos orales (sulfonilureas, metformina). ⁽⁴²⁾

Mecanismo de Acción. Estimulan la producción de insulina, disminuyen la producción de glucagón, disminuyen el vaciamiento gástrico, disminuyen la ingesta y disminuyen el peso mejorando la resistencia a la insulina. Eficacia en la reducción de la glucemia basal inferior a 100 mg/dl, de la glucemia posprandial inferior a 100 mg/dl y de la HbA1c inferior al 1%. Pérdida del peso corporal en un 5%, no producen hipoglucemias. Con relativa frecuencia aparecen náuseas que obligan a retirar el medicamento en menos del 10% de los pacientes. Se han demostrado ser eficaces en asociación con antidiabéticos orales ⁽⁴³⁾.

Otros agonistas del GLP-1 son: Liraglutida que se puede administrar en una sola dosis de 0,75 mg, este produce una disminución de la glicemia basal y posprandial, además de disminuir la secreción de glucagon y el Vildagliptin que es un inhibidor de DPP-IV (dipeptidil peptidasa IV) se administra por vía oral en dosis de 50 a 100 mg, junto con metformina, produce una disminución de la glicemia basal y en ayunas y una disminución leve de la glicemia posprandial, el principal mecanismo de acción es un incremento de la función de las células beta, estos presentan menos efectos colaterales gastrointestinales como ser náuseas y vómitos que la exenamida ⁽⁴⁴⁾.

REFERENCIAS

1. Barceló A, Daroca MC, Rivera R, Duarte E, Zapata A. Diabetes in Bolivia (in the process of being published in the Pan American Journal of Public Health).2.
2. Laakso M, Lehto S. Epidemiology of risk factors for cardiovascular disease in diabetes and impaired glucose tolerance. *Atherosclerosis* 1998;137(Suppl):65-73.
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes and development and progression of long term complications. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus (Position statement). *Diabetes Care* 2000;23(Suppl 1):32-42.5.
5. Goday Arnó A, Franch Nadal J, Mata Cases M. Criterios y pautas de terapia combinada en la diabetes tipo II. Documento de consenso. *Av Diabetol* 2001;17:17-40.
6. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001;345:790-7
7. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55:845-860
8. University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes mellitus: II. Mortality results. *Diabetes* 1970;19(Suppl 2):785-830.
9. Seltzer H. A summary of criticisms of the findings and conclusions of the University Group Diabetes Program (UGDP). *Diabetes* 1972;21:976-9.
10. Draeger KE, Wernicke-Panten K, Lomp H-J, Schüler E, Robkamp R. Long term treatment of type 2 diabetic patients with the new oral antidiabetic agent glimepiride (Amaryl): a double-blind comparison with glibenclamide. *Horm Metab Res* 1996; 28:419-25.
11. Malaisse WJ, Lebrun P. Mechanisms of sulfonylurea-induced insulin release. *Diabetes Care* 1990;13(Suppl 3):9-17.
12. Aguilar-Bryan L, Nichols CG, Wechles SW, Clement JL IV, Boyd AE III, González G, et al. Cloning of the B cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion. *Science* 1995;268:423-6
13. Anne Dornhorst Insulintropic meglitinide analoges *The Lancet* Volume 358, Issue 9294, 17 November 2001, Pages 1709-1716
14. *Diabetologia* (2003) 46[Suppl1]:M37-M43
15. Moses R. A review of clinical experience with the prandial glucose regulator, repaglinide in the treatment of type 2 diabetes. *Exp Opin Pharmacother* 2001; 1455-67.
16. Scandinavian Repaglinide Group, S. Mabsbad, B. Kilhovd, I. Lagert, P. Mustajoki and A. Dejgaard , Comparison between repaglinide and glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 1-year multicentre study. *Diabet Med* 18 (2001), pp. 395-401.
17. Lebovitz H. Insulin secretagogues: old and new. *Diabetes Reviews* 1999;7:139-53.
18. Damsbo P, Marbury TC, Clauson P, Windfeld K. A double-blind randomized comparison of meal-related glycemic control by repaglinide and glyburide in well-controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:789-94.
19. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, Colagiuri S, Kidson W, Carter J, et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:119-24.
20. Massi-Benedetti M, Damsbo P. Pharmacology and clinical experience with repaglinide. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9: 885-98
21. Schumacher S, Abasi I, Weise D, Hatorp V, Sattler K, Sieber J, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of repaglinide in patients with type 2 diabetes and renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:147-52.
22. Bailey CJ, Day C. Traditional plants medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care* 1989;12:553-64.
23. Watanabe K. Studies in the metabolic changes induced by administration of guanidine bases. Influence of injected guanidine hydrochloride upon sugar content. *J Biol Chem* 1918;33:253-65.
24. Schafer G. Biguanides. A review of history, pharmacodynamics and therapy. *Diabetes Metab* 1983;9:148-6
25. Luft D, Schulling R, Eggstein M. Lactic acidosis in biguanide-treated diabetics: a review of 330 cases. *Diabetología* 1978;14: 75-87.
26. Cusi K, De Fronzo RA. Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabetes Rev* 1998;6:89-131.
27. Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Meta analysis. *Diabetes Care* 1999;22:23
28. Campbell I, Howlett H. Worldwide experience of metformin as an effective glucose-lowering agent: a meta-analysis. *Diabetes Metab Rev* 1995; 11:S57-S62.
29. Misbin R. Phenformin-associated lactic acidosis: pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med* 1977;87:591-5

30. Lebovitz HE. Thiazolidinediones. En: Lebovitz HE, editor. Therapy for diabetes mellitus and related disorders. 3rd ed. Alexandria: American Diabetes Association. Clinical Education Series, 1998; p. 181-5
31. Vamecq J, Latruffe N. Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors. *Lancet* 1999;354:141-8
32. Jalfour JB, Plosker GL. Rosiglitazone. *Drugs* 1999;57:921-32.
33. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:1695-702
34. Pineda Torra I, Gervois P, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha in metabolic disease, inflammation, atherosclerosis and aging. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:151-9.
35. Beebe KL, Patel J. Rosiglitazone is effective and well tolerated in patients > 65 years with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48(Suppl 1):111.
36. De Fronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999;131:281-303.
37. Scheen AJ. Clinical efficacy of acarbose in diabetes mellitus: a critical review of controlled trials. *Diabetes Metab* 1998;24:311-20
38. Riddle M, Drucker. Emerging therapies mimicking the effects of amylin and glucagons like peptide 1. *Diabetes Care*, Vol 29, number 2. Feb 2006
39. Dacquin R, Ravney R. et al: Amylin inhibits bone resorption. *J Cell Biol*, 2004, 164:509-514
40. Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS, Gaines E, Heintz S, Bicsak TA, et al. Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3082-9.
41. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care*. 2005; 28:1083-91.
42. Orville G et al. Synthetic Exendin-4 (Exenatide) Significantly Reduces Postprandial and Fasting Plasma Glucose in Subjects with Type 2 Diabetes *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Jul 2003; 88: 3082 - 3089.
43. Holst, Therapy of type 2 diabetes mellitus based on the actions of glucagon-like peptide-1, *Diabetes Metab Res Rev* 18 (2002), pp. 430-441.
44. European Association for the Study of Diabetes 41st Annual Meeting New and Emerging Therapies 2005. Medscape.