

Revista del  
**Hospital General “Dr. Manuel Gea González”**

Volumen **5**  
Volume

Número **1-2**  
Number

Enero-Junio **2002**  
January-June

*Artículo:*

**Tratamiento farmacológico para la  
diabetes mellitus**

Derechos reservados, Copyright © 2002:  
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in  
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



**Medigraphic.com**

# Tratamiento farmacológico para la diabetes mellitus

Norma Mateos Santa Cruz,<sup>1</sup> Rogelio Zacarías Castillo<sup>2</sup>

## RESUMEN

El tratamiento de la diabetes mellitus está dirigido a aliviar los síntomas, mejorar la calidad de vida y la prevención de complicaciones agudas y crónicas. Las estrategias de tratamiento se dividen en no farmacológicas como la dieta y el ejercicio y las farmacológicas que se dividen en medicamentos orales e insulina. Los principales grupos de fármacos orales los constituyen las sulfonilureas, las biguanidas, los inhibidores de glucosidasas intestinales, las tiazolidinedionas y las meglitinidas. Cada grupo de fármacos orales tiene características propias por mecanismo de acción, indicaciones y contraindicaciones específicas así como efectos adversos, por lo que su conocimiento es indispensable para su adecuado uso. La terapia con insulina tradicionalmente utilizada en la diabetes tipo 1 ha ampliado su uso recientemente con la indicación en la diabetes tipo 2 que puede utilizarse sola o combinada con medicamentos orales, con lo que pueden lograrse mejores metas de control y conseguir los objetivos deseados.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus, hipoglucemiantes orales, insulina.

La diabetes mellitus es un grupo de alteraciones metabólicas caracterizadas por hiperglicemia como resultado de defectos en la secreción, acción de la insulina o ambas. La hiperglicemia crónica de la diabetes está asociada con alteraciones a largo plazo, disfunción e insuficiencia de varios órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos. La glucosilación de proteínas tisulares y otras macromoléculas,

## ABSTRACT

*The treatment of diabetes mellitus is aimed at relieving symptoms, improving quality of life and preventing acute and chronic complications. Therapeutic strategies are divided in non-pharmacologic like diet and exercise and pharmacologic, which include oral drugs and insulin. The main groups of oral drugs are represented by sulfonylureas, biguanides, inhibitors of intestinal alpha-glucosidases, thiazolidinediones and meglitinides. Each of these groups has special characteristics due to their action mechanism or pharmacodynamics, specific indications or contraindications, as well as adverse effects; therefore their knowledge is indispensable for their adequate use. Insulin, traditionally used for the treatment of type 1 diabetes has recently expanded its use to type 2 diabetes, where it can be employed alone or combined with oral medication to obtain better goals of control.*

**Key words:** Diabetes mellitus, hypoglycemic agents, insulin.

así como el exceso en la producción de polioles derivados de la glucosa, están entre los mecanismos para producir daño tisular como resultado de la hiperglicemia crónica.<sup>1</sup>

La clasificación establecida por el comité de expertos y dada a conocer en 1997, es la que prevalece, y a continuación se menciona.

- I. Diabetes tipo 1 (destrucción de la célula beta que lleva a deficiencia absoluta de insulina).
  - A. Mediada inmunológicamente
  - B. Idiopática
- II. Diabetes tipo 2 (predominantemente resistencia a la insulina con deficiencia de insulina relativa).
- III. Otros tipos específicos
  - A. Defectos genéticos en la función de la célula beta
  - B. Defectos genéticos en la acción de la insulina
  - C. Enfermedades del páncreas exocrino
  - D. Endocrinopatías
  - E. Inducida por medicamentos o químicos

<sup>1</sup> Endocrinóloga adscrita a la División de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Jefe de la División de Medicina Interna.

- F. Infecciones
  - G. Formas poco comunes de diabetes mediada inmunológicamente
  - H. Otros síndromes genéticos, algunas veces asociado con diabetes.
- IV. Diabetes gestacional

La diabetes tipo 1 resulta de una destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas. Los marcadores de esta destrucción incluyen: autoanticuerpos contra las células del islote, insulina, descarboxilasa del ácido glutámico, fosfatasa de tirosina IA-2 y IA-2b, generalmente presentes en el 85-90%.<sup>1-3</sup>

La diabetes tipo 2 generalmente inicia en el adulto, está caracterizada por resistencia a la insulina y/o deficiencia relativa a la misma, sin embargo, una etiología específica de este tipo de diabetes es desconocida. La mayoría de este tipo de pacientes son obesos o tienen sobrepeso. La secreción de insulina es defectuosa en este tipo de pacientes e insuficiente para compensar la resistencia a la insulina. Esta resistencia puede mejorar mediante reducción de peso y/o tratamiento farmacológico.<sup>1,30</sup>

Se habla de intolerancia a la glucosa y glucosa alterada de ayuno, cuando hay una alteración metabólica intermedia entre la homeostasis de glucosa normal y diabetes.

Glucosa alterada de ayuno, se considera cuando hay una glucosa mayor de 110mg/dL, pero inferior a 126mg/dL. En cambio los individuos con intolerancia a la glucosa manifiestan hiperglicemia durante una curva de tolerancia a la glucosa oral (CTGO). Tanto la intolerancia a la glucosa como la glucosa alterada de ayuno, están relacionadas con el síndrome metabólico (también llamado síndrome X), el cual consiste de resistencia a la insulina, hiperinsulinemia compensadora, obesidad (abdominal o visceral), dislipidemia e hipertensión. Ambas alteraciones están consideradas como factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 (*Cuadro I*).<sup>1-6</sup>

#### **Cuadro I.** Criterios diagnósticos de la diabetes mellitus.

1. Síntomas clásicos de diabetes (poliuria, polidipsia, pérdida de peso inexplicable, más una glucosa plasmática casual mayor o igual a 200mg/dL o
2. Glucosa plasmática de ayuno mayor o igual a 126mg/dL o
3. Glucosa plasmática durante una CTGO, mayor o igual a 200mg/dL.

La dieta y el ejercicio deben ser utilizados como tratamiento inicial para muchos de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico, pero si la hiperglicemia persiste después de 2-4 semanas, debe iniciarse tratamiento a base de algún hipoglucemiante oral, y en caso de severa hiperglicemia (glucosa plasmática de ayuno  $\geq$  250mg/dL o una glucosa aleatoria mayor de 400mg/dL), puede requerir insulina al menos en forma temporal.<sup>7</sup>

Los agentes terapéuticos han sido desarrollados para actuar en cada una de las 3 alteraciones metabólicas que caracterizan a la diabetes tipo 2:

- Disminución de la función de las células beta pancreáticas
- Producción hepática de glucosa elevada
- Resistencia a la insulina

#### **OBJETIVOS TERAPÉUTICOS**

El tratamiento de la diabetes está dirigido a aliviar los síntomas, mejorar la calidad de vida y prevención de complicaciones agudas y crónicas. La asociación americana de diabetes y el grupo de vigilancia europeo para la diabetes, recomienda corregir las alteraciones en todos los pacientes diabéticos, a través de criterios bioquímicos para evaluar el control metabólico.

Las recomendaciones dietéticas en la diabetes tipo 2 incluyen un porcentaje de carbohidratos de aproximadamente el 50% de la ingesta calórica diaria, proteínas 10-20%, grasas 10-20%, menos del 10% de estas calorías deben ser grasas saturadas, y menor o igual al 10% de grasas poliinsaturadas, con menos de 300mg de colesterol, 25-35g de fibra, no más de 3 gramos de sodio/día.<sup>8</sup>

Los beneficios del ejercicio en la diabetes son, mejorar el metabolismo de carbohidratos y la sensibilidad a la insulina, modificando los factores de riesgo cardiovascular, según lo han demostrado estudios a largo plazo. En éstos se han utilizado regímenes de ejercicio en una intensidad de 50-80% Vo2max, con una frecuencia de 3-4 veces por semana durante 30-60 minutos/sesión. Alcanzando una reducción del 10-20% de la HbA1c, más marcada en diabetes tipo 2.

Además el ejercicio regular ha mostrado ser efectivo en disminuir niveles de triglicéridos ricos en VLDL, mejorar la presión arterial principalmente en sujetos hiperinsulinémicos, reducir la grasa intraabdominal.

Los parámetros de control metabólico a perseguir son glucosa de ayuno 120mg/dL, HbA1c menor o igual a 7%;

colesterol total menor o igual a 200mg/dL, triglicéridos menor o igual a 150mg/dL, CHDL mayor a 45mg/dL en hombres, mayor de 55mg/dL en mujeres.<sup>9,10</sup>

## SULFONILUREAS

Las sulfonilureas son ácidos débiles, se unen ampliamente a proteínas (> 90%), metabolizadas en el hígado y excretadas a través del riñón o por las heces. Las sulfonilureas actúan aumentando la liberación de insulina a través de un canal de potasio ATP dependiente, y pueden disminuir la resistencia periférica a la insulina.<sup>3</sup> Los receptores de las sulfonilureas están relacionados a un canal de potasio ATP sensible, la inhibición del flujo de potasio condiciona la desporización de la membrana de la célula beta, como consecuencia, los canales de calcio voltaje dependientes en la membrana de la célula beta, pueden abrirse para permitir la entrada de iones de calcio, lo que produce a su vez activación de cinasas, como la cinasa de miosina de cadena ligera, causando exocitosis de gránulos secretores conteniendo insulina.<sup>11-14,18,27</sup>

Todas las sulfonilureas están relacionadas con ganancia de peso, los agentes de primera generación son: Tolbutamida, acetohexamida, tolazamida y cloropropamida. Se caracterizan por unirse iónicamente a proteínas en el plasma, lo cual incrementa el riesgo de interacciones medicamentosas, principalmente con alcohol, cloranfenicol, acetazolamida, inhibidores de MAO, fenotiazinas, propranolol, rifampicina, salicilatos, sulfonamidas y algunos antiinflamatorios no esteroideos.

Los agentes de segunda generación como: glibenclamida, gliclazida, glipizida, y glicemipirida. No se unen iónicamente a proteínas, y es menos probable que interaccionen con otros fármacos. Con la glicemipirida a pesar de tener larga acción, el riesgo de hipoglucemia es menor en comparación con otros fármacos (*Cuadro II*).<sup>7,12</sup>

**Cuadro II.** Propiedades farmacocinéticas de las sulfonilureas.

Droga	Vida media Horas	Efecto Horas	Dosis diaria	Dosis/día
Cloropropamida	24 - 48	24 - 72	100 - 500	1
Tolbutamida	3 - 28	6 - 10	500 - 3.000	2 - 3
Glipizida	1 - 5	14 - 16	2.5 - 20	1(-2)
Gliburide	2 - 4	20 - 24	2.5 - 20	1 - 2
Gliclazida	6 - 15	10 - 15	40 - 320	1 - 2
Glicemipirida	24	-	8	1

En promedio, las sulfonilureas reducen la glucosa plasmática de ayuno de 50-70mg/dL y disminuyen la HbA1c 0.8-1.7%. Todas las sulfonilureas están relacionadas con ganancia de peso. El efecto adverso más común por el uso de las sulfonilureas es la hipoglucemia. Algunos estudios han reportado una disminución en el nivel de colesterol total y en el nivel de triglicéridos. Sin embargo, parece que las sulfonilureas no tienen efectos directos en el metabolismo de lípidos, los efectos son secundarios a los cambios en la disminución de glucosa y nivel de insulinemia.

**Indicaciones:** Se consideran de primera elección en diabéticos tipo 2 delgados, que inician su diabetes antes de los 40 años, con menos de 5 años de evolución, en caso de haber sido tratados con insulina que hayan requerido menos de 40U/día.

La ingesta de sulfonilureas se recomienda 30 min antes de una comida. La dosis de sulfonilurea puede ser incrementada cada 4 a 8 semanas hasta que se logren los objetivos terapéuticos. La tolbutamida y la glipizida son preferibles en pacientes con insuficiencia renal leve.<sup>7,12,14</sup>

**Efectos adversos:** Las complicaciones hematológicas. Tales como trombocitopenia, agranulocitosis y anemia hemolítica han sido descritas con tolbutamida y cloropropamida. Las alteraciones gastrointestinales son poco comunes e incluyen dispepsia, náusea. La cloropropamida es la única que produce hiponatremia y retención de líquidos, condicionando una secreción inadecuada de hormona antidiurética. La hipoglice-

**Cuadro III.** Causas de falla secundaria a tratamiento con sulfonilureas.

Factores relacionados con el paciente:

- Falta de dieta
- Sedentarismo
- Estrés, enfermedad intercurrente

Factores relacionados con la enfermedad:

- Deficiencia de insulina
- Resistencia a la insulina

Factores relacionados a la terapia:

- Dosis de la droga inadecuada
- Resistencia a sulfonilureas por exposición crónica
- Absorción alterada de las sulfonilureas
- Uso simultáneo de drogas diabéticas (esteroide, etc.).

Adaptado de: Diabetes Care, 1997; 15(6).

mia prolongada representa el efecto colateral más frecuente que puede llevar a daño neurológico permanente y muerte en pacientes ancianos.

**Contraindicaciones:** Diabetes mellitus tipo 1, cirugía a algún evento de estrés agudo, insuficiencia renal crónica en etapa terminal o hepatopatía. La cloropropamida está contraindicada en sujetos con retención de azoados y ancianos.<sup>12,14</sup>

Los factores que predicen una buena respuesta a las sulfonilureas son: diabetes de reciente diagnóstico, hiperglicemia de ayuno leve a moderada (220 a 240mg/dL), una función adecuada de la célula beta reflejada por un nivel de péptido C de ayuno elevado, no historia de terapia con insulina y ausencia de autoanticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico o contra las células del islote. El porcentaje de falla secundaria se presenta del 5 al 7% por año aproximadamente (*Cuadro III*).<sup>14</sup>

Si la monoterapia con una sulfonilurea fracasa para alcanzar el nivel de glucosa deseado, un segundo agente oral debe ser añadido, o bien algunos diabetólogos recomiendan insulina nocturna antes de acostarse.<sup>18</sup>

## BIGUANIDAS

Las biguanidas son compuestos, los cuales tienen 2 moléculas de guanidina, las drogas de esta clase son: buformin, fenformin y metformin. Nos referiremos al metformin, es eliminado únicamente por riñón, tiene una vida media corta de 2-4 horas, con menos afinidad hacia las membranas biológicas, no tiene efecto sobre la fosforilación oxidativa. El metformin es el más utilizado por tener menor riesgo de asociarse a acidosis láctica, el cual es el efecto colateral más serio.

A nivel gastrointestinal reduce la absorción de glucosa, inhibe la gluconeogénesis, estimula la captación celular de glucosa, incrementa la unión de insulina-receptor. Disminuye la producción hepática de glucosa, mejora la tolerancia a la glucosa oral, así como incrementa la captación de glucosa en tejido muscular, estimulando la síntesis de glucógeno (metabolismo no oxidativo), además se ha visto que los transportadores de glucosa GLUT 1 y GLUT 4 aumentan su concentración en varios tejidos.

En relación a los niveles de lípidos, el metformin reduce el nivel sérico de colesterol LDL, triglicéridos VLDL. En diversos estudios se ha encontrado un aumento del 10% en el colesterol HDL tanto en pacientes diabéticos, como en sujetos sanos.<sup>41,44,45,46</sup>

Efectos secundarios:

Los efectos colaterales del metformin más comunes son a nivel gastrointestinal e incluyen anorexia, náusea, vómito, malestar abdominal y diarrea. Esta sintomatología usualmente es transitoria y llega a presentarse al inicio del tratamiento en 5 al 20% de todos los pacientes tratados con biguanidas. Otras manifestaciones incluyen sabor metálico, anemia macrocítica. Un efecto colateral muy raro pero serio es la acidosis láctica, siendo más frecuente que ocurra en pacientes con insuficiencia renal y/o cualquier estado de hipoperfusión tisular, y no se recomienda cuando la creatinina es mayor de 1.5mg/dL.<sup>44,46</sup>

Indicaciones:

Está indicado en pacientes obesos, ya que tiene como ventaja sobre otros fármacos para la diabetes su ausencia sobre el efecto del peso, disminuye el apetito, e induce efectos favorables en distintos factores de riesgo cardiovascular.

El metformin está disponible en tabletas de 500 y 850, se recomienda tomarse al inicio de los alimentos y aumentar la dosis paulatinamente. La dosis máxima recomendada es de 2,850mg por día.

Contraindicaciones:

El uso de metformin está contraindicado en insuficiencia renal, insuficiencia hepática, historia de acidosis láctica, embarazo, alcoholismo, sepsis, enfermedad gastrointestinal severa, insuficiencia cardíaca o cualquier condición de hipoxia tisular que incremente el metabolismo anaerobio.<sup>44,46</sup>

## INHIBIDORES ALFA-GLUCOSIDASA

Los inhibidores de alfa-glucosidasa son: acarbosa, miglitol y voglibose, los 2 primeros se encuentran disponibles en el mercado. Estos fármacos, actúan inhibiendo la absorción de carbohidratos a nivel intestinal después de una comida, disminuyendo la hiperglicemia postprandial.

Retrasan la digestión de carbohidratos, cambiando la absorción a las porciones más distales del intestino delgado y colon. Retrasan la entrada de glucosa a la circulación sistémica permitiendo ampliar el tiempo de la célula beta para aumentar la secreción de insulina en respuesta al pico de glucosa plasmática. Como monoterapia acarbosa disminuye el nivel de glucosa plasmático de ayuno de 25 a

30mg/dL y la HbA1c disminuye 0.7 a 1.0%. Ambos principalmente afectan la glucosa posprandial la cual disminuye de 40 a 50mg/dL después de una comida. Estas drogas son de más utilidad en pacientes con diabetes tipo 2 de reciente inicio con hiperglicemia de ayuno leve y en pacientes diabéticos que toman una sulfonilurea o metformin y requieren una disminución adicional de glucosa plasmática de ayuno. Algunos estudios han reportado una moderada disminución en el nivel de triglicéridos plasmáticos, pero sin cambios en el nivel de LDL o HDL con acarbosa.

La acarbosa debe ser ingerida con el primer bocado de la comida para mayor efectividad. La dosis máxima es de 75 a 100mg 2 ó 3 veces al día, la dosis debe incrementarse 25mg cada 2 a 4 semanas para minimizar los efectos secundarios gastrointestinales, los cuales ocurren hasta en el 30% de los pacientes diabéticos tratados con acarbosa. Altas dosis de acarbosa 200 a 300mg 3 veces/día elevan los niveles de aminotransferasas según se ha reportado, pero la función hepática retorna a lo normal cuando se suspende el fármaco.

La dosis de miglitol recomendada va de 50 a 100mg 3 veces al día.

Ambos están contraindicados en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Acarbosa no debe indicarse con una creatinina sérica > 2.0mg/dL, o en pacientes con cirrosis.

Los efectos colaterales ocurren hasta en el 30% de los pacientes tratados con acarbosa.

Los efectos colaterales más frecuentes son flatulencia, dolor abdominal, diarrea, recomendándose iniciarlas con dosis bajas e incrementarlas paulatinamente hasta llegar a una dosis máxima.<sup>7,11,14</sup>

## MEGLITINIDAS

Recientemente se ha enfocado el tratamiento en disminuir la hiperglicemia postprandial, ya que la demanda de insulina es mayor con las comidas. La captación de glucosa mediada por insulina ocurre casi exclusivamente en el estado postprandial, las consecuencias metabólicas de la diabetes tipo 2 están muy relacionadas con el metabolismo postprandial. El deterioro continuo de la función de la célula beta exacerba posteriormente estas alteraciones metabólicas. La importancia de la disfunción de la célula beta, se ha incrementado también al igual que la resistencia a la insulina y los dos procesos pueden interactuar. El

tiempo y magnitud de la primera fase de secreción de la insulina es importante para su acción mediada por el receptor, así como la tolerancia a la glucosa.

La pérdida de la fase inicial de la secreción de insulina en la diabetes tipo 2 está bien establecida, ya que después de una comida resulta en una supresión inadecuada de la producción de glucosa hepática mediada por insulina.

La terapia que modifica la glucosa postprandial es más efectiva en reducir la HbA1c, que aquella que disminuye la glucosa plasmática de ayuno.<sup>16,19-21</sup>

Nuevos agentes orales que restauran los defectos de la función de la célula beta y el aporte fisiológico de insulina en la primera fase han emergido, estos agentes llamados meglitinidas, no son propiamente sulfonilureas, pero actúan a través del cierre del canal ATP sensible en la membrana de la célula beta, uniéndose a receptores distintos de las sulfonilureas (SUR1/KIR 6.2). Las propiedades antidiabéticas e insulínótropas de las no sulfonilureas, llamadas meglitinidas fueron descubiertas hace más de 20 años. Las drogas que pertenecen a este grupo son la repaglinida y la nateglinida.<sup>19</sup>

Estos fármacos restauran la primera fase de secreción de insulina disminuyendo la hiperglicemia postprandial, sin pico hiperglicémico entre las comidas.<sup>20</sup>

**La repaglinida** es un derivado del ácido benzoico, fue el primer análogo de la meglitinida que empezó a estar disponible, a diferencia de las sulfonilureas, la repaglinida no se internaliza dentro de la célula beta y no tiene actividad biosintética directa, y requiere la presencia de glucosa para cerrar los canales de potasio ATP sensibles e induce flujo de calcio.<sup>37</sup>

Estudios clínicos previos han mostrado riesgo de hipoglicemia severa en menos de la mitad de lo que se ha observado con sulfonilureas. En un año de estudio comparativo con repaglinida y glipizida, mostró ser más efectiva repaglinida, el control de la glucosa sanguínea mejoró después de 2 meses de terapia con repaglinida. La dosis inicial de repaglinida es de .5mg 30 minutos antes de un alimento. Se encuentran disponibles tabletas de 0.5, 1 y 2mg respectivamente.

La repaglinida está autorizada para usarse como monoterapia y terapia combinada con metformin o una tiazolidinediona.<sup>19,20</sup>

Repaglinida es metabolizada en el hígado por la isoforma CYP3A4 del citocromo P450. Su metabolismo es de 96 horas, se excreta en un 96% a través del intestino y 8% en la orina. Actualmente se ha permitido

el uso de la repaglinida en disfunción renal leve a moderada, pero no es recomendada en pacientes mayores de 75 años de edad.<sup>19</sup>

**La nateglinida** es un derivado esteroisómero de la d-fenilalanina que estructuralmente difiere de las sulfonilureas, biguanidas, repaglinida y otros agentes antidiabéticos. Estudios en células beta de ratas, la nateglinida inhibe el canal rápido de K ATP dependiente. Este agente puede incrementar la secreción de insulina postprandial sin causar insulinemia crónica. Nateglinida induce un rápido inicio de liberación de insulina que restaura la fase inicial de secreción, sin embargo, evita la exposición a insulina innecesaria y sostenida vista con las anteriores sulfonilureas. El efecto insulínico de la nateglinida ocurre dentro de 15 minutos y su duración es de 4 horas.

Nateglinida está indicada como un tratamiento adjunto a la dieta y ejercicio en diabéticos tipo 2.

Horton y colaboradores han publicado la evidencia de la efectividad de nateglinida en combinación con metformin; Nateglinida y metformin reducen glucosa plasmática de ayuno 0.7 y 1.6mmol/L, respectivamente. La disminución alcanzada con terapia combinada fue de 2.4mmol/L. Igualmente redujo HbA1c más efectivamente que la monoterapia.<sup>21</sup>

Se concluye que la terapia combinada con nateglinida y metformin es una opción para pacientes diabéticos tipo 2, que no se han controlado con monoterapia.

Los efectos adversos gastrointestinales incluyen náusea, diarrea, dolor abdominal, cefalea, mareo, y fosfenos. Síntomas y signos de hipoglicemia fueron observados en aproximadamente 2% de pacientes con diabetes tratados con nateglinida en estudios clínicos.

Los investigadores concluyen que 120mg es la dosis efectiva máxima y que nateglinida es segura, efectiva y bien tolerada. Administrada antes de las comidas ha resultado óptima en mejorar el control metabólico y reducir la hiperglicemia postprandial.<sup>20,21</sup>

Además los análogos de meglitinidas actúan sinérgicamente con metformin y tiazolidinedionas (pioglitazona y rosiglitazona) y pueden ser combinados con insulina intermedia antes de acostarse.<sup>20</sup>

## TIAZOLIDINEDIONAS

Las tiazolidinedionas (también llamadas glitazonas o sensibilizadores de insulina); actúan aumentando la sensibilidad a la insulina, sin afectar la secreción de la misma, específicamente se unen a los PPARs gamma

(receptor activado del factor proliferador del peroxisoma) y afectan los factores de transcripción que influyen en la expresión de genes responsables para la producción de proteínas determinantes en el metabolismo de carbohidratos y lipoproteínas. Esto lleva a un aumento en los transportadores de glucosa GLUT-1 y GLUT-4.<sup>15,22,30,31</sup>

Las tiazolidinedionas son los primeros antidiabéticos orales, su mecanismo de acción es promover la captación de glucosa en músculo esquelético, tejido adiposo, y en el hígado a través de los receptores celulares nucleares conocidos como receptores gamma proliferador activado del peroxisoma. A nivel celular las tiazolidinedionas previenen hiperglicemia severa inducida por resistencia a la insulina, en músculo esquelético y cardiaco, producen un incremento en la captación de glucosa y en las proteínas transportadoras GLUT-1 y GLUT-4. En tejido adiposo estimulan el transporte de glucosa basal e incrementan las proteínas transportadoras GLUT-1. En el hígado las tiazolidinedionas aumentan la sensibilidad a la insulina, por lo tanto disminuyen la producción hepática de glucosa. Van a ser metabolizadas por el hígado a través del citocromo P450.<sup>23-26,28,32,33</sup>

El factor de necrosis tumoral alfa es uno de los mediadores de la resistencia a la insulina asociada con la obesidad, uno de los principales factores de riesgo de la diabetes tipo 2. La resistencia a la insulina inducida por el factor de necrosis tumoral alfa es antagonizada por las tiazolidinedionas.<sup>28,30,35</sup>

Las tiazolidinedionas tienen efectos en el metabolismo de los lípidos, especialmente en las lipoproteínas de alta densidad. En pacientes con alteraciones de los lípidos se prefiere utilizar pioglitazona, porque tiene menos efectos deletéreos en los niveles de colesterol LDL y más efectos favorables en los niveles de HDL. La anemia parece ser más común tanto con pioglitazona y rosiglitazona.<sup>22,23,28,29</sup>

Pioglitazona; se recomienda una dosis al día. La rosiglitazona es más efectiva cuando se toma 2 veces al día. Cuando el control con monoterapia no se logra, un segundo agente debe ser agregado al régimen del paciente.

Las tiazolidinedionas son más caras que otros agentes utilizados para el tratamiento de la diabetes tipo 2, y su costo puede contribuir a la falla primaria y secundaria. Los efectos secundarios comunes incluyen sinusitis, infección del tracto respiratorio, faringitis, cefalea, ganancia de peso, retención de líquidos, anemia dilucional, usualmente no son severos. La toxicidad hepática fue el principal problema dado por la

troglitazona, por lo que fue retirada del mercado en marzo del 2000, sin embargo, no parece ser un problema con pioglitazona y rosiglitazona.<sup>14,23,27</sup>

La dosis no necesita ajustarse en pacientes ancianos, ni con insuficiencia renal. Los efectos terapéuticos son alcanzados dentro de 6 a 12 semanas, pero la dosis puede ser ajustada después de 6 a 8 semanas de terapia.

Si los pacientes no responden adecuadamente después de este lapso de tiempo en la dosis máxima recomendada con monoterapia, el medicamento puede ser combinado.<sup>22,26,27,29</sup>

Por lo tanto las glitazonas además de ser sensibilizadores de insulina y tener efectos directos sobre los mecanismo de resistencia a la insulina mejorando el control glucémico, también tienen efectos favorables potenciales en otros componentes del síndrome dismetabólico cardiovascular (*Cuadro IV*).<sup>27,31</sup>

## TERAPIA CON INSULINA EN DIABETES TIPO 2

La insulina es necesaria para el metabolismo normal de carbohidratos, proteínas y grasas. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 requieren necesariamente para vivir de la administración de insulina, a diferencia del paciente con diabetes tipo 2, sin embargo, con el paso del tiempo muchos de estos pacientes disminuirán su producción de insulina, siendo necesaria la

administración exógena de insulina para un buen control glucémico.<sup>40,49</sup>

Así mismo, las pacientes con diabetes gestacional o aquéllos con diabetes asociada a otras condiciones especiales o enfermedades (trastornos del páncreas exócrino, uso de esteroides, endocrinopatía, etc.), requerirán de insulina para su control metabólico.<sup>14,49</sup>

El UKPDS; fracaso para mostrar alguna ventaja de la insulina sobre otros agentes orales o viceversa. El régimen de insulina más utilizado es una dosis única de insulina de acción larga en la mañana. La ganancia de peso y la hipoglicemia son efectos colaterales comunes del tratamiento con insulina. A 10 años de tratamiento en el UKPDS se resume que el metformin es la terapia de primera línea en pacientes diabéticos con sobrepeso, comparada con insulina o sulfonilureas, ya que parece disminuir el riesgo de complicaciones crónicas relacionadas con la diabetes, resultando con menos ganancia de peso y menos episodios de hipoglicemia.<sup>14</sup>

De acuerdo a lo anterior DiFronzo recomienda iniciar la terapia farmacológica con agentes orales en pacientes con diabetes tipo 2 de reciente diagnóstico. Por lo tanto la terapia con insulina debe iniciarse en los siguientes casos:

1. Cualquier paciente con diabetes tipo 2 con marcada hiperglicemia (280-300mg/dL), y cetonuria o cetonemia.

**Cuadro IV.** Perfil de las tiazolidinedionas

	Rosiglitazona	Pioglitazona
Inicio de dosis	4	15-30
Dosis máxima	8	45
Dosis/día	1-2	1
Vida media (hora)	3-4	3-7
Absorción	La ingesta de comida no afecta	La comida retrasa la absorción
Disminución de glucosa de ayuno (mg/dL)	25-60	30-65
Disminución en el nivel de HbA1c:		
Monoterapia	0.8-1.5%	0.6-1.9%
Terapia combinada	0.6-1.2%	0.7-1.3
Anemia	1.9% pacientes con monoterapia 7.1% pacientes con metformin	2-3.5% de los pacientes
Edema	Leve a moderado	Leve a moderado (4.8-9%) monoterapia y 15% con insulina (leve a moderada (2-8)
Ganancia de peso	Leve a moderada (1.2-3.5)	
Interacciones medicamentosas conocidas	No interacciones de acuerdo a estudios previos	Anticonceptivos, ketoconazol



2. Pacientes sintomáticos con diabetes tipo 2 con hiperglicemia de ayuno (280-300mg/dL) importante. Después de 6-8 semanas se valorará el cambio a un hipoglucemiante oral, o bien continuar con insulina.
3. Cualquier paciente con diabetes tipo 2 quien después de haberle explicado las opciones de tratamiento desea recibir insulina como terapia inicial.
4. Mujeres con diabetes gestacional quienes no se han controlado, sólo con dieta.

La insulina comercialmente disponible en la actualidad es de origen humano. Se sintetizan por ingeniería genética, mediante la técnica ADN recombinante.

En base a la farmacodinamia las insulinas se clasifican en: a) de acción rápida; b) de acción intermedia; y c) de acción prolongada (*Cuadro V*).

Existen diferentes métodos para estimar la cantidad total de insulina requerida por día. Los pacientes con diabetes tipo 2, generalmente sus requerimiento son más altos por la resistencia a la insulina.

La dosis inicial puede calcularse entre 0.5-0.8 UI/kg/día. Dos terceras partes se administra como insulina intermedia y una tercera parte en forma de insulina rápida. La forma más común de administración de insulinas es con esquema dosis múltiple, y probablemente el esquema convencional es el que corresponde a la administración de insulina regular + insulina intermedia, antes del desayuno y la cena.<sup>11,14,48,50</sup>

## TERAPIA COMBINADA

La indicación más común para utilizar una terapia combinada es la falla secundaria a hipoglucemiantes orales, y en situaciones en las que no se logran las metas de control metabólico, y va desde combinación de agentes orales; agentes orales más insulina; y utilización de insulina exclusivamente. Además se sugiere,

**Cuadro V.** Tipos de insulina humana.

Tipo (humana)	Inicio	Duración	Efecto máximo
Regular®	0.5-2	2.0-3.0	3.0-6.0
Lispro	0.0-15 min	1.0-1.5	4.0-4.5
Intermedia (N)	2.0-4.0	4.0-12	10-16
Lenta (L)	1.0-3.0	6.0-12	12-20
Ultralenta (UL)	4.0-6.0	8.0-20	24-28

de acuerdo a estudios previos que el tratamiento combinado debe ser con fármacos con mecanismo de acción diferente. Puede ser más efectivo en lograr y mantener los objetivos de control glicémico.

Para los pacientes bajo terapia oral sugieren estudios, previo tratamiento combinado, usando agentes antidiabéticos orales con mecanismo de acción diferente, puede ser altamente efectivo en lograr y mantener los objetivos de control glucémico. La terapia combinada a dosis baja puede asociarse con menos efectos colaterales que la monoterapia a dosis alta y lograr similar o mejor control glicémico.

Otros agentes antidiabéticos nuevos están en investigación, incluyendo a la pramlintide (un análogo de amylin) y el péptido similar al glucagón.<sup>7,11,19</sup>

## REFERENCIAS

1. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001;24(S1), S4-S19.
2. BaeKkeskov S, Neilsen JH, Marnier B, Bilde T, Ludwisson J, Lernmark A. Autoantibodies in newly diagnosed diabetic children with immunoprecipitate human pancreatic islet cell proteins. *Nature* 298;1982:167-69.
3. Lu J, Li Q, Xieh, Chen Z, Borovitskaya AE, Maclaren NK et al. Identification of second transmembrana proteintyrosine phosphatasa, IA-2B, as an autoantigen in insulin-dependent diabetes mellitus: precursor of the 37-Kdaryptic fragment. *Proc Nat Acad Sci USA* 1996;93: 2307-2311.
4. Reaven GM, Bernstein R, Davis D, Olefsky JM. Nonketotic diabetes mellitus: insulin deficiency of insulin resistance? *AM J. Med* 1976;60:80-88.
5. Bogardus C, Lillioja S, Mott DM, Hollen-Beck, Reavrn G. Relationship between degree of obesity and *in vivo* insulin action in man. *Am J Phisshyol* 1985;248:E286-E291.
6. Reaven GM. Role insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
7. Feinglos MN, Bethels A. Oral agent therapy in the treatment of diabetes. *Diabetes Care* 2001;22(S1):S44-S47.
8. American Diabetes Association: Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001;24(S1):S44-S47.
9. American Diabetes Association: Diabetes mellitus and exercise. *Diabetes Care* 2001;24(S1):S51-S54.
10. American Diabetes Association: standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2000;24(S1):S33-S43.
11. Palumbo PJ. Glycemic control, mealtime glucose excursions, and diabetic complications in type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clinic Proceedings* 2001;76(6):609-618.
12. Leif C, Groop MD. Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care* 1992;15(6):737-753.
13. Endocrinology and metabolism. *Clinic of North Am* 1997;26:511-522.
14. DeFronzo, Ralph. MD. Pharmacologic Therapy for Type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999;131(4):281-303.

15. Berger J, Bailey P, Biswas C, Cullinan CA, Doebber TW, Hayes NS et al. Thiazolidinedione produce a conformational change in peroxisome proliferator-activated receptor-gamma; binding and activation correlate with antidiabetic actions in db/db mice. *Endocrinol* 1996;137:4189-4195.
16. Dwans T, Dand, Stephen D. Ismail Iramoctal: increased prandial insulin secretion after administration of a single preprandial oral dose of repaglinide in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(4):518-523.
17. American Diabetes Association: Screening her diabetes. *Diabetes Care* 2001;24 S.
18. Riddle Matheww. Combining sulfonylureas and other oral agents. *The American Journal of Medicine* 2000;108:155-225.
19. Dornhorst A. Insulinotropic meglitinides analogues. *Lancet* 2001;358:1709-16.
20. Landgraf R. Meglitinide analogues in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drug and Aging* 2000;17(5):411-425.
21. Halas Cynthia J. Nateglinide. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2001;58(13):1200-1205.
22. Gegick CG, Alltheimer MD. Comparison of effects of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors: observations from a clinical practice. *Endocr Pract* 2001;7(3):169-9.
23. Goldstein BJ. Current views on the mechanism of action of thiazolidinedione insulin sensitizers. *Diabetes Technology and Therapeutics* 1999;1(3):267-75.
24. Sood V, Collieran K, Burge MR. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2000;2(3):429-40.
25. Koshiyama H, Shimono D, Kuwamura N, Minamikawa J, Nakamura Y. Rapid communication: inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endoc and Metab* 2001;86(7):3452-6.
26. Schooijans K, Auwerx J. Thiazolidinediones: ann update. *Lancet* 2000;355(9208):1008-10.
27. Luna B, Feinglos MN. Oral agents in the management of type diabetes mellitus. *American Family Physician* 2001;63(9):1747-56.
28. Iwata M, Haruta T, Usui I, Takata Y, Takano A et al. Pioglitazone ameliorates tumor necrosis factor-alpha- induced insulin resistance by a mechanism independent of adipogenic activity of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Diabetes* 2001;50(5):1083-92.
29. Peters AL. Using thiazolidinediones: rosiglitazone and pioglitazone in clinical practice. *Am J Managed Care* 2001;7(3 S):s87-95.
30. Lebovitz HE, Banerji MA. *Insulin resistance and its treatment by thiazolidinediones. Recent Progress in Horm, one Research.* 2001;56:265-94.
31. Mudaliar S, Henry RR. New oral therapies for type 2 diabetes mellitus: The glitazones or insulin sensitizers. *Annual Review of Medicine* 2001;53:239-57.
32. Valsamakis G, Kumar S. Insulin action enhancers for the management of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2000;1(7):1413-21.
33. Rett K. The relation between insulin resistance and cardiovascular complications of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Obesity and Metabolism* 1999;1(S1):S8-16.
34. Patel J, Anderson RJ, Rappaport EB. Rosiglitazone monotherapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes: a twelve-week, randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obesity and Metabolism* 1999 1999;1(3):165-72.
35. Matthaeci S, StumvollM, Kellerer M, Haring HU. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocrine Reviews* 2000;2(6):585-618.
36. Landgraf R. Meglitinide analogues in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs and Aging* 2000;17(5):411-25.
37. Rendell MS, Kirchain WR. Pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus. *Annals of Pharmacotherapy* 2000;34(7-8):878-95.
38. Fuchtenbush M, Standl E, Schatz H. Clinical efficacy of new thiazolidinediones and glinides in the treatment of type 2 diabetes. *Exp Clin Endoc Diab* , 2000;108(3):108(3):151-63.
39. Fujiwara T, Horikoshi H. Troglitazone and related compounds: therapeutic potential beyond diabetes. *Life Sciences* 2000;67(20):2405-16.
40. Riddle M. Combining sulfonylureas and other oral agents. *Am J Med* 2000;108(S6a):15S-22S.
41. Mayer B, Davidson MD. Duarte, California, Anne L. Peters, MD. An overview of Metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 1997;102:99-110.
42. Clinical Diabetes. *Endocrinology and Metabolis of Clinical North Americ* 1997.
43. Buse JB. Overview of current therapeutic options in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;21(S3):c65-C70.
44. DeFronzo R, Goodman MA et al. Efficacy of Metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;31:541-549.
45. Stumvoll, Nurjahan, Perrielo G et al. Metabolic effects of Metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1995;31:550-554.
46. Croofford BO. Metformin. *New Engl J Med* 1995;333(9):588-89.
47. Hanele YRI-Jarvinen, MD. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes.
48. Berger M, Jorges V, Muhlhauser I. Rationals for use of insulin therapy alone as the pharmacological treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 22(S3):C71-75.
49. Langraf R. Meglitinide analogues in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drug and Aging* 2000;17(5):411-25.
50. Zinman B. Insulin regimens and strategies for IDDM. *Diabetes Care* 1993;16:24-28.