

Revista Médica del Hospital General de México

Volumen
Volume 65

Número
Number 3

Julio-Septiembre
July-September 2002

Artículo:

Perspectivas en el tratamiento de la diabetes mellitus

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Sociedad Médica del Hospital General de México, AC

**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](http://www.Medigraphic.com)



Perspectivas en el tratamiento de la diabetes mellitus

Francisco González Martínez, Ignacio León Paoletti

RESUMEN

La diabetes mellitus es una pandemia universal de tendencia ascendente según la Organización Mundial de la Salud, calculándose en alrededor de 150 millones la cifra de personas diabéticas que actualmente existen en el mundo, la cual, de continuar la misma tendencia de crecimiento, para el año 2025 aumentará a 300 millones. En México, la diabetes mellitus constituye un verdadero problema de salud pública con 5 millones de personas diabéticas y para el año 2025 se calcula que el número aumentará a 15 millones, aproximadamente. Al menos el 90% de los diabéticos son de tipo 2. Además son conocidos los estragos de esta enfermedad a nivel macrovascular y su incidencia sobre la mortalidad, al igual que es conocido el daño renal que causa que miles de personas sean afectadas de insuficiencia renal terminal, y el daño ocular que ocasiona ceguera en miles de personas. Este grave aumento de frecuencia de diabetes mellitus tipo 2 prevista para este siglo XXI es el resultado de cambios en la calidad de vida que acompaña a la civilización junto con el aumento en la disposición de alimentos ricos en calorías. Y más grave aún es que la evidencia señala que la mitad de las personas afectas de diabetes mellitus no lo sabe. Por ello, es imperativo el estudio de esta enfermedad en todos sus aspectos, desde su prevención hasta nuevas formas de tratamiento. En este artículo se revisan algunos de los estudios más recientes sobre este terrible padecimiento.

Palabras clave: Diabetes mellitus, terapéutica.

ABSTRACT

The Diabetes Mellitus (DM) is an universal pandemic of upward tendency according to the World Organization of the Health calculating at the moment around 150 million diabetic people and for the year 2025 will be 300 million people affected by the illness in the world, of continuing this tendency of growth. In Mexico, the diabetes mellitus is constituted in a true problem of public health with 5 million diabetic people and for the year 2025 are calculated approximately in 15 millions. At least 90% of the diabetics is of type 2. The havocs are also known from this illness to macrovascular level and their incidence about the mortality, the same as the renal damage is known causing affected people's of inadequacy renal terminal thousands, and of ocular damage causing people's thousands with blindness. This serious increase of frequency of type diabetes mellitus 2 foreseen for this civilizations together with the increase in the disposition of rich foods in calories. And it is more serious still that the evidence points out that half of people affected of diabetes mellitus doesn't know it. For it is imperative the study in all the aspects of this illness, from their prevention until new treatment forms. In this article some of the studies more recent envelope are revised this terrible illness.

Key words: Diabetes mellitus, therapeutic.

INTRODUCCIÓN

El panorama epidemiológico tan aterrador que hoy en día presenta la diabetes mellitus y el hecho de su aparición a edades cada vez más tempranas han llamado la atención sobre la necesidad urgente de prevenir y tratar de forma adecuada a aquellos individuos con

rasgos de síndrome de resistencia a la insulina como familiares en primer grado de personas con diabetes mellitus, obesos, personas sedentarias, personas de origen afroamericano, americano nativo, asiático o indio, personas con antecedente de bajo peso al nacer. Existe un acuerdo unánime sobre la atenuación del riesgo de diabetes mellitus tipo 2 relacionada con un peso corporal no obeso y sobre el beneficio de los programas de tratamiento del sobrepeso y la práctica regular de ejercicio. Se usan incluso medicamentos

* Medicina Interna. Hospital General de México, OD.

antidiabéticos en personas no diabéticas pero obesas para mejorar la sensibilidad a la insulina. Hoy es claro para el médico que el problema no es sólo controlar, y muy bien, las cifras de glucemia pre y postprandial, estrategia fundamental y condición *sine qua non* para prevenir las complicaciones crónicas, sino el que son también perentorios la educación del paciente y de su familia, el manejo óptimo de la hipertensión arterial y de la dislipidemia, así como el control del peso, el fomentar el autocontrol de la glucemia y la prevención de la progresión del daño renal y ocular.

Para las personas con diabetes mellitus tipo 2, hoy los clínicos cuentan con múltiples formas y modos de administración de insulina cuando ella está indicada, con numerosos fármacos betamiméticos o estimulantes de la secreción pancreática de insulina como sulfonilureas o meglitinidas, con compuestos que reducen la resistencia a la insulina como metformina y glitazonas, y con medicamentos que disminuyen la absorción de glucosa como la acarbosa. Sin embargo, es claro el determinismo genético de la diabetes mellitus, como en otras entidades, el cual obliga a caminar con escepticismo, de modo que no sea sobredimensionado el alcance de las modificaciones del estilo de vida o de la prevención. Y por otro lado no debemos olvidar a los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 para quienes su única opción terapéutica viable al momento actual es la insulina.

Por ello mencionamos que en la era tecnológica, la biología molecular marca el paso de los avances en la medicina. El descubrimiento de genes ligados de forma independiente con la frecuencia de la diabetes mellitus ha puesto en perspectiva la posibilidad de identificar individuos en riesgo y más adelante diseñar terapias génicas, cuya aplicabilidad, como es obvio, dependerá de la identificación de otros genes responsables de la enfermedad y de las interacciones entre ellos; por ejemplo, la variación del gen para calpaina 10 confiere el triple de riesgo para diabetes mellitus con relación a no variantes. En este campo el proyecto genoma ha comenzado a dar sus frutos. Se ha publicado un exitoso intento de cura de diabetes mellitus inducida en ratones mediante la transmisión de un gen que permite que células hepáticas se conviertan en "secretores de insulina". Desde hace años se preconiza el trasplante de islotes pancreáticos o de células beta pancreáticas y los esfuerzos en mejorar la viabilidad de ellos continúan. Así pues, experimentos que otrora parecían patrimonio de la fantaciencia, hoy incursionan en el arsenal terapéutico, prometiendo gratas sorpresas, aunque no sin dilemas de tipo ético. Algunas perspectivas en el tratamiento de la diabetes

mellitus tanto del tipo 1 como del tipo 2 para un futuro cercano son: prevención farmacológica de la diabetes mellitus tipo 2, prevención de diabetes mellitus tipo 1 con insulina, extensión del uso de sistemas inteligentes de administración de insulina, nuevos medicamentos orales, los análogos de la insulina, la insulina oral, control no invasivo de la glucemia, trasplante de páncreas o de islotes o de células beta pancreáticas, identificación de genes responsables de la diabetes mellitus y de sus interacciones, terapia génica de la diabetes mellitus y bloqueo preventivo de la hipertensión arterial, obesidad y aterosclerosis.

Desde que Frederick G. Banting y Charles Best descubrieron la insulina en 1923 y su uso temprano en la clínica para el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus, ha habido realmente pocos avances en su potencial terapéutico. Protamina y/o zinc se le agregan para estabilizar la molécula y prolongar su duración de acción y la tecnología recombinante ha logrado la producción de insulina humana a gran escala. Pero la administración de insulina sigue siendo invasiva y poco comfortable. El sueño de muchos diabéticos de ingerir insulina, sin embargo, parece no estar lejos. Dos son los avances actuales de la insulina: la aparición de análogos y la insulina inhalada. El primer análogo de insulina de acción rápida es la insulina lispro comercialmente aprobada en 1996. Es una insulina sintética en la que se modifica la posición 28 y 29 de la cadena beta, cambiando lisina por prolina. Este cambio previene la formación de hexámeros y es más rápida de inicio y pico de acción. Es la insulina ideal para las bombas de infusión. Sobre la insulina inhalada es un avance en cuanto a la diferente vía de administración habitual de la insulina. Se han ensayado la aplicación rectal por supositorios, la nasal y la conjuntival y otras, todas hasta el momento infructuosas. La vía de administración por inhalación de la insulina, al parecer, puede ser prometedora.

The lung as an alternative route of delivery for insulin in controlling postprandial glucose levels in patients with diabetes.

Chest 1998; 114 (6): 1734-1739.

El descontento en la terapia inyectable ha motivado a investigadores a estudiar una vía alternativa para la administración de insulina, siendo la pulmonar muy prometedora a través de la inhalación oral. Este estudio, diseñado por Laube BL y colaboradores de la Escuela de Medicina de la Universidad de Johns Hopkins de Baltimore, tiene por objetivo determinar si la

liberación intrapulmonar de una dosis de insulina nebulizada de 1.5 UI/kg administrada inmediatamente antes de la comida a pacientes diabéticos con niveles de glucemia preprandial normales, normalizan los niveles postprandiales de glucosa sérica. Ellos tienen un grupo de siete pacientes diabéticos, no fumadores quienes previamente suspendieron los hipoglucemiantes orales y no tenían medicación previa con insulina. Sus niveles de glucemia sérica preprandiales oscilaron en rangos normales y se les administró, mediante inhalación oral, 1.5 UI de insulina por kg de peso. Después de la ingesta de alimento se midió la glucemia sérica a los 30 minutos, así como a la 1, 2, 3 y 3.5 horas. El procedimiento se repitió dos semanas posteriores con los mismos pacientes y usando placebo inhalado. Ellos muestran que los niveles de glucosa sérica en el postprandio fueron casi normales a las dos horas en el grupo tratado con insulina inhalada y significativamente menores en comparación al uso del placebo.

Comentario: Hoy en día se ha demostrado que el control estricto de la glucemia, incluyendo la postprandial (dos horas posteriores a la ingesta de alimento), es necesario para retardar la aparición de las complicaciones. En el presente estudio se demuestra no sólo que es posible la vía oral para la administración inhalada de insulina, sino que también consigue el control de la glucemia en el postprandio. En años previos se había intentado diversas vías para la administración de insulina, como la conjuntival, la rectal, la peritoneal, la oral e incluso la misma inhalada, todas ellas con efectos fallidos. Sin embargo, el grupo de estudio es muy pequeño y requiere de confirmación posterior en grupos mayores y, por otro lado, la dosis requerida de 1.5 U/kg de peso es una dosis muy grande ya que para un paciente promedio de 60 kg requiere de 90 UI de insulina previa al alimento para tener un control euglucémico postprandial. Seguramente en un futuro se mejorará el sistema de administración de la insulina inhalada y se podrá reducir la dosis al tener menor vía errática intrapulmonar.

Inhaled human insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus.

Annals of Internal Medicine 2001; 134: 203-207.

La terapia intensiva con insulina a través de múltiples inyecciones subcutáneas o bien con el uso de bomba para el control estricto de la glucemia en los pacientes diabéticos no ha ganado la aceptación clínica esperada por varias razones: las inyecciones múlti-

ples diarias son poco confortables, la adherencia al tratamiento por los pacientes es poca y, finalmente, la mimetización de la secreción de insulina en forma fisiológica no se realiza. De tal forma que otras formas de administrar insulina son evaluadas. Los autores de este artículo encabezados por Cefalu WT son miembros del Grupo de Estudio de Insulina Inhalada Fase II y realizan un estudio cuyo objetivo es verificar la seguridad y eficacia de la administración de insulina inhalada en los diabéticos tipo 2 que requieren de insulina. Para lo cual aleatorizan a 26 pacientes durante tres meses. Los pacientes reciben insulina inhalada antes de cada alimento más una inyección de insulina ultralenta al ir a dormir, ajustando la dosis semanalmente. Los resultados muestran que a los tres meses de tratamiento el control de la glucemia es mejor con relación a la basal, junto con disminución de los niveles de Hb A1c, no hubo episodios severos de hipoglucemia y no hubo cambios en la función pulmonar. De tal forma, este Grupo de Estudio concluye que la administración inhalada de insulina es bien tolerada, segura y eficaz.

Comentario: Nuevamente el grupo de estudio es pequeño por lo que en un futuro deberán tenerse series más grandes en su muestra, máxime si se toma en cuenta el gran número de pacientes con diabetes mellitus que existe; pero no por ello termina la esperanza de tener una diferente vía de administración de la insulina que sea eficaz y confortable que sustituya así a la aplicación de inyecciones subcutáneas. Este Grupo de Estudio de la Insulina Inhalada sigue un cuidadoso proyecto en el que se usan las recomendaciones y especificaciones de la Asociación Americana de Diabetes. En este protocolo se incluye el Sistema Terapéutico de Inhalación de San Carlos, California, que ya estandariza la dosis de insulina por aplicación de inhalación. De esta forma los pacientes sólo toman una a dos inhalaciones antes de cada alimento, además de la aplicación de insulina ultralenta al ir a dormir. En cada inhalación se administran 3 mg de insulina y 1 mg equivale aproximadamente a la aplicación de 3 UI de insulina subcutánea; de esta forma, por cada inhalación se administra un equivalente a 9 UI de insulina subcutánea. En este estudio se miden cuidadosamente los niveles séricos de insulina, péptido C, Hb A1c y realiza las pruebas de función respiratoria según las especificaciones de la Sociedad Americana de Tórax. Este mismo Grupo de Estudio continuará sus estudios en series más grandes con la finalidad de proporcionar datos que permitan en un futuro tener disponible clínicamente la opción de la insulina inhalada.

Inhaled insulin for type 2 diabetes: Solution or distraction?

Annals of Internal Medicine 2001; 134: 242-244.

En esta interesante editorial se llama la atención hacia la nueva insulina por venir, hace un breve comentario en cuanto a la historia de la insulina y nos pone sobre aviso al tomar en cuenta la probabilidad de aparición de nuevas complicaciones crónicas de la diabetes, por ejemplo pulmonares al administrarla ahora por esta vía. El 23 de enero de 1922, cuando a Leonard Thompson, un paciente de 13 años quien moría por diabetes, se le administraron 5 mL del extracto pancreático preparado por el Dr. JB Collip, sobre la base de los trabajos de Banting y Best, nuevas esperanzas en el futuro se avizoraban para los pacientes con diabetes. Este extracto fue llamado insulina. En los siguientes 78 años, preparados altamente purificados de insulina han sido desarrollados, incluyendo la insulina humana recombinante, análogos sintéticos y numerosas formulaciones con diverso espectro de tiempo de acción. Nuevas formas de administración de insulina y autocontrol de glucemia capilar estarán al alcance del diabético insulino-tratado en un futuro cercano, prescindiendo de los métodos tradicionales. Hace pocos meses fue aprobado el primer sensor de glucosa implantable subcutáneo. En poco tiempo ya, dispondremos de insulina inhalada, luego del relativo fracaso de la insulina nasal (absorción errática, irritación nasal, problemas de dosis) y de la insulina administrada por vía transdérmica (pobre absorción). En los últimos años dos grandes grupos farmacéuticos han estado abocados al desarrollo de la insulina inhalada. Por un lado el laboratorio Lilly, el mayor productor de insulina en el ámbito mundial, está desarrollando estudios de fase 2, y por el otro lado Pfizer avanza en estudios clínicos humanos de fase 3. Se supone que para este año de 2002 la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos aprobará este tipo de insulina y estará disponible para su uso comercial. Sin embargo, una pregunta muy pertinente es ¿cuánta insulina hay que dar? Los pulmones de un adulto contienen alrededor de 500 millones de alvéolos correspondientes a una superficie de 143 metros cuadrados, 70 veces mayor que la superficie corporal total. En esta amplia superficie la insulina inhalada es captada por las células epiteliales alveolares y es transportada hacia las células endotelial en capilares, quienes la liberan fácilmente a la corriente capilar alveolar, proceso denominado transcitosis. Es decir que este tipo de inhalación es diferente al de los broncodilatadores que

depositan los agentes farmacológicos en los bronquios, sin necesidad de ser captados por los alvéolos. Se requiere de relativamente grandes dosis de insulina al ser administrada por vía inhalada, ya que una dosis de 14.6 mg/día de insulina inhalada corresponden a 350 UI de insulina subcutánea, lo que refleja la pobre absorción de insulina a través de pulmón. El uso de la insulina inhalada en forma diaria por tres meses no altera la función pulmonar. Todavía se desconoce el efecto que ejerce su administración prolongada. Este es el principal factor que condiciona que la FDA apruebe la insulina inhalada.

Discovery of small molecule insulin mimetic with antidiabetic activity in mice.

Science 1999; 284 (5416): 974.

Las acciones de la insulina son iniciadas al unirse al receptor de la insulina, que es una proteína de membrana heterotetramérica con puentes disulfuro. La insulina se une a dos sitios extracelulares asimétricos con la subunidad alfa y ocasiona cambios conformacionales que comienzan la autofosforilación de ese mismo receptor de membrana, posteriormente la subunidad beta activa al receptor intrínseco de la tirosinasa. Los receptores de insulina transfosforilizan varios sustratos inmediatos que comienzan señales moleculares. La función del receptor de tirosinasa es esencial para los efectos biológicos de la insulina. La patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2 es compleja, involucra desarrollo progresivo de resistencia a insulina y defecto en su secreción, ocasionando consiguientemente la aparición de hiperglucemia. Las bases moleculares de la resistencia a la insulina permanecen poco conocidas. Sin embargo, varios estudios han mostrado disminución en el número de receptores de insulina en células o en tejidos de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Muy importante es la disminución sustancial en la actividad del receptor de la tirosinasa estimulado por la insulina encontrada en tejido graso o muscular de pacientes diabéticos y en ratones con modelos diabéticos. En teoría, los sujetos con este tipo de enfermedad, con un claro defecto en la señalización de la insulina, podrían mejorar aumentando la función del receptor. A través de una selección extensa de más de 50,000 mezclas de componentes sintéticos o naturales, se identificó a una pequeña molécula, la llamada L-783,281, de un extracto fúngico (*Pseudo-massaria sp.*). En un ensayo de laboratorio con ratones hámster chinos, concentraciones de 3 a 6

micromoles de la L-783,281, indujeron el 50% del efecto máximo de la insulina sobre la actividad de la tirosinasa. Se realizó además un control cerrado con un análogo natural, la L-767,827, que resultó 100 veces menos potente en la actividad del ensayo previo. En este modelo con ratones diabéticos tipo 2, se logró una disminución significativa de los niveles de glucosa sanguínea. Esta molécula nueva, L-783,281, induce claramente la fosforilación de la subunidad beta del receptor de insulina. El descubrimiento de esta molécula pequeña con efectos similares a los de la insulina podrían eventualmente dirigir o comenzar una terapia alternativa para la diabetes mellitus, resaltando que puede administrarse por vía oral. Estos resultados demuestran la posibilidad de descubrir nuevos activadores del receptor de la insulina. El descubrimiento de la L-783,281 demuestra que una pequeña molécula no polipeptídica es capaz de mimetizar *in vitro* e *in vivo* la función de una hormona proteica a través de la activación de su receptor.

Comentario: El descubrimiento de la insulina en el comienzo de la centuria pasada fue probablemente el mayor adelanto en medicina e inició una nueva era en nuestra comprensión y tratamiento de la diabetes. No obstante, los pacientes que requieren de insulina son constantemente confrontados con las incomodidades

de múltiples inyecciones subcutáneas o infusión continua de la insulina. El descubrimiento de que una "pequeña molécula no polipeptídica" es capaz de unirse a la subunidad beta del receptor de insulina y tener efectos miméticos de insulina y que puede ser tomada por vía oral para ejercer efectos antidiabéticos brinda esperanzas y sienta las bases de una nueva droga oral. Este descubrimiento es probablemente un evento que hará historia. Nos parece que este artículo pasará con el tiempo a ser considerado como "clásico". Los investigadores y autores están marcando un verdadero hito para el descubrimiento de una nueva terapia de miles de personas, se va hacia la insulina oral. Este trabajo es un estudio multicéntrico financiado por los laboratorios Merck Sharp & Dohme de España, Suecia y USA, encabezados por Bei Zhang, Gino Salituro y Fernando Peláez. El grupo descubre que el componente natural, el L-783,281 extraído de un hongo, se une directamente con la subunidad beta del receptor de insulina lo que resulta en la activación de la cinasa y la inducción y conformación de señales posteriores, disminuyendo los niveles de glucosa en plasma. Este tipo de molécula no se conocía hasta la fecha de la publicación del artículo y abre el futuro de una nueva era muy prometedora para miles de pacientes con diabetes.