

Western University of Medical Sciences. Pomona. California. Estados Unidos

## **SOBRE EL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LA DIABETES MELLITUS**

César Ochoa Martínez<sup>1</sup>.

### **INTRODUCCIÓN**

Una vez diagnosticada la Diabetes mellitus (DM), y conocidas las repercusiones de la hiperglicemia crónica sobre la economía, se impone el tratamiento farmacológico de la misma. Se ha de aclarar desde este momento que la prescripción dietoterapéutica por sí sola no basta para llevar las cifras elevadas de la glucosa sérica de vuelta a la normalidad. Las dosis de los medicamentos, y los fármacos a emplear, así como la combinación de los mismos, deben ser tales que aseguren la satisfacción continua en el tiempo de las metas terapéuticas. Estas metas podrían ser mantener la glucemia basal  $< 7.8 \text{ mmol.L}^{-1}$  ( $\equiv 140 \text{ mg.dL}^{-1}$ ), e incluso por debajo de  $6.5 \text{ mmol.L}^{-1}$  ( $\equiv 117 \text{ mg.dL}^{-1}$ ); los triglicéridos séricos  $< 2.0 \text{ mmol.L}^{-1}$  ( $\equiv 177 \text{ mg.dL}^{-1}$ ); y la hemoglobina glicosilada (HbA1c)  $< 6.7\%$ .<sup>1</sup> Otras metas terapéuticas podrían ser una tasa disminuida de aquellas descompensaciones de la enfermedad diabética que obligan a hospitalización, y una progresión disminuida de la DM hacia las complicaciones de la microvasculatura como la insuficiencia arterial periférica, el pie diabético, y la retinopatía diabética.<sup>2</sup>

El tratamiento médico de la DM también incluye la promoción de cambios en los estilos de vida, actividad física y alimentación del enfermo,<sup>3</sup> y la reeducación del mismo (y sus familiares) en el autocuidado, que se extendería hacia el automonitoreo de la glucemia basal y la autoadministración de los medicamentos, y dentro de este acápite, la autoaplicación de la insulino-terapia.<sup>4</sup> En todo momento el médico y el equipo de trabajo evaluarán la capacidad del enfermo y sus familiares para asumir estos cambios, y mantenerlos en el tiempo, dada la característica de la DM como una enfermedad crónica y progresiva en el tiempo.

### ***Categorías farmacológicas existentes para el tratamiento de la Diabetes mellitus.***

La Figura 1 muestra varias categorías de fármacos con acción hipoglicemiante.<sup>5</sup> La reducción de los niveles séricos elevados de glucosa se puede lograr mejorando la sensibilidad periférica a la acción de la insulina (y con ello, una mayor internalización y utilización de este sustrato); promoviendo la excreción de la misma en la orina; incrementando la secreción pancreática de insulina; sustituyendo la insulina deficitaria en el sujeto, o aportando cantidades mayores de insulina para lidiar efectivamente con la hiperglicemia crónica. Para ejercer sus efectos hipoglicemiantes, estos fármacos pueden actuar sobre el páncreas endocrino, el hígado, el músculo esquelético, el intestino delgado y el riñón, entre otros puntos de acción farmacológica.

---

<sup>1</sup> Médico, Especialista de Primer grado en Endocrinología.

Tabla 1. Metas terapéuticas en el tratamiento de la Diabetes mellitus. Leyenda: ADA: Asociación [Norte]Americana de Diabetes. IDF: Federación Internacional de Diabetes.

Indicador	ADA	IDF
HbA1c	7.0	< 6.5
Glucosa capilar		
-Prepandrial, mg.dL <sup>-1</sup>	80 – 130	< 110
-Pospandrial, mg.dL <sup>-1</sup>	< 180	< 145
Lípidos séricos		
• Colesterol-LDL, mg.dL <sup>-1</sup>	Cualquier sexo: < 100 En caso de cardiopatías: < 70	Cualquier sexo: < 95
• Colesterol-HDL, mg.dL <sup>-1</sup>	Hombres: > 40 Mujeres: > 50	Cualquier sexo: > 39
• Triglicéridos, mg.dL <sup>-1</sup>	< 150	< 200
Presión arterial, mm Hg	130 / 80	130 / 80

Fuente: Referencia [1].

### ***Biguanidas***

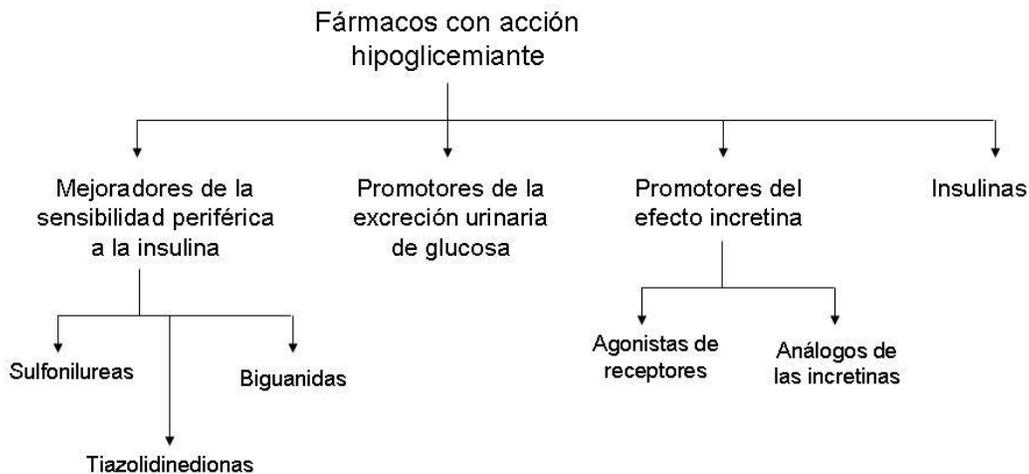
Las biguanidas (dentro de las que se incluye la metformina) son los hipoglicemiantes orales más utilizados en la práctica asistencial.<sup>6</sup> Entre los mecanismos de acción de las biguanidas se tienen la reducción de la síntesis hepática de glucosa, la inhibición de la absorción intestinal de la misma, y la promoción de una mayor sensibilidad periférica a la acción de la insulina.

Las biguanidas permiten el logro de un mejor control de la glucemia basal y postpandrial; pueden disminuir en un 1 – 2% los valores séricos de la HbA1c, sobre todo si se constataron valores basales elevados de este indicador al inicio del tratamiento; y contribuyen a la reducción del peso corporal: un efecto muy deseado en los casos de obesidad corporal y obesidad abdominal.

El uso de las biguanidas también se asocia a un menor riesgo cardiovascular en el paciente diabético. Las biguanidas producen disminución de las cifras séricas de triglicéridos y LDL-colesterol, junto con un aumento concomitante de la fracción HDL; y una menor tasa de oxidación de los ácidos grasos; junto con la preservación de la integridad del endotelio arterial a través de la disminución de los valores del factor inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) y la promoción de una mayor fibrinólisis.

Las biguanidas son toleradas por la mayoría de los pacientes. Sin embargo, un 10 % de los medicados con estos hipoglicemiantes puede quejarse de trastornos gastrointestinales que eventualmente conduzcan a la suspensión del tratamiento hipoglicemiante. Por otro lado, las biguanidas no se recomiendan en casos de daño crónico de los riñones y el hígado. En tales casos, la prescripción de las biguanidas debe hacerse según el estado del filtrado glomerular (FG). Si el  $FG < 30 \text{ mL} \cdot \text{minuto}^{-1}$ , el tratamiento con biguanidas debe abandonarse por completo.

Figura 1. Fármacos con acción hipoglicemiante. Sistema de clasificación y mecanismos de acción.



Fuente: Construcción propia del autor.

### *Sulfonilureas*

En el momento actual, las sulfonilureas son el segundo agente farmacológico de uso más común en la DMT2,<sup>7</sup> inmediatamente después de las biguanidas; son medicamentos baratos y de uso extendido, y tienen un rápido efecto reductor de la glucemia basal. Hasta ahora, se tienen 3 generaciones de sulfonilureas, dentro de las que se destacan la tolbutamida (primera generación), la glibenclamida (segunda generación), y la glimepirida (tercera generación)\*.

Las sulfonilureas ejercen un efecto hipoglicemiante agudo al actuar sobre la célula  $\beta$  del páncreas endocrino estimulando la secreción de insulina; junto con un efecto hipoglicemiante crónico debido a la potencialización de la acción de la insulina, un aumento del número de receptores para la insulina y/o la promoción de la unión de la hormona a los sitios receptores existentes en los tejidos sensibles a la misma.

\* Las generaciones de las sulfonilureas se refieren al año en que fueron desarrolladas y puestas en el mercado. Así, la tolbutamida fue la primera de las sulfonilureas desarrollada en los 1950s, y durante muchos años empleada como una alternativa a la insulino terapia (en este entonces el único hipoglicemiante posible). La glibenclamida fue desarrollada en los 1960s como una opción superior a la tolbutamida en cuanto a los beneficios y la seguridad. La glimepirida apareció a finales de los 1970s, y es hoy por hoy la más usada de las sulfonilureas.

No obstante, las bondades anotadas, las sulfonilureas no están exentas de complicaciones, entre ellas, la ganancia involuntaria de peso, y el riesgo de hipoglicemia, sobre todo en los sujetos ancianos. En vista de ello, las sulfonilureas están contraindicadas en casos de cetoacidosis diabética y estados hiperosmolares, Diabetes tipo 1, durante el embarazo y la lactancia; y en casos de insuficiencia orgánica crónica (hepática/renal).

### ***Meglitinidas***

Las meglitinidas comparten los mecanismos de acción de las sulfonilureas y actúan estimulando la secreción pancreática de insulina por inhibición de los canales de potasio dependientes de ATP que existen en las células  $\beta$ , aunque a través de sitios diferentes de unión.<sup>8-9</sup> La acción hipoglicemiante de las meglitinidas es rápida, se observa 30 minutos después de la administración; y de corta duración (4 horas), lo que facilita el control postprandial de la glucemia y con ello el horario de alimentación del sujeto.

### ***Tiazolidinedionas***

Las tiazolidinedionas (también conocidas como glitazonas) son hipoglicemiantes orales que actúan estimulando los receptores nucleares que son activados por el proliferador del peroxisoma (PPARs). Tras la unión de las tiazolidinedionas a estos receptores, se produce el aumento de la deposición de ácidos grasos en el tejido adiposo, y la disminución concomitante de las cantidades presentes de ellos en la sangre. Así, se “fuerza” a las células (que en condiciones naturales no usan la glucosa como sustrato metabólico) a consumirla. De esta manera, las tiazolidinedionas mejoran la sensibilidad de los tejidos periféricos (en particular el músculo esquelético) a la acción de la insulina.<sup>10</sup>

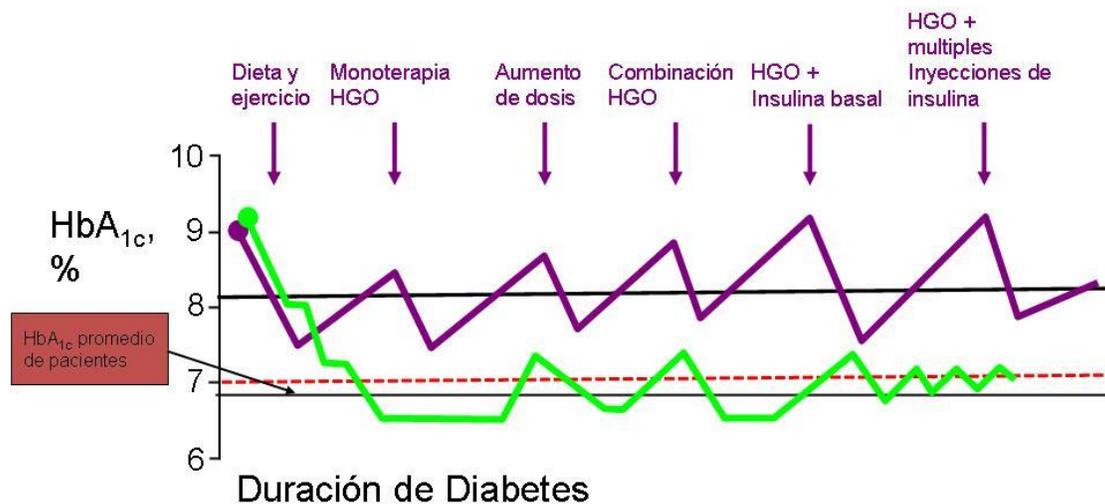
Las glitazonas estarían indicadas en aquellos diabéticos con riesgo elevado de daño cardiovascular, debido al avance de la arteriosclerosis, o por la presencia sobreañadida de obesidad central, esteatosis hepática no alcohólica, dislipidemias, e hipertensión arterial. Con el uso continuado de las tiazolidinedionas se podría aminorar la progresión de la Diabetes.

Entre los efectos adversos del uso de las glitazonas se encuentran el aumento involuntario de peso corporal, el riesgo de aparición de edemas, el riesgo de insuficiencia cardíaca, el riesgo incrementado de fractura de huesos largos, y el probable incremento del riesgo de daño coronario agudo e infarto del miocardio.

### ***Actuación médica y farmacológica en las distintas etapas de la progresión de la Diabetes mellitus, incluidas las complicaciones***

Teniendo como punto de partida las concentraciones séricas de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), la duración, evolución y progresión de la enfermedad, y la (posible) ocurrencia de complicaciones en el momento del diagnóstico de la DM, se ha recomendado la combinación de varios medicamentos con acción hipoglicemiante dentro de un plan terapéutico único.<sup>11</sup> De esta manera, el tratamiento farmacológico de la DM se estructuraría como sigue: *Monoterapia: Hipoglicemiante oral (una biguanida de preferencia):* Si Hb1Ac < 7.5% en ausencia de complicaciones; *Terapia doble (Biguanidas + Tiazolidinedionas):* Si HbA1c  $\geq$  7.5% en presencia de complicaciones; *Terapia doble/triple (Sulfonilureas + Tiazolidinedionas + Promotores del efecto incretina):* Si Hb1Ac > 9.0% en ausencia de complicaciones; e *Insulina + otras terapias:* Hb1Ac > 9.0% en presencia de complicaciones; respectivamente.

Figura 2. Pautas para la implementación de las terapias hipoglicemiantes simultáneas. Leyenda: HGO: Hipoglicemiantes orales. La línea discontinua de color rojo indica el comportamiento deseado de la HbA<sub>1c</sub> durante el seguimiento del paciente. La línea superior de color negro indica el máximo valor permisible de la HbA<sub>1c</sub> para denotar el control metabólico. La línea de color verde se corresponde con la respuesta esperada en el paciente tras el tratamiento hipoglicemiante. La línea de color morado representa los valores de la HbA<sub>1c</sub> observados en los distintos momentos del seguimiento, y que justificarían los cambios anotados en la conducta médica.



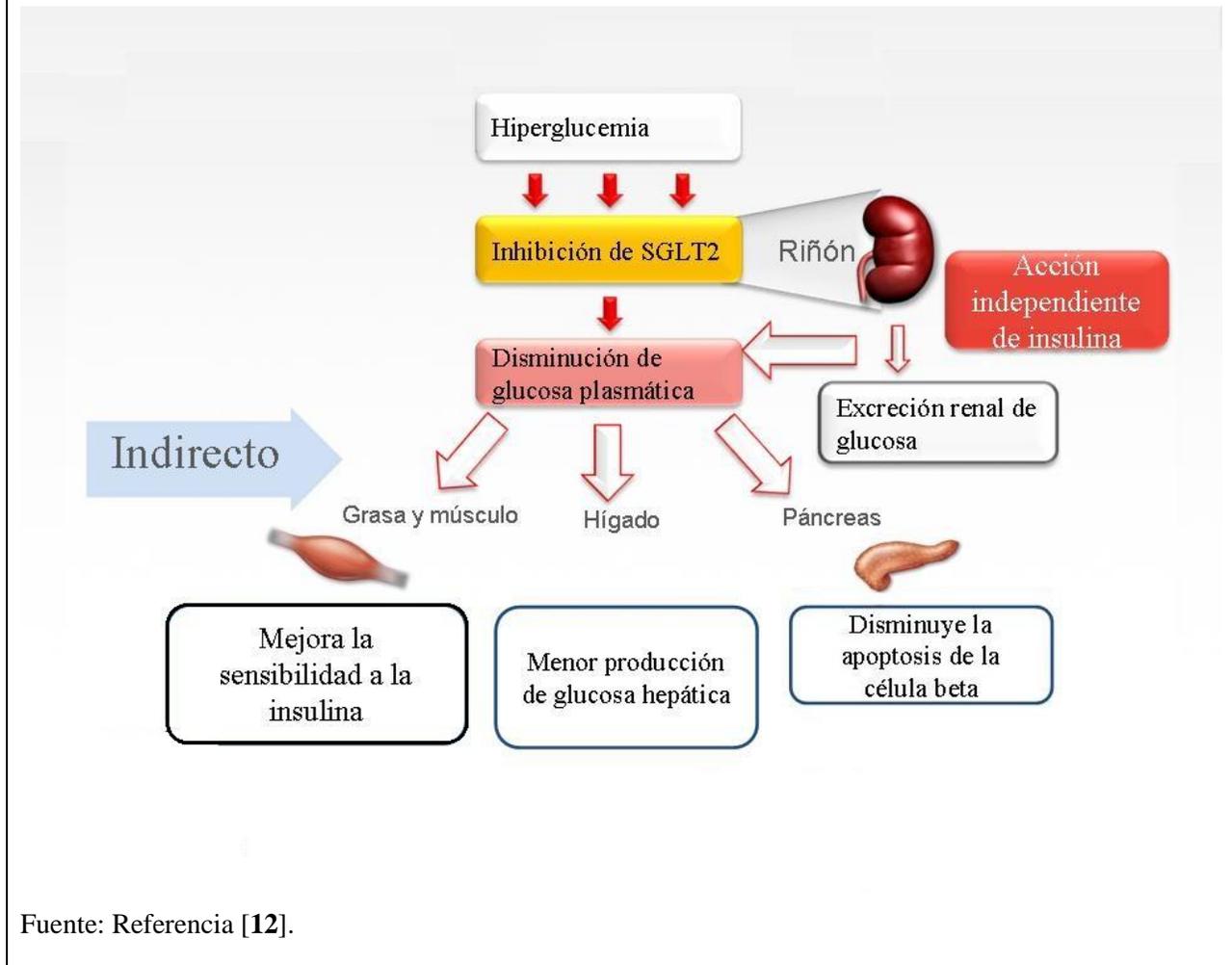
Fuente: Referencia [11].

No obstante lo dicho, estas recomendaciones no deberían ser universales, y administrarse acríticamente, y siempre se adecuarán a la situación clínico-metabólica particular del enfermo. También se ha de advertir que la medicación hipoglicemiante comporta un costo económico para el enfermo, así como dedicación y disciplina para que sea efectiva.

### ***Otros medicamentos empleados en el tratamiento farmacológico de la Diabetes mellitus***

Junto con los hipoglicemiantes de efectividad reconocida como las biguanidas, las sulfonilureas, las meglitinidas y las tiazolidinedionas, hoy se disponen de otros medicamentos para el tratamiento de la DM, y que pueden actuar mediante la modificación de elementos regulatorios de vías tanto dependientes como independientes de la acción de la insulina. También se tienen otras drogas que, habiendo sido diseñadas para otros fines terapéuticos, hoy se emplean en vistas de la influencia sobre la homeostasis de la glucosa y la mejoría de la sensibilidad tisular a la acción de la insulina.

Figura 3. Mecanismos de acción de los inhibidores del cotransportador renal 2 Sodio-Glucosa.



Fuente: Referencia [12].

### ***Inhibidores del cotransportador renal 2 sodio-glucosa***

En el intestino delgado la glucosa es absorbida a través del cotransportador 1 de sodio-glucosa con la ayuda de la proteína transportadora GLUT2. Por el contrario, a nivel del riñón, la glucosa presente en el ultrafiltrado glomerular es reabsorbida completamente en el túbulo contorneado proximal vía los cotransportadores sodio-glucosa (SG) SG-1 y SG-2 y los transportadores GLUT 1 y 2. Es entonces posible que la inhibición de la reabsorción tubular de glucosa contribuya a un mejor control metabólico del sujeto diabético al forzar la excreción urinaria aumentada de glucosa.<sup>12</sup>

El uso de los inhibidores del cotransportador 2 Sodio-Glucosa trae consigo la disminución de la glucemia basal, efecto terapéutico que se traslada a una mejor sensibilidad periférica a la acción de la insulina, por un lado; y una menor producción hepática de glucosa por el otro; los que eventualmente conducen a una reducción (moderada) de la HbA1c. El uso de los inhibidores del cotransportador 2 Sodio-Glucosa también se asocia a la reducción del peso corporal del sujeto.

Lo anterior no quiere decir que el uso de los inhibidores del cotransportador 2 Sodio-Glucosa sea totalmente seguro. Algunos pacientes pueden experimentar cetoacidosis diabética debido a una sobreproducción de cuerpos cetónicos como mecanismo compensatorio a los cambios en la glicemia basal. Si el caso fuera, el tratamiento con los inhibidores del cotransportador 2 Sodio-Glucosa debe interrumpirse, la cetoacidosis corregirse, y monitorear estrechamente la glucemia basal del paciente.

### ***Medicamentos promotores del efecto incretina***

Las incretinas son hormonas producidas por el intestino delgado para estimular la producción pancreática de insulina en respuesta a la glucosa luminal.<sup>13</sup> El glucopéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP) y el péptido 1 parecido al glucagón (GLP-1) son las principales incretinas humanas. La secreción yeyunal de incretinas es proporcional a las cantidades de glucosa que se acumulan en la luz del yeyuno. Los niveles de incretinas producidos por el intestino delgado son controlados por las enzimas dipeptidil-aminasa 4 (DPP-4). Tanto el GLP-1 como el GIP son rápidamente metabolizados por las enzimas DPP-4 en la luz yeyunal, regulando así la producción pancreática de insulina.

Se han desarrollado medicamentos que promueven el efecto incretina para asegurar una mayor presencia de tales hormonas en la luz yeyunal, y con ello, tanto una mayor absorción intestinal de glucosa como una mayor producción pancreática de insulina. Los inhibidores de la actividad DPP-4 constituyen el primer grupo de estos medicamentos, y pueden aumentar los niveles basales y pandriales del GLP-1, y con ello, reducir la glucosa basal y pospandrial; mejorar las funciones del páncreas endocrino; aumentar la sensibilidad periférica a la acción de la insulina; y ejercer un potencial efecto protector de las células  $\alpha$  (productoras de glucagón) y  $\beta$  (productoras de insulina) del páncreas endocrino.<sup>14</sup> De esta manera los inhibidores de la DPP-4 contribuyen a la mejoría de la HbA1c. Los inhibidores de la actividad DPP-4 también se destacan por el bajo riesgo de hipoglicemia tras la administración.

Tabla 2. Indicaciones de los inhibidores de la DPP4

Monoterapia	Cuando la dieta y el ejercicio no son suficientes, y la metformina no sea tolerada o esté contraindicada
Terapia combinada con otros hipoglicemiantes no insulínicos	En combinación con otros hipoglicemiantes orales (metformina   Sulfonilureas   glitazonas) cuando por sí solos no permiten alcanzar el control metabólico
Terapia combinada con la insulina	En combinación con la insulina

Los agonistas del GLP-1 son productos sintéticos que exhiben las mismas acciones del GLP-1, y por lo tanto, son capaces de reconocer y unirse al receptor de la incretina, y por consiguiente, estimular la producción pancreática de la misma para lograr los efectos metabólicos deseados.<sup>15</sup> Los agonistas del GLP-1 no son afectados por la acción de las dipeptidasas, se administran por vía subcutánea, y son capaces de deprimir las cifras séricas basales y postpandriales de glucosa, y de disminuir las concentraciones séricas de la HbA1c entre 0.8 – 1.7%.

La acción de los agonistas del GLP-1 es glucosa-dependiente, exhiben efecto saciante, inducen reducción del peso corporal, disminuyen la presión sistólica y las cifras de los lípidos séricos, prolongan la supervivencia de las células  $\beta$  del páncreas endocrino, y tienen efecto protector sobre las neuronas y los cardiomiocitos.

El uso de los agonistas del GLP-1 no produce hipoglicemias. Cuando ello ha ocurrido, ha sido por la concurrencia de una sulfonilurea. La hipoglicemia se ha suprimido después de reducción de la dosis de la sulfonilurea.

Los agonistas del GLP-1 son una alternativa de segunda elección, cuando el paciente no responde a una biguanida (como la metformina), o es intolerante a la misma. Debido al efecto reductor del peso corporal que inducen, el uso de los agonistas del GLP-1 se reserva para los diabéticos con un IMC  $> 30 \text{ Kg.m}^{-2}$ .

A pesar de las ventajas señaladas, los agonistas del GLP-1 enfrentan varios inconvenientes, el principal, el costo elevado del tratamiento. Estos medicamentos son de administración subcutánea, y pueden causar lesiones en el sitio de inyección. Se han descrito trastornos gastrointestinales tras el uso de los mismos que suelen disminuir | prevenirse con una titulación progresiva de la dosis prescrita. Por otro lado, no se ha demostrado que el uso de los agonistas del GLP-1 reduzca las complicaciones cardiovasculares a largo plazo (incluido el riesgo de muerte súbita).

Finalmente, algunos estudios han apuntado hacia un riesgo incrementado de pancreatitis aguda y cáncer de páncreas después del uso de los agonistas del GLP-1. Si bien las evidencias reunidas hasta el momento no han justificado estos reclamos, lo cierto es que la cautela ha aminorado el entusiasmo sobre los posibles beneficios de estos medicamentos.

Tabla 3. Comparación de las acciones de los agonistas del GLP-1 y los inhibidores de la dipeptidasa en el tratamiento de la Diabetes mellitus

Características	Agonistas del GLP 1	Inhibidores de la DPP4
Vía de administración	Inyección subcutánea	Oral
Posología	1-2 veces x día	1-2 veces x día
Reducción de Hb glicosilada	0.6 – 1.7 %	0.5 – 0.8 %
Hiper glucemia post-prandial	Reducida	Reducida
Secreción de glucagon	Suprimida	Suprimida
Reducción del peso corporal	Reducido	Neutro
Apetito	Suprimido	Neutro
Vaciamento gástrico	Disminuido	Sin efecto
Eventos de hipoglucemia	Raro	Raro
Efectos gastrointestinales	Náuseas y diarreas	Raro
Otros efectos extra-gastrointestinales	Exenatide: Reacción alérgica	Raro
Preservación de la funcionalidad de las células beta	+++++	++
Nombres comerciales	Exenatide	Sitagliptina Vildagliptina

### ***Inhibidores de la $\alpha$ -glucosidasa***

Los inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa reducen la absorción intestinal de la glucosa mediante la inhibición reversible de la acción catalítica de las enzimas que (como las maltasas) escinden el enlace glicosídico que sostienen las unidades de glucosa dentro de la molécula del almidón, carbohidratos complejos y otros polisacáridos.<sup>16</sup> La inhibición de la actividad  $\alpha$ -glucosidasa se trasladaría a una menor liberación de los productos de la digestión de almidones y glúcidos, y con ello, una absorción retardada de los mismos, y un menor pico postprandial de glucosa.

Dados sus mecanismos de acción, los inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa podrían emplearse en el tratamiento de los pacientes con estados alterados de la utilización periférica de los glúcidos, y donde se incluirían a la Prediabetes y la DMT2. Otros beneficios esperados de los inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa serían la reducción del riesgo de complicaciones cardiovasculares al actuar sobre el pico postprandial de glucosa, y el retardo en la progresión del paciente con Prediabetes hacia la DMT2. No obstante, no se ha demostrado fehacientemente la superioridad terapéutica de los inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa sobre otros medicamentos hipoglicemiantes honrados por la práctica como las biguanidas.

### ***Secuestradores de los ácidos biliares***

Los ácidos biliares son detergentes biológicos naturales que se descargan en la luz duodeno-yeyunal para facilitar la absorción de las grasas y los lípidos de origen dietético, así como las vitaminas liposolubles. Existe una intensa circulación enterohepática de ácidos biliares entre el íleon terminal y el hígado para el reciclaje de los mismos y reutilización en la bilis. La circulación enterohepática de ácidos biliares es fundamental en la regulación de la homeostasis y el tráfico inter-orgánico de los ácidos biliares.

Los ácidos biliares también intervienen en la regulación de la biota intestinal<sup>†</sup>, la secreción de incretinas<sup>‡</sup>, y la producción del factor FGF15/19 de crecimiento del fibroblasto, el que, a su vez, modula la homeostasis de la energía metabólica, y por extensión, el metabolismo de los glúcidos y los lípidos.

Los secuestradores de los ácidos biliares (SAB) fueron inicialmente desarrollados como agentes hipolipemiantes en el tratamiento de las hiperlipidemias.<sup>17</sup> El secuestro de los ácidos biliares serviría para estimular la producción hepática de ácidos biliares a partir de una mayor utilización del colesterol. La acción hipolipemiante de los SAB podría entonces servir para reducir el riesgo cardiovascular en sujetos diabéticos.

Los efectos terapéuticos de los SAB han sido estudiados en combinación con estatinas, fibratos, e inhibidores de la absorción intestinal del colesterol. La asociación de un SAB con un tratamiento establecido para la DM (como serían los hipoglicemiantes orales, o la propia insulina) se trasladaba a una importante disminución de las cifras de HbA1c.<sup>18-19</sup>

---

<sup>†</sup> La presencia de los ácidos biliares en la luz del intestino grueso desencadena diarreas coleréticas.

<sup>‡</sup> La llegada del quimo (que contiene ácidos biliares) al íleon terminal dispara señales a nivel del duodeno y el hipotálamo para terminar la ingestión de alimentos.

No se han establecido definitivamente las relaciones entre la producción y la circulación enterohepática de sales biliares, el mecanismo de acción de los SAB y el metabolismo de la glucosa. Se estipula que los ácidos biliares pueden aumentar la secreción del péptido GLP-1 parecido al glucagón que exhibe propiedades incretinas. Los SAB promoverían así una mayor actividad incretina, lo que resultaría en una mayor internalización celular de la glucosa, aumento del efecto sacietógeno de los alimentos, y un vaciamiento gástrico más lento.

### ***Análogos de la amilina***

La amilina es una hormona producida por las células  $\beta$  del páncreas endocrino que también sintetizan la insulina.<sup>20</sup> La amilina puede inducir pérdida de peso, mostrar efecto sacietógeno, y provocar una disminución de las cantidades ingeridas de alimentos durante las comidas. La amilina también disminuye el efecto hedónico y recompensador de los alimentos, lo que contribuye igualmente a la regulación de la conducta alimentaria del sujeto. Luego, el uso de una droga con efectos análogos a los de la amilina podría ser una interesante adición al tratamiento de la DM. Hasta la fecha, la pramlintide es el único análogo de la amilina aprobado para el tratamiento farmacológico de la DM.

### ***Sobre la efectividad de las terapias farmacológicas de la Diabetes mellitus***

La Tabla 4 muestra la efectividad terapéutica en el tratamiento de la DM de los distintos medicamentos discutidos en este texto, medida ésta de la reducción en las cifras séricas de la HbA1c. Las biguanidas, las sulfonilureas y las glitazonas se destacan por la reducción observada en la HbA1c, convirtiéndolas así en los medicamentos de elección en el tratamiento de la DM.

Los agonistas del GLP-1 (como el Exenatide) son los otros medicamentos que muestran una favorable respuesta en la reducción de la HbA1c, por lo cual hoy son considerados en los esquemas de tratamiento de la DM. Sin embargo, la ruta de administración unido al requerimiento de varias dosis diarias para el logro de las metas terapéuticas, y el costo corriente, impiden una difusión mayor de esta categoría de medicamentos.

La efectividad terapéutica en el tratamiento de la DM dependería de muchos factores, entre ellos, la protección de la funcionalidad del páncreas endocrino y la corrección del defecto ocurrido en el órgano-diana. El logro de tales metas justificaría entonces la combinación de varias drogas en un solo esquema terapéutico, o el uso de una presentación farmacéutica que combine dos (o más drogas). Ello se justificaría más si se tiene en cuenta que la DM es una enfermedad multi-órgano en su impacto y complicaciones, y de curso crónico y progresivo; y también que en muchas ocasiones (más de las que se admitirían) el diagnóstico definitivo y la intervención farmacológica se hacen cuando el paciente acumula varios años de evolución y muestra ya algunas de las complicaciones. Así, la terapia combinada permitiría una respuesta más temprana, resultados más favorables, un mejor control metabólico en un tiempo más breve, y la prevención de complicaciones como el infarto coronario o el infarto cerebrovascular. En virtud de todo ello, para muchos especialistas el futuro del tratamiento medicamentoso de la DM estaría en las combinaciones metformina + sulfonilurea + tiazolidinediona o metformina + sulfonilurea + agonista del GLP-1.

Tabla 4. Efectividad terapéutica de las terapias farmacológicas de la Diabetes mellitus.

Medicamento	Vía de administración	Impacto sobre la resistencia a la insulina	Órgano-diana	Componente-diana de la respuesta glucémica	Reducción en la HbA1c
Biguanidas	Oral	Sí	Hígado	Glucemia basal	1.5
Sulfonilureas	Oral	No	Páncreas	Ambas	1.5 – 2.0
Meglitinidas	Oral	No	Páncreas	Glucemia postpandrial	0.5 – 2.0
Glitazonas	Oral	Sí	Músculo esquelético Tejido adiposo	Ambas	1.0 – 1.5
Inhibidores de la actividad $\alpha$ -glucosidasa	Oral	No	Tracto gastrointestinal	Glucemia postpandrial	0.5 – 1.0
Inhibidores de la DDP-4	Oral	No	Páncreas Hígado	Glucemia postpandrial	0.5 – 0.7
Secuestradores de los ácidos biliares	Oral	No	Tracto gastrointestinal	Glucemia postpandrial	0.4
Inhibidores del SGLT2	Oral	Posible	Riñón	Glucemia basal	0.7 – 1.1
Agonistas del GLP-1	Subcutánea	No	Páncreas Hígado Cerebro Tracto gastrointestinal	Ambas A corto plazo: Sobre la glucemia basal A largo plazo: Sobre ambas fases	0.8 – 1.5
Análogos de la amilina	Subcutánea	No	Páncreas Hígado Cerebro Tracto gastrointestinal	Glucemia postpandrial	0.6
Insulina	Subcutánea	Sí	---	Basal: Glucemia basal En bolo: Glucemia postpandrial	Depende de las metas terapéuticas

Fuentes: Referencias [21]-[22].

## CONCLUSIONES

La prescripción dietoterapéutica por sí sola no basta para llevar las cifras elevadas de la glucosa sérica de vuelta a la normalidad. Se han desarrollado varias categorías de medicamentos hipoglicemiantes que ejercen sus acciones terapéuticas tanto en vías dependientes de la insulina como independientes de la influencia de la misma. Las dosis de los medicamentos, y los fármacos a emplear, así como la combinación de los mismos, deben ser tales que aseguren la

satisfacción continua en el tiempo de las metas terapéuticas. La combinación metformina + sulfonilurea sigue siendo una combinación costo-efectiva y muy bien tolerada por la mayoría de los pacientes.

Tabla 5. Cambios en la glucemia basal y la hemoglobina glicosilada anticipados de acuerdo con la combinación empleada de hipoglicemiantes. Se debe tener en cuenta que la efectividad terapéutica de la combinación en cuestión depende del efecto sobre el peso corporal del paciente, los lípidos séricos, y la cuantía de la glucemia basal. El costo y la dosis de administración serían otros de los factores a considerar en el uso de una combinación sobre otra.

Combinación de hipoglucemiantes	Disminución esperada	
	Glucemia basal (en ayunas), mg.dL <sup>-1</sup>	HbA1c (%)
Sulfonilureas + Metforminas	64	1.7
Sulfonilureas + Inhibidores de la $\alpha$ -glucosidasa	25	0.9
Sulfonilureas + Glitazonas	38 – 56	0.9 – 1.8
Glinidas + Metforminas	39	1.4
Inhibidores de la $\alpha$ -glucosidasa + Metforminas	10	0.8
Glitazonas + Metforminas	41	1.2

Fuente: Construcción propia del autor con datos tomados de la literatura consultada.

## EPILOGO

### *¿Cuál es el problema que representa hoy el tratamiento de la DM?*

Durante su presentación ante el Congreso Anual de la Asociación Norteamericana de Diabetes (ADA) en Junio del 2008, el Dr. DeFronzo mencionó que el tratamiento farmacológico actual de la DM basado en los algoritmos propuestos por los cuerpos de expertos y las sociedades profesionales no están funcionando como se hubiera anticipado, si se juzga por el impacto de las complicaciones de la enfermedad, y el costo incrementado de la contención de las mismas, con la consiguiente merma de la efectividad terapéutica de los medicamentos hipoglicemiantes.<sup>23</sup> El Dr. DeFronzo se extendió para afirmar que, cuando una persona es diagnosticada con DM, ésta ha perdido ya el 80 % de la funcionalidad del páncreas endocrino, y que los medicamentos disponibles corrientemente no siempre aseguran la preservación de la funcionalidad remanente, limitando así la efectividad del hipoglicemiante prescrito. Solo un nuevo modelo de cómo tratar la DM será la llave para el mejor control de la enfermedad y sus complicaciones.<sup>23</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in Diabetes- 2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl 1):S73-S85. Disponible en: <http://doi:10.2337/dc18-S008>. Fecha de última visita: 6 de Febrero del 2020.
2. Stirban AO, Tschoepe D. Cardiovascular complications in Diabetes: Targets and interventions. *Diabetes Care* 2008;31(2 Suppl):S215-S221.

3. Venditti EM, Kramer MK. Necessary components for lifestyle modification interventions to reduce diabetes risk. *Curr Diab Rep* 2012;12:138-46.
4. Shrivastava SR, Shrivastava PS, Ramasamy J. Role of self-care in management of Diabetes mellitus. *J Diab Metab Disorder* 2013;12:14-21.
5. Lorenzati B, Zucco C, Miglietta S, Lamberti F, Bruno G. Oral hypoglycemic drugs: Pathophysiological basis of their mechanism of action. *Pharmaceuticals* 2010;3:3005-20.
6. Bailey CJ. Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care* 1992;15:755-72.
7. Sola D, Rossi L, Schianca GPC, Maffioli P, Bigliocca M, Mella R; *et al.* Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Arch Med Sci* 2015;11:840-7.
8. Grant JS, Graven LJ. Progressing from metformin to sulfonylureas or meglitinides. *Workplace Health Safety* 2016;64:433-9.
9. Lamos EL, Stein SA, Davis SN. Sulfonylureas and meglitinides: Historical and contemporary issues. *Panminerva Medica* 2013;55:239-46.
10. Diamant M, Heine RJ. Thiazolidinediones in type 2 Diabetes mellitus. *Drugs* 2003;63:1373-406.
11. Del Prato S, Felton AM, Munro N, Nesto R, Zimmet P, Zinman B. Improving glucose management: Ten steps to get more patients with type 2 Diabetes to glycaemic goal: Recommendations from the Global Partnership for Effective Diabetes Management. *Int J Clin Pract* 2005;59:1345-55.
12. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E; *et al.* Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 Diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Int Med* 2013;159:262-74.
13. Holst JJ, Vilsbøll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 Diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol* 2009;297:127-36.
14. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch C. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 Diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2.
15. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 Diabetes mellitus. *Nature Rev Endocrinol* 2012;8:728-42.
16. van de Laar FA. Alpha-glucosidase inhibitors in the early treatment of type 2 Diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:1189-95.
17. Li T, Chiang JY. Bile acids as metabolic regulators. *Curr Opin Gastroenterol* 2015;31(2):159-65. Disponible en: <http://doi:10.1097/MOG.000000000000156>. Fecha de última visita: 8 de Febrero del 2020.
18. Goldfine AB, Fonseca VA. The use of colesevelam HCl in patients with type 2 Diabetes mellitus: Combining glucose-and lipid-lowering effects. *Postgrad Med* 2009;121(1 Suppl): S13-S18.
19. Handelsman Y. The role of colesevelam HCl in type 2 Diabetes mellitus therapy. *Postgrad Med* 2009;121(1 Suppl):S19-S24.
20. Boyle CN, Lutz TA, Le Foll C. Amylin- Its role in the homeostatic and hedonic control of eating and recent developments of amylin analogs to treat obesity. *Mol Metab* 2018;8: 203-10.
21. Unger J, Parkin GG. Type 2 Diabetes: an expanded view of pathophysiology and therapy. *Postgrad Med* 2010;122:145-57.
22. Cornell S, Dorsey VJ. Diabetes pharmacotherapy in 2012: Considerations in medication selection. *Postgrad Med* 2012;124:84-94.
23. DeFronzo RA. From the triumvirate to the “ominous octet”: A new paradigm for the treatment of type 2 Diabetes mellitus. *Clin Diabetol* 2009;10:101-28.