

Avances en el enfoque y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

Coordinador:

Dr. Álvaro Huarte

Profesor Agregado de Clínica Médica 3. Hospital Maciel. Udelar

Diabetes

Dr. Franco Peverelli

Asistente Clínica Médica 3.
Facultad de Medicina. Udelar. Montevideo.

Dr. Álvaro Huarte

Profesor Agregado Clínica Médica 3.
Facultad de Medicina. Udelar. Montevideo.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades crónicas no transmisibles constituyen una de las principales causas de muerte a nivel mundial.

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es una pandemia mundial y en la actualidad es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad y representa una enorme carga económica para las instituciones de salud y a nivel social. En nuestro país la DMT2 es una causa importante de morbimortalidad con una prevalencia de 8,2%.

Esta pandemia, reflejo de la modernización de la sociedad, es, en parte, causada por un rápido incremento del sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico y la vida sedentaria actual^(1,2).

Las complicaciones crónicas de la diabetes son frecuentes, progresivas, graves y costosas. Incluyen la enfermedad macrovascular (enfermedad coronaria, evento cerebrovascular y enfermedad arterial periférica), enfermedad microvascular (nefropatía, neuropatía y retinopatía), así como insuficiencia cardíaca y enfermedad periodontal, que son responsables de la reducción en la esperanza de vida en ambos géneros⁽³⁾.

La DMT2 es una enfermedad crónica que requiere una atención médica continua, automonitoreo y apoyo psicosocial para evitar complicaciones agudas y reducir la complicaciones a largo plazo.

Hoy en día contamos con un amplio arsenal terapéutico al que se siguen incorporando nuevos fármacos para lograr un mejor control de esta enfermedad.

A la revisión de las pautas y tratamientos ya conocidos incorporaremos algunos nuevos fármacos ya disponibles en nuestro medio.

Clasificación y diagnóstico

Dra. Yuliana Giménez

Residente de Medicina Interna Clínica Médica 3
Hospital Maciel. Udelar. Montevideo.

Dra. Natalia Estramil

Residente de Medicina Interna
Clínica Médica 3
Hospital Maciel. Udelar

Dra. Florencia Sacchi

Postgrado de Medicina Interna Clínica Médica 3
Hospital Maciel. Udelar. Montevideo.

Dra. Raquel Monteghirfo

Asistente de Clínica Médica 3.
Hospital Maciel. Udelar. Montevideo.

La clasificación de la diabetes incluye cuatro clases clínicas:

- Diabetes Mellitus tipo 1, resulta de la destrucción de las células beta-pancreáticas, llevando a una deficiencia absoluta de insulina de naturaleza autoinmune o idiopática.
- Diabetes Mellitus tipo 2, se caracteriza por grados variables de resistencia a la insulina, alteración de la secreción de insulina y aumento de la producción de la glucosa.
- Otros tipos específicos de Diabetes
 - Defecto genéticos funcionales de la célula beta
 - Defectos genéticos de la secreción de la insulina
 - Enfermedades del páncreas exócrino
 - Endocrinopatías
 - Inducido por fármacos o agentes químicos
 - Infecciones
- Diabetes gestacional, es la que se diagnostica durante el embarazo.

EL DIAGNÓSTICO DE DM SE REALIZA SEGÚN LOS SIGUIENTES CRITERIOS

1. Síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia, adelgazamiento) y glicemia casual igual o mayor a 200 mg/dl.
2. Glicemia en ayunas mayor o igual a 126 mg/dl.
3. Glicemia 2 horas después de PTOG (prueba de tolerancia oral a la glucosa) mayor o igual a 200 mg/dl.

Los criterios 2 o 3 deben ser confirmados con un resultado adicional.

Desde el año 2010 The American Diabetes Association ha incorporado como criterio diagnóstico la presencia de la hemoglobina glicosilada mayor o igual a 6,5%.

Existen categorías intermedias que son los *estados de riesgo elevado de Diabetes*, como la glicemia de ayuno alterada, que es aquella que se encuentra entre 100 y 125 mg/dl según la ADA y la ALAD, y entre 110 y 125 mg/dl según la OMS, la intolerancia a la glucosa que se encuentra entre 140 y 199 mg/dl y la hemoglobina glicosilada entre 5,7 y 6,4%.

En Estados Unidos en el estudio NANHES III se encontró que 22,6% de los adultos de 45 a 74 años con sobrepeso tienen estados de riesgo elevado de Diabetes.

En 2003 la ADA define estados de riesgo elevado de Diabetes: "Es un estado que precede al diagnóstico de diabetes tipo 2. Esta condición es común, está en aumento epidemiológico y se caracteriza por elevación en la concentración de glucosa en sangre más allá de los niveles normales sin alcanzar los valores diagnósticos de diabetes. Se puede identificar a través de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (Tolerancia a la Glucosa Alterada, TGA) o a través de la glucemia en ayunas (glucosa alterada de ayuno, GAA). La mayoría de las personas con cualquiera de las dos condiciones desarrollará diabetes manifiesta dentro de un período de 10 años".

Tanto la GAA como la TGA están íntimamente relacionadas con el Síndrome Metabólico y no tan solo indican alto riesgo para el desarrollo de diabetes manifiesta. También, y en forma similar al Síndrome Metabólico, estas alteraciones indican riesgo de enfermedad vascular aterosclerótica⁽⁴⁾.

El diagnóstico de la diabetes mellitus es habitualmente tardío y se realiza cuando ya han aparecido complicaciones. Un cuarto de las personas con diabetes tipo 2 no ha sido diagnosticada aún, por lo que debemos identificar los pacientes en riesgo y realizar pruebas de tamizaje (ver Tabla II).

Tanto la glicemia de ayuno como la PTOG y HbA1C son adecuadas para el tamizaje⁽²⁾.

EVALUACIÓN CLÍNICA INICIAL

En la evaluación médica inicial se debe clasificar el tipo de diabetes, detectar las complicaciones e iniciar el plan terapéutico en conjunto con equipo multidisciplinario. Como ya fue mencionado, la educación del paciente y su grupo familiar es un pilar fundamental del tratamiento (ver Tabla I).

METAS DE CONTROL

El objetivo del tratamiento es controlar todos los factores de riesgo vascular, retrasar la aparición de las complicaciones crónicas o enlentecer su progresión de estar presentes. Es bien conocido que los niveles de glicemia se relacionan con la aparición de complicaciones micro y macroangiopáticas.

Para lograr los objetivos se debe actuar sobre el estilo de vida realizando un plan dietético, ejercicio físico adecuado a cada paciente y abandono del alcohol y tabaco. Las medidas farmacológicas incluyen drogas insulinosecretoras (sulfonilureas y metiglinidas), insulinosensibilizadoras (biguanidinas y tiazolidenidonas), inhibidores de la absorción intestinal de monosacáridos, las incretinas y las insulinas.

La historia clínica y los niveles de glucemia son los principales elementos de evaluación que ponen en evidencia el estado clínico del paciente y nos orienta para el tratamiento inicial que comprende recomendaciones para que el paciente

Tabla I. Evaluación del paciente DMT2.

Procedimiento	Inicial	Cada 3 o 4 meses	Anual
Historia clínica completa	X		
Actualización de datos de Historia Clínica			X
Evolución de los problemas activos y nuevos eventos		X	
Examen Físico completo	X		X
Talla	X		
Peso IMC	X	X	X
Circunferencia de cintura	X	X	X
Presión Arterial	X	X	X
Pulsos Periféricos	X		X
Inspección de pies	X	X	X
Sensibilidad de Pies (vibración y monofilamento)	X		X
Reflejos Aquileanos y Patelar	X		X
Fondo de ojo con pupila dilatada o fotografía no midriática de retina	X		X
Agudeza visual	X		X
Examen odontológico	X		X
Glicemia	X	X	X
A1c	X	X	X
Perfil lipídico	X		X
Parcial de orina	X		X
Microalbuminuria	X		X
Creatininemia	X		X
EKG	X		X
Prueba de esfuerzo ⁽²⁾	X		?
Ciclo educativo	X		
Reforzamiento de conocimiento y actitudes		X	
Evaluación psicosocial	X		X

Extraído de ALAD 2012.

efectúe cambios en su estilo de vida y uso de fármacos que se definen según estabilidad clínica y valores iniciales de glucemia y/o hemoglobina glicosilada⁽⁴⁾.

Las metas del tratamiento de la diabetes tipo 2 se adjuntan en la Tabla II.

De acuerdo el grado de control y estado clínico se definen a dos grupos de pacientes:

Grupo 1. Pacientes con glucemia < 240 mg/dl, HbA1C < 9%, y clínicamente estables.

Grupo 2. Pacientes con glucemia >240 mg/dl y/o HbA1C >9 % a. Poco sintomáticos, sin cetosis.

b. Catabólicos: sintomáticos, bajando de peso y con tendencia a la cetosis⁽⁴⁾ (ver Tabla III).

FÁRMACOS INSULINOSECRETORES

Dentro de los fármacos insulinosecretores se encuentran las sulfonilureas y las metiglinidas.

Tabla II. Metas en el manejo integral del paciente con diabetes⁽³⁾.

Glicemia en ayunas	70-120	mg/dl (3,8 a 6,6 mmol/l)
Glic. postprandial de 2 hs	< 140	mg/dl (7,7 mmol/l)
HbA1c	< 7	%
LDL	< 100 < 70**	mg/dl mg/dl
Triglicéridos	< 150	mg/dl
Microalbuminuria (RAC)*	< 30	mg/gr creatinina
Microalbuminuria en 24 hs	< 30	mg/dl
Presión arterial	≤ 130/80	mmHg
IMC	> 19 < 25	kg/m ²
Circunferencia de cintura	≤ 88 ≤ 94	cm en mujer cm en hombre

* Relación albúmina/creatinina. - **Con enfermedad cardiovascular.

Tabla III. Farmacocinética de las insulinas.

Insulina	Inicio de acción	Pico de acción	Duración
Rápida o regular	30 a 60 min	2 a 3 hr	6 a 8 hr
Aspártica	5 a 15 min	30 a 90 min	3 a 5 hr
Lispro	5 a 15 min	30 a 90 min	3 a 5 hr
Glulisina	5 a 15 min	30 a 90 min	3 a 5 hr
NPH	2 a 4 hr	4 a 10 hr	12 a 18 hr
Glargina	2 a 4 hr	No tiene	24 hr
Detemir	2 a 4 hr	No tiene	18 a 24 hr

Extraído de la ALAD 2012.

Las sulfonilureas estimulan la secreción de insulina por parte de la célula beta-pancreática. Tienen buena absorción por vía oral. Los alimentos disminuyen su absorción, por lo que deben administrarse media hora antes de las comidas. Tienen metabolismo hepático y se excretan por la orina, por lo que deben ser administradas con cuidado en pacientes con insuficiencia hepática y renal.

Su principal efecto adverso es la hipoglicemia^(1,2).

Las más utilizadas en nuestro medio son la glibenclamida, cuya dosis media es de 5 mg 2 veces por día y la dosis máxima es de 20 mg por día, y la glimepirida, cuya dosis media es de 4 mg día y la dosis máxima es de 8 mg día. Ésta última es más segura en cuanto a las hipoglicemias y se puede asociar con insulina y metformina. También se utiliza la glipizida en dosis de 2,5 a 40 mg/día en dos tomas.

Las metilglinidas son el otro grupo de secretagogos de la insulina a nivel pancreático pero, a diferencia de las sulfonilureas, necesita de niveles elevados de glicemia sanguínea para su acción. Buena absorción por vía oral. Por su metabolismo hepático deben evitarse en la insuficiencia hepática. Su principal efecto secundario es la hipoglicemia pero en menor medida que con las sulfonilureas. La repaglinida es utilizada a dosis de 0,5 a 4 mg/ día en dos tomas diarias^(1,2,10).

FÁRMACOS INSULINOSENSIBILIZADORES

En este grupo farmacológico se encuentran las biguani-

dinas (metformina) y las tiazolidinedionas⁽⁴⁾.

La metformina reduce los niveles plasmáticos de glucosa al disminuir la producción de glucosa a nivel hepático y tiene un efecto sensibilizador de los efectos de la insulina a nivel periférico. Es el fármaco de elección en pacientes con sobrepeso. Debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática o renal. La dosis habitual es de 850 mg 2 veces por día y la dosis máxima de 2.500 mg por día. Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales y menos frecuentemente pueden producirse reacciones cutáneas u acidosis láctica.

Las tiazolidinedionas (glitazonas) aumentan la captación y utilización de la glucosa a nivel periférico, por lo que aumentan la sensibilidad a la insulina, y en menor grado reducen la glucogénesis hepática. La dosis habitual de rosiglitazona es 2 mg 2 veces por día y la dosis máxima de 8 mg por día. El principal efecto adverso es la aparición de edemas y la ganancia modesta de peso.

La pioglitazona se utiliza en dosis de 15 a 30 mg/día en combinación con otros hipoglicemiantes^(1,2,10).

FÁRMACOS QUE RETRASAN LA ABSORCIÓN DE GLUCOSA

En este grupo de fármacos se encuentran los inhibidores de la α -glucosidasas intestinales y de la amilasa pancreática, que actúan disminuyendo la absorción de hidratos de carbono.

El fármaco utilizado es el Acarbose, a dosis de 25 mg/día debiéndose aumentar paulatinamente. Se administra previo a las comidas y no se absorbe.

INSULINAS

La insulina está compuesta por 2 cadenas polipeptídicas, la alfa con 21 aminoácidos y la beta con 30, unidas por puentes disulfuro y es secretada por las células beta de los islotes de Langerhans pancreáticos. Esta síntesis comienza con la pre-pro-insulina y luego por acción de proteasas se convierte en insulina.

Existen, junto a las células beta pancreáticas, otros tipos celulares como los alfa, que producen glucagón, las delta, que producen somatostatina, y las PP, que producen polipéptido pancreático.

La secreción de insulina tiene una regulación estrecha para proporcionar concentraciones estables de glucosa en sangre. La glucosa es el mayor estímulo para la secreción de insulina. En respuesta a la glucosa ésta se secreta de forma bifásica, la primera fase rápida, a los pocos minutos, y de corta duración y la segunda fase de inicio más tardío y prolongada⁽⁸⁾.

La insulina es utilizada en el tratamiento de la diabetes desde hace más de 70 años, al comienzo se utilizaron derivados porcinos y bovinos y actualmente se utilizan insulinas humanas biosintéticas⁽⁹⁾.

Según la rapidez de acción se pueden dividir en insulinas de acción rápida e insulinas de acción prolongada.

Las insulinas de acción rápida incluyen la regular y los análogos rápidos. Se utilizan en bolo previo a la ingesta para cubrir las necesidades insulínicas tras la absorción del alimento.

La insulina regular se absorbe por vía subcutánea en 30 minutos por lo que se administra previo a las comidas. La duración de acción es de 6 horas.

Los análogos de insulina de acción rápida mimetizan la secreción fisiológica de la insulina endógena. La insulina lis-

pro fue la primera en utilizarse, con un comienzo de acción a los 10 minutos y una duración de 4 horas

Las insulinas de acción prolongada incluyen las de acción intermedia (NPH) y los análogos de acción prolongada glargina y detemir. Aportan niveles basales de insulina disminuyendo los picos y evitando la hipoglicemia.

La insulina NPH alcanza su pico máximo entre 4 a 8 horas con una duración de 10 a 12 horas.

La glargina es un análogo de acción prolongada con una acción que dura 24 horas. Puede administrarse una sola vez al día y en cualquier momento del día lo que la hace muy conveniente. Además el riesgo de hipoglicemias es muy bajo.

Detemir es otro análogo de acción prolongada. El inicio de acción es a las 4 horas con un efecto de 18 horas por lo que debe administrarse 2 veces al día. Tiene menos riesgo de hipoglicemia que la NPH y menor aumento de peso^(8,9).

Grupo 1. Pacientes con glucemia < 240 mg/dl, HbA1c < 9%, y clínicamente estables

Si el paciente está clínicamente estable, poco sintomático, sin cetosis, con glucosa de ayuno entre 126 mg/dl y 240 mg/dl, y/o HbA1c < 9%, se recomienda iniciar un estilo de vida saludable, con una alimentación adecuada, ejercicio regular, cesar el tabaquismo y alcoholismo si corresponde. Junto con estas recomendaciones iniciar metformina 500 a 850 mg/día con incremento de 500 a 850 mg cada 1 a 2 semanas, y alcanzar en forma progresiva la dosis máxima de 2.5 gr/día, si fuera necesario, para lograr meta terapéutica en un plazo de 3 meses. En caso de contraindicación o intolerancia digestiva a la metformina, como **alternativa de monoterapia**, se pueden considerar diversas opciones:

1. Sulfonilureas Considerar su mayor riesgo de hipoglicemias.
2. Metilglucocorticoides de utilidad particularmente cuando se busca un impacto en la glucemia postprandial.
3. Glitazonas con sus efectos benéficos en la resistencia a la insulina y en marcadores de la inflamación que están siempre elevados en la DM2.
4. Acarbosea con su efecto principalmente en la glucemia postprandial,
5. Inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa IV (DPP IV) o Gliptinas,
6. Agonista del receptor de GLP-1 (Exenatida) y el análogo de GLP-1 (Liraglutida).

¿Qué hacer en la falla a monoterapia?

El tratamiento del paciente con DM2 deberá ser muy dinámico y buscar un control óptimo en el menor plazo posible como regla general. Hay consenso que en un plazo de 1 a 3 meses el paciente debe alcanzar la metas de control (HbA1c < 7%), con monoterapia. En caso contrario se debe pasar a iniciar una asociación de fármacos. La combinación más utilizada es la asociación de Metformina y Sulfonilureas, siendo a su vez la mezcla que nos dará la mayor eficacia terapéutica. También en esta etapa se pueden considerar otras opciones que tienen como base a la Metformina: Metformina + Meglitinidas, Metformina + Glitazonas, Metformina + Acarbosea, Metformina + Inhibidores de DPP IV y Metformina + Análogos de Incretinas.

¿Qué hacer si no se logran las metas de control con una combinación oral?

De acuerdo a la historia natural de la diabetes tipo 2,

en esta etapa, la mayoría de los pacientes requiere insulina para lograr la meta terapéutica. Inicialmente se puede lograr control con una dosis nocturna de insulina NPH, Glargina o Detemir asociado a los fármacos orales y en una fase posterior avanzar a una insulinización completa. Es importante recalcar que no se recomienda asociar insulina con tiazolidinedionas (glitazonas) por el mayor riesgo de edema e insuficiencia cardíaca. En cualquiera de los casos un límite de 1 a 3 meses para lograr las metas de control es el tiempo a considerar para efectuar ajustes.

Grupo 2. Pacientes con glucemia > 240 mg/dl y/o HbA1c > 9%

En el paciente que inicia con glucemias de ayuno ≥ 240 mg/dl y HbA1c $\geq 9\%$ se establecieron dos opciones terapéuticas según estabilidad clínica. Como en todos los casos, siempre se debe recomendar las medidas hacia un estilo de vida saludable junto al inicio de la terapia farmacológica.

- a. Clínicamente poco sintomático, con poca variación de peso y sin cetosis, iniciar tratamiento con una combinación de fármacos, lo que permite de una manera más rápida corregir el estado metabólico, reducir la glucotoxicidad y ajustar los valores de glucemia de ayuno, postprandial y HbA1c. En caso de no responder en un periodo de 1 a 3 meses cambiar a un esquema de insulina.
- b. Pacientes con pérdida de peso en forma acelerada, muy sintomático y con cetosis, iniciar tratamiento con insulina. Insulinoterapia con dos dosis de mezcla NPH/rápida, mezcla de análogos de acción ultra rápida / intermedia o considerar una a dos dosis de Glargina o de Detemir con bolo de insulina rápida ó análogo de acción ultra rápida preprandial.

En todos los casos un plazo de 1 a 4 meses, permiten hacer una vigilancia dinámica, ajuste terapéutico y finalmente cambiar de esquema si no se están alcanzando los objetivos de control.

INSULINIZACION EN LA DIABETES TIPO 2

Los objetivos de la terapia insulínica son: eliminar los síntomas de hiperglicemia, evitar la cetoacidosis diabética, detener el estado catabólico y recuperar masa muscular, reducir infecciones frecuentes, reducir la morbilidad materna y fetal durante la gestación, prevenir y retrasar las complicaciones micro y macro vasculares.⁽⁶⁾

La insulinoterapia tiene tres etapas: inicio del tratamiento, ajuste y control y por último insulinoterapia intensificada.

1ª ETAPA: INICIO DEL TRATAMIENTO

El tratamiento con insulina se comienza en dos situaciones:

- Si al diagnóstico la glicemia es > 240 mg/dl y se acompaña de pérdida de peso o tendencia a la cetosis, o si la HbA1c > 9. (4). En este caso la insulinoterapia puede ser transitoria o definitiva según evolución clínica.
- En la evolución de la enfermedad, cuando no se logra el control clínico en un plazo de tres meses, con el tratamiento con antidiabéticos orales de diferentes mecanismos de acción.⁽⁷⁾

Se debe iniciar con insulina NPH o análogos de insulina lentos (glargina o detemir). Se debe comenzar preferentemente con una dosis nocturna teniendo como fin suprimir la producción hepática de glucosa y normalizar la glicemia de

ayuno. En caso de existir descontrol severo se puede utilizar dos dosis asociadas de insulina rápida.

La dosis de insulina lenta de inicio debe ser 0.2 U/kg peso/día o 10 U por vía sub cutánea. Si las glicemias en ayunas de tres días son > 130 mg/dl aumentar de 2-4 U cada tres días.

Si el paciente al inicio de la insulinización recibe antidiabéticos orales se deben tener las siguientes consideraciones:

- Metformina: dejar igual dosis, salvo contraindicación. Tiene como beneficio que disminuye la insulino resistencia, los requerimientos de insulina exógena hasta un 30%, así como una menor ganancia de peso y menor número de hipoglicemias.
- Sulfonilureas: inicialmente dejar igual dosis o disminuirla, pudiendo suspenderse en la evolución.
- Pioglitazonas: se puede continuar vigilando riesgo de edema o insuficiencia cardíaca.

2ª ETAPA: AJUSTE Y CONTROL DE TRATAMIENTO

EL tratamiento convencional consiste en repartir en 2 dosis la dosis total de insulina NPH con la que se logro la estabilidad metabólica, administrando 2/3 antes del desayuno y 1/3 antes de la cena.

Se deberán realizar ajustes según el monitoreo de glicemia capilar pre y post prandial y valores de HbA1c; ésta última se repetirá cada tres a cuatro meses hasta lograr la estabilización.

Si no se logra el control metabólico en ésta etapa se podrá realizar:

- A. Aumentar o cambiar la insulina basal
 - NPH y Determir: aumentar dosis o pasar a dos dosis
 - Glargina: aumentar dosis
- B. Plan basal-plus: insulina basal (NPH o análogos lentos) + una dosis de insulina regular o análogos de insulina rápida. La insulina regula se utiliza 30-45 min preprandial tomando como valor de referencia los valores postprandiales de 2hs, ajustando la misma cada 3 días.⁽⁷⁾

3ª ETAPA: INSULINOTERAPIA INTENSIFICADA

El tratamiento intensivo consiste en la administración de varios tipos de insulina con 3 o 4 inyecciones diarias, o insulinas rápidas y ultra-rápidas, mediante una perfusión subcutánea continua de insulina

La dosis total será: 0.3-1U /kg/día, repartida en 50-60% insulina basal, 40-60% en bolos preprandiales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Trejo-Gutierrez, J, "Epidemiología del síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2 El diluvio que viene?", Archivos de Cardiología de Mexico, abril 2004.
2. American Diabetes Association 2012 Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 35(Suppl 1):S11-S61
3. Gonzalez E, Hinojosa M, Inglada L, "Diabetes Mellitus Etiopatogenia, forma de comiezo, manifestaciones clínicas, Historia natural" Medicine 2008, 1091-1101
4. Guzmán J, Lyra R, et al. Documento de posición de ALAD con aval de Sociedades de Diabetes y Endocrinología Latinoamericanas para el tratamiento de la Diabetes Tipo 2: 2010 Documento de Posición de la Asociación Latinoamericana
5. Herráez García J, Antolí Royo AC, Plata Izquierdo AJ, Romero Alegria A. Tratamiento de la diabetes. Criterios de control. Objetivos terapéuticos. Medidas generales. Factores diabéticos. Medicine 2008; 10(8):1184-1187
6. Cheng A, Zinman B. Principios del tratamiento con insulina.

Kahn C, Weir G, King G. Joslin's Diabetes Mellitus, 14-ed. New York: Lippincott William and Wilkins; 2005: 660-68

7. Estrade R, Antreassian N, Belzarena C, Beriao G, Díaz L, Ferrero R. Insulinización en el joven y adulto. Reflexiones y conclusiones. 2010, 1:11-16
8. Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Goodman-Gilman; 2008.
9. García A, Hernandez C, Insulinoterapia. Medicine 2008; (18): 1195-203
10. Murillo Maria, Fernández Llimós F, Tuneu L, et al, Guías de seguimiento farmacoterapéutico de la diabetes.2004. ISBN 84-609-0502-0 pag. 36-42.

Incretinas en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

Dra. Mónica Huertas

Residente de Medicina Interna
Clínica Médica 3. Hospital Maciel UdelaR.

Dra. Cecilia Beltrán

Residente de Medicina Interna
Clínica Médica 3. Hospital Maciel UdelaR.

Dra. María José Bachs

Residente de Medicina Interna
Clínica Médica 3. Hospital Maciel UdelaR.

La diabetes es una enfermedad progresiva caracterizada por la disfunción de las células beta de los islotes pancreáticos que se acompaña de mayor secreción de glucagón por las células alfa, resistencia a la insulina en el músculo, tejido adiposo e incremento en la producción hepática de glucosa. El número de células beta se va reduciendo en forma progresiva y al momento del diagnóstico se ha perdido 50% de su masa en comparación con personas con tolerancia normal a la glucosa^(1,2).

El estudio prospectivo del Reino Unido UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) demostró que la enfermedad progresa independiente del tratamiento mediante cambios en el estilo de vida o la monoterapia con sulfonilureas, metformina o insulina^(3,4).

Los tratamientos actualmente disponibles tienen diversos mecanismos de acción: actúan estimulando la secreción de insulina (sulfonilureas y glinidas), disminuyen la resistencia a la insulina (glitazonas y metformina) o retrasan la absorción de la glucosa en el intestino (acarbose)^(5,6).

Ninguno de ellos evita o reduce el deterioro de la función de la célula beta ni modifica la secreción de glucagón, que se encuentra elevada en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Los antidiabéticos orales clásicos se asocian con efectos colaterales como ganancia de peso (sulfonilureas, glinidas y glitazonas), hipoglucemia (sulfonilureas y glinidas), acidosis láctica (metformina), efectos gastrointestinales (metformina y acarbose), insuficiencia cardíaca, aumento de la incidencia de algunas neoplasias (glitazonas)^(7,8).

La insulina puede disminuir la hemoglobina glucosilada (A1c) hasta lograr las metas sin embargo, se ha asociado con mayor riesgo de hipoglucemia e incremento de peso.

Un factor que contribuye a la falla de la célula beta es la significativa reducción del efecto de las incretinas, el cual consiste en aumentar la secreción de insulina estimulada por la

glucosa por efecto de péptidos intestinales insulíntricos⁽⁸⁾.

Las incretinas son hormonas peptídicas producidas por las células K y L del intestino, como el péptido insulíntrico dependiente de glucosa (GIP) y el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), y que son liberadas al torrente sanguíneo en respuesta a la ingestión de nutrientes. Ambas hormonas estimulan la secreción de insulina de una manera dependiente de la concentración de glucosa; por tanto, el riesgo de hipoglucemia es mínimo. Muchos estudios han demostrado que hay una respuesta alterada del efecto incretina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, como resultado de un severo defecto de la sensibilidad en la célula beta para el péptido insulíntrico dependiente de glucosa y una reducción de la secreción de GLP-1 inducida por alimentos^(10,11).

Se considera que la alteración del efecto de las incretinas contribuye al retraso y a la reducción de la respuesta de la insulina durante la ingestión de alimentos en sujetos con diabetes mellitus tipo 2. Además de incrementar la secreción de insulina dependiente de la glucosa, el GLP-1 suprime la secreción de glucagón, retrasa el vaciamiento gástrico, reduce el apetito, disminuye la ingesta energética y produce pérdida del peso corporal. Estudios en animales han demostrado que el GLP-1 inhibe la apoptosis de la célula beta, promueve la neogénesis, la proliferación celular e incrementa la masa de células beta.

Así, el tratamiento basado en incretinas podría rescatar la función de la célula beta en humanos, lo que podría tener un gran impacto en el tratamiento de la diabetes^(12,13).

Los nuevos medicamentos basados en el efecto sobre las incretinas, son los inhibidores de la DPP-4 que reducen la concentración de A1c en aproximadamente 0,7 a 1% y tienen un efecto neutro en el peso corporal⁽¹⁵⁾.

Estos nuevos medicamentos reducen las concentraciones de glucosa en la sangre, inducen la pérdida de peso y tienen bajo riesgo de hipoglucemia.

La exenatide, un agonista del receptor GLP-1 no disponible actualmente en nuestro medio.

Cuando es administrada en diabéticos, estimula la secreción de insulina, reduce el peso corporal, reduce los niveles anormalmente elevados de glucagón, en el estado posprandial y reduce el vaciamiento gástrico.

La reducción de la A1c esperada es de 0,5-1%. Sus efectos secundarios son gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea. Se usa por vía subcutánea a dosis de 5 a 10 microgramos en dos dosis⁽¹⁶⁾.

La liraglutida, otro análogo de la GLP-1, tampoco está disponible en nuestro medio. Es un análogo de la GLP-1 humana que se administra una vez al día por vía s/c. La glucorregulación obtenida con la acción de liraglutida en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es mediante el incremento de la secreción de insulina dependiente de la glucosa y la supresión de la secreción de glucagón. Además, disminuye el vaciamiento gástrico después de una o múltiples inyecciones⁽¹⁸⁾.

Sitaliptina-Vildagliptina-Saxagliptina son productos inhibidores de la DPP-4, permiten aumentar los niveles circulantes de GLP1 y de GIP activos, promoviendo mayor acción de las incretinas fisiológicas^(19,20).

Elevan los niveles de insulina y reducen los niveles de glucagón mejorando el control metabólico. En diabéticos tipo 2 se encontraron mejoras en los niveles de ayuno y posprandial, con reducción de A1c de 0,5-1%. En monoterapia su acción en el peso es neutra y no presentan riesgo de hipoglucemia. En el caso de la vildagliptina la dosis recomendada es de 50 a 100 mg día y está indicada en los pacientes que

no responden a los cambios del estilo de vida o presentan intolerancia a la metformina.

Puede administrarse en combinación con metformina o sulfonilureas.

Las indicaciones de Sitagliptina incluyen pacientes con DM2, con intolerancia a la metformina o en asociación con metformina o glitazonas en pacientes con insuficiencia renal debe ajustarse la dosis: CL < 30 ml/m, 25 mg/día, con CL > 30 a < 50 ml/m, 50 mg día^(21,22).

En el 2011 la Food and Drug Administration y Agencia Europea de Medicamentos aprobaron un nuevo fármaco del grupo de los inhibidores de la enzima dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4) para el tratamiento de la diabetes tipo 2, la Linagliptina, que fue aprobada para el tratamiento de la diabetes tipo 2 junto con ejercicio y dieta. Fue estudiada en monoterapia comparada con placebo y en combinación con metformina, glimepiride y pioglitazona.

Se administra en una monodosis de 5 mg por vía oral, puede ser administrada con o sin alimentos.

En cuanto a la eficacia, medida como la reducción de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), los pacientes tratados con linagliptina tenían más probabilidades de lograr una reducción en la HbA1c $\geq 0,5\%$ a las 24 semanas que los del grupo placebo (47,1 y 19,0%, respectivamente)⁽²³⁾.

Los episodios de hipoglucemia (leves) se observaron en 1,2% de los pacientes del grupo de linagliptina más pioglitazona y ninguno en el grupo de placebo más pioglitazona⁽²⁴⁾.

En combinación con metformina en pacientes con diabetes tipo 2 en doce semanas de tratamiento, resultó en una reducción de A1c de 0,73% ($\pm 0,14$); 8,0 mmol / mol ($\pm 1,5$) para dosis de 5 mg⁽²⁵⁾.

La reacción adversa notificada con más frecuencia fue la hipoglucemia, observada con la combinación triple linagliptina más metformina más sulfonilurea, en 14,7%, frente a 7,6% en el placebo. Otros efectos adversos de linagliptina reportados en los ensayos clínicos fueron reacciones de hipersensibilidad, como broncoespasmo y reacciones adversas cutáneas. Presenta un perfil farmacocinético favorable, ya que no requiere ajustes en pacientes con insuficiencia renal, siendo ésta una de las principales limitaciones en el tratamiento con antidiabéticos orales.

CONCLUSIONES

El uso de las incretinas promete un gran avance en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, estando bien establecidas al momento actual las propiedades hipoglicémicas de los análogos GLP-1. Una vez probada la eficacia de estos agentes en mejorar los factores de riesgo cardiovascular, serán de utilidad en el tratamiento contra la aterosclerosis y sus complicaciones, como la dislipemia, la hipertensión, la inflamación subclínica, la disfunción endotelial y el aumento en la trombogenicidad.

El control óptimo de los pacientes con diabetes tipo 2 debe ser el de asegurar los siguientes beneficios: adecuados controles de glicemia con mínimo riesgo de hipoglicemias, mejorar sustancialmente la función de la célula beta, favorecer la pérdida de peso, efectivo control de los riesgos cardiovasculares, como la dislipemia y la hipertensión, así como un régimen flexible fácil de cumplir por parte del paciente.

Es verdad que la mayoría de los antidiabéticos orales disponibles en la actualidad no cumplen con estos criterios antes mencionados en forma suficiente, pero, basados en la evidencia acumulada hasta el momento, los análogos de GLP-1 pueden llegar a ser una solución en el manejo de los

diabéticos tipo 2, así como en los beneficios sobre los factores de riesgo cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

- King H, Aubert RE, Herman WH. Global Burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21:1414-1431.
- AACE/ACE Consensus Statement. American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology. Consensus Panel on Type 2 diabetes mellitus an algorithm for Glycemic control. *Endocrine Pract* 2009; 15:541-559.
- Aguiar-Salinas CA, Velázquez MO, Gómez-Pérez FJ, et al. Characteristic of patients with type 2 diabetes in México: Results from large population-based nationwide survey. *Diabetes Care* 2003; 26:2021-2026.
- Arredondo A, Zuñiga A. Economic consequences of epidemiological changes in diabetes in middle-income countries: the Mexican case. *Diabetes Care* 2004; 27:104-109.
- UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-53.
- Turner RC. The U.K. Prospective Diabetes Study. A review. *Diabetes Care* 1998; 21 (Suppl.3): 35-38.
- Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for Type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007; 147:386-399.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in Type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:193-203.
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355:2427-2443.
- UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in type 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007; 50:1140-1147.
- Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29:46-52.
- Kjems LL, Holst JJ, Volund A, Madsbad S. The influence of GLP-1 on glucose stimulated insulin secretion: effects on β -cell sensitivity in Type 2 and nondiabetic subjects. *Diabetes* 2003; 52:380-386.
- Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 2131-2157.
- Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and β -cell function in Type 2 diabetes: a parallel group study. *Lancet* 2002; 359:824830.
- Madsbad S, Krarup T, Deacon CF, Holst JJ. Glucagon-like peptide receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of diabetes: a review of clinical trials. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11:491-499.
- Bloomgarden ZT, Dodis R, Viscoli CM, Holmboe ES, Inzucchi SE. Lower baseline glycemia reduces apparent oral agent glucose-lowering efficacy: a meta-regression analysis. *Diabetes Care* 2006; 29:2137-2139.
- Agerso H, Vicini P. Pharmacodynamics of NN2211, a novel long-acting GLP-1 derivative. *Eur J Pharm Sci* 2003; 19:142-150.
- Damhold B, Golor G, Wierich W, Pedersen P, Ekblom M, Zdravkovic M. An open label, parallel group study investigating the effects of age and gender on the pharmacokinetics of the once-daily glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide. *J Clin Pharmacol* 2006; 46:635-641.
- Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K, et al. Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1239-1246.
- Zdravkovic M, Ekblom M, Brondsted L, Vouis J, Lennerns H, Malm-Erfjelt M. The effect of liraglutide on the absorption pharmacokinetics of concomitant oral drugs with different solubility and permeability properties in healthy subjects. *Diabetologia* 2008; 51:S355.
- Marre M, Shaw J, Brändle M, Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J, Zdravkovic M, Le Thi TD, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med* 2009; 26(3):268-278.
- Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, Zdravkovic M, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes (LEAD-2). *Diabetes Care* 2009; 32:84-90 - 10.2337/dc08-1355.
- Del Prato S et al. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2011 Mar; 13(3):258-267.
- Gomis R et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with linagliptin and pioglitazone in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab*. 2011 Jul; 13(7):653-661.
- Forst T, Uhlig Laske B, Ring a, Graefe Mody U, Friedrich C. Linagliptin (BI 1356), a potent and selective DPP-4 inhibitor, is safe and efficacious in combination with metformin in patients with inadequately controlled Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2010 Dec; 27(12):1409-1419.