

Nuevos fármacos en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

Arturo Zárate-Treviño,* Carlos Enrique Tene**

Recepcion 19110198 aceptacion25/11/98

La diabetes mellitus "no dependiente de la administración de insulina" o diabetes tipo 2, es una enfermedad frecuente que se asocia con elevadas tasas de mortalidad y morbilidad. Se considera que se ocasiona esencialmente por factores ambientales y genéticos que propician un defecto en la secreción de insulina y alteración en la acción tisular de esta hormona, que dificulta el aprovechamiento de la glucosa circulante. No hay duda que en el tratamiento del diabético son esenciales la dieta, el ejercicio físico y la educación. Se sabe que evitar la obesidad tiene un efecto positivo sobre la sensibilidad a la insulina y por ello se insiste en la necesidad de realizar ejercicio físico de forma rutinaria y mantener un peso ideal. Cuando las medidas dietéticas y el ejercicio son suficientes para la disminución de los niveles de glucemia es necesario el uso adicional de medicamentos.

Se ha dicho que en las últimas décadas el avance logrado es pobre en cuanto al desarrollo de los nuevos medicamentos que ofrecen una mejor esperanza al diabético; la mayor parte de los tratamientos actuales no ofrece el control adecuado del paciente, pues se observan fallas secundarias con el uso de medicamentos y no se ha logrado prevenir la progresión de las complicaciones crónicas ni retardar su aparición.² Por lo tanto, existe en la actualidad una intensa investigación destinada al desarrollo de fármacos más efectivos, seguros y aceptables; los principales enfoques son para mejorar tisularmente

el efecto de la insulina, un estímulo adecuado sobre la secreción de la misma, un metabolismo más eficiente de los carbohidratos y de las grasas, así como la manipulación de la absorción intestinal de los azúcares y los lípidos.

Fármacos estimulantes del páncreas

Las sulfonilureas (tolbutamida, clorpropamida, glibenclamida, glipizida, glicazida y gliquinona) han sido los fármacos tradicionales que se usan para estimular la secreción pancreática de insulina debido a su interacción con receptores de membrana celular asociados a canales de potasio que generan cambios de polarización que ocasionan la salida de la insulina.³

Una nueva sulfonilurea, la glimepirida, que se une a una diferente proteína del receptor membranaral, incrementa la captación de glucosa por un proceso que no depende de la insulina. Probablemente se encuentre implicado en esto la expresión incrementada de GLUT 1 y GLUT 4 las cuales son proteínas que, a manera de compuertas, permiten el paso de la glucosa al interior de la célula.⁴ La glimepirida tiene varias ventajas sobre la glibenclamida debido a que tiene acción más rápida y no produce episodios de hipoglucemia; además es efectiva con una sola toma al día lo cual lo podría hacer más aceptable para el paciente.

*Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano Seguro Social, México, DF.

**Alumno de la Maestría en Ciencias Médicas CONACyT/IMSS/UNAM.

Correspondencia: Dr. A. Zárate, Agrarismo 208-601, México DF. Tel 588-75-21 y 627-69-13. Fax 272-64-58, e-mail: zarate@planet.com.mx

La repaglinida, que no es una sulfonilurea, tiene un mecanismo de acción diferente: regula los canales de potasio sensibles a la ATP en la membrana de la célula β .⁵ Su absorción intestinal es inmediata por lo cual asegura un control más adecuado de las hiperglucemias que siguen a las comidas y se metaboliza en el hígado sin dar metabolitos activos. Por lo mismo, no existe el riesgo de episodios de hipoglucemia de aumento de peso, pues no hay hiperinsulinemia. El único inconveniente sería su administración antes de cada comida pero esto sería relativo.

La nateglinida es un estereoisómero de la D-fenilalanina con una rápida y corta acción por lo cual también evita las hiperglucemias postprandiales sin riesgo de episodios de hipoglucemia.⁶ El uso más general de la repaglinida y de la nateglinida permitirá conocer las ventajas de cada uno y sus indicaciones óptimas.

El costo y el acceso de la glimepirida, nateglinida y repaglinida serán factores determinantes en la popularidad y uso de estos nuevos fármacos.

Sensibilizadores a la acción periférica de la insulina

Son los agentes que reducen la resistencia a la insulina que se presenta en los tejidos, particularmente el músculo esquelético y la grasa. Por esto son conocidos como "insulino-sensibilizadores". Estos fármacos favorecen la entrada y el aprovechamiento de la glucosa circulante.⁷ No tienen efecto directo sobre el páncreas y por tal motivo no producen secreción de insulina; el mecanismo fundamental es a través de promover el metabolismo no oxidativo de la glucosa en el músculo y suprimir la gluconeogénesis hepática. Estos fármacos pertenecen a la familia de las tiazolidinedionas y los más estudiados son la troglitazona y la rosiglitazona que actúan como estimulantes de algunos activadores nucleares que regulan la expresión de enzimas que participan en el metabolismo intermediario, particularmente de los ácidos grasos y posiblemente en la translocación de los GLUT 4 a nivel membranar para permitir el paso de la glucosa.⁸ Las primeras observaciones clínicas han demostrado su efectividad en el control de la hiperglucemia y colateralmente sobre la dislip-

proteinemia. No producen secreción de insulina y por lo tanto no causan sucesos de hipoglucemia ni efectos sobre el peso corporal. Hasta ahora sólo se han usado junto con otros medicamentos en la diabetes mellitus 2, aunque se están llevando a cabo estudios para determinar su utilidad en la etapa de resistencia a la insulina de varias condiciones clínicas incluyendo a los casos de intolerancia a los carbohidratos (casi como medida preventiva para el desarrollo de diabetes). Se han informado algunos casos de alteración en las pruebas de funcionamiento hepático en personas que recibieron troglitazona pero aún no se ha llegado a una conclusión acerca de este riesgo; la rosiglitazona no se ha acompañado de alteraciones hepáticas. Seguramente saldrán al mercado otros compuestos de este género.

Algo extraordinario ocurrió con un longevo fármaco, el metformin, que se había retirado de algunos mercados extranjeros cuando se asoció a casos de acidosis láctica. En muchos países el metformin se continuaba utilizando en asociación con las sulfonilureas aunque se desconocía su mecanismo molecular de acción. Ahora se sabe que las biguanidas vencen la resistencia a la insulina y colateralmente reducen la salida de glucosa hepática.⁹ Debido a que no influye en la secreción de insulina el metformin no induce hipoglucemia como las sulfonilureas ni afecta el peso corporal; es bien tolerado cuando se toma con las comidas, mejora los niveles de triglicéridos y colesterol de baja densidad y reduce la acción del activador del plasminógeno. El uso del metformin para el tratamiento de los estados de resistencia a la insulina aún se encuentra en estudio. Por otra parte, se ha determinado que el riesgo de provocar acidosis láctica es excepcional y por una indicación negligente. De manera general se puede aceptar que el metformin es un fármaco de gran utilidad cuando se asocia con otro antidiabético, además de que es bien tolerado y tiene bajo costo.¹⁰ Parece que en este momento no se requiere el desarrollo de nuevas biguanidas.

Interferencia de la absorción de carbohidratos

El principal objetivo es impedir la exagerada hiperglucemia postprandial a través de dos mecanismos: inhibiendo la α glucosidasa mediante acar-

bosa o retardando el vaciamiento gástrico con amilina. La acarbosa afecta la digestión de los carbohidratos complejos y por ello produce frecuentes molestias gastrointestinales sobre todo al inicio del tratamiento. Se refiere que la acarbosa podría tener un efecto aditivo benéfico cuando se combina con otros regímenes terapéuticos que incluyan dieta especial y sulfonilurea o sulfonilurea con metformin mejorando de manera significativa el control de los niveles de glucosa.¹¹ La acarbosa también podría utilizarse en la diabetes gestacional, pues prácticamente no pasa la barrera intestinal. Se está experimentando con otra sustancia, el miglitol, que tiene acción semejante a la de la acarbosa pero con la diferencia de que se absorbe en su totalidad no requiriéndose dieta pobre en almidones.¹²

Por otra parte, la amilina, que es un producto natural secretado por la células β del páncreas, se está utilizando para retardar el vaciamiento gástrico y así reducir la absorción de carbohidratos; aún no se ha demostrado que se inhiba la liberación de glucógeno. Como otros agentes que actúan sobre el proceso de absorción intestinal, el problema son las molestias gastrointestinales como son flatulencia, esteatorrea y dolor abdominal.¹³

Estudios experimentales

A fines de este siglo se ha despertado gran actividad farmacéutica para desarrollar nuevos medicamentos para el tratamiento de la diabetes, sin embargo no se visualiza nada espectacular. Una línea de estudio es sobre los agentes "antilípidicos" como el etomoxir que inhiben la síntesis de los ácidos grasos y aumentan el metabolismo de la glucosa. Su uso es limitado por la presentación frecuente de efectos indeseables.¹⁴ Se han hecho algunos estudios con un antagonista del glucagón sin resultados alentadores. Otra línea de investigación se refiere a la utilidad del vanadium para mejorar el aprovechamiento de la insulina, la oxidación de glucosa y la síntesis del glucógeno; pero debido a que se presentan severas molestias gastrointestinales se esperaría que estos compuestos carezcan de utilidad clínica.¹⁵ En animales de experimentación se ha estudiado la acción de sustancias que neutralizan un factor de necrosis tumoral α que se piensa podría interferir con la acción periférica de

insulina; sin embargo, resulta aventurado determinar la repercusión de este efecto en la diabetes humana.¹⁶ En la misma etapa experimental se encuentran los estudios con los antagonistas α 2 adrenérgicos.

Conclusión

Al principio se afirmó que la insulina, las sulfonilureas y las biguanidas persisten como los pilares farmacológicos que sustentan el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Nuevos agentes han venido a brindar la oportunidad de combinaciones medicamentosas para facilitar y mejorar el control metabólico; sin embargo, el objetivo crucial es encontrar la manera de retardar o detener las complicaciones crónicas que se presentan especialmente en el aparato cardiovascular y neurológico. La impresión es que el nuevo siglo no se iniciará con descubrimientos espectaculares en la diabetes y, como ésta es un problema de salud, la atención estará enfatizada al diagnóstico temprano y a la educación del paciente y del prestador del servicio. Si esto se logra, el desarrollo de nuevas modalidades farmacológicas vendrá simultáneamente.

Referencias

1. Scheen AJ, Lefebvre PJ. Pathophysiology of type 2 diabetes. In Kuhlmann J, Puls W editors. Handbook of experimental pharmacology: oral antidiabetics. Berlin: Springer Verlag. 1995: 7-42.
2. Scheen AJ. Drug treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the 1990s. *Drugs* 1997 Sep 54(3): 355-68.
3. Beck-Nielsen H, Hother-Nielsen O, Pedersen P. Mechanism of action of sulfonylureas with special reference to the extrapancreatic effect: an overview. *Diabetic Med* 1988; 5:613-20.
4. Balir-M, von-Holtey-M, Muller-G, Eckel-J. Direct stimulation of myocardial glucose transport and glucose transporter-1 (GLUT1) and GLUT4 protein expression by the sulfonylurea glimepiride. *Endocrinology*. 1995; 136(6):2547-53.
5. Lee MK, Miles PDO, Khoussheer M et al. Metabolic stimulation of troglitazone on fructose-induced insulin resistance in the rat. *Diabetes* 1994 43:1435-39.
6. Teboul-L, Gaillard-D, Staccini, Inadera-H, Amri-EZ, Grimaldi PA. Thiazolidinediones and fatty acids convert myogenic cells into adipose-like cells. *J Biol Chem* 1995 Nov 24; 270(47):28183-7.

9. **Campbell-RK, White-JR Jr, Saulie-BA.** Metformin. a new oral biguanide. *Clin-Ther.* 1996;18(3):360-71.
10. **DeFronzo-RA,** Goodinan-AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med* 1995;31:333(9):541-9.
11. **Vannasaeng-S, Ploybutr-S, Nitiyanant-W, Peerapatdit-T, Vichayanrat-A.** Effects of alpha-glucosidase inhibitor (acarbose) combined with sulfonylurea or sulfonylurea and metformin in treatment of non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Med Assoc Thai.* 1995;78(11): 578-85.
12. **Kingma PJ, Menheere PPCA, Sels JP et al.** Alpha-glucosidase inhibition by miglitol in NIDDM patients. *Diabetes Care.* 1992;15:478-83.
13. **Castillo MJ, Scheen AJ, Lefebvre PJ.** Amylin islet polypeptide: biochemistry, physiology, patho-physiology. *Diabetes Metab* 1995;21: 3-25.
14. **Schmitz-FJ, Rosen-P, Reinauer-H.** Improvement of myocardial function and metabolism in diabetic rats by the carnitine palmitoyl transferase inhibitor Etomoxir. *Horm-Metab-Res.* 1995;27(12):515-22.
15. **Shechter Y.** Insulin-mimetic effects of vanadate: possible implications for future treatment of diabetes. *Diabetes* 1990;39:1-5.
16. **Ofei F, Hurel S, Newkirk J, et al.** Effects of an engineered human anti-TNF- α antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM. *Diabetes* 1996;45:881-5.