

Nuevos tratamientos en la diabetes mellitus

E. FAURE NOGUERAS

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Zaragoza.

La diabetes tipo 2 es una enfermedad heterogénea en la que se asocia la resistencia a la insulina y el déficit relativo y posteriormente absoluto de insulina.

Recientemente se han descrito una serie de fármacos capaces de disminuir la glicemia posprandial de los pacientes diabéticos así como disminuir las concentraciones de HbA1c y mejorar el control metabólico. La repaglinida y la nateglinida actúan aumentando la secreción de insulina.

Entre las tiazolidinedionas se han utilizado la toglitazona, la rosiglitazona y la pioglitazona. Su mecanismo de acción es estimulando los receptores de la PPAR- γ activando la entrada de glucosa.

La experiencia sobre estos fármacos es limitada. Parece que la pioglitazona y la rosiglitazona tienen menos efectos secundarios que los descritos para la toglitazona (hepatotoxicidad).

Dichos fármacos pueden utilizarse en combinación con la insulina o con la metformina.

NEW THERAPIES IN DIABETES MELLITUS

Type 2 diabetes is an heterogeneous disease in which development contributes insulin resistance and insulin sensitivity.

In order to reduce post-prandial hyperglycemia in these patients, a group of new drugs have been considered as a therapeutic tool for decreasing HbA1c and reaching a better metabolic control. Repaglinide and Nateglinide have been used to increase insulin secretion.

Other new drugs such as Toglitzzone, Rosiglitazone and Pioglitazone have been described recently. Their mechanism of action is stimulating the PPAR- γ receptors which produces an activation of glucose uptake. These drugs can be used with Metformin which mainly acts by inhibiting the hepatic glucose production.

In spite of that, there is limited experience with these drugs. It seems that Pioglitazone and Rosiglitazone have considerably fewer side effects as described for Toglitzzone (Hepatotoxicity). Thus, these drugs can be used in combination with insulin or another insulin sensitizer as Metformin.

Key words: Diabetes mellitus. Repaglinide. Nateglinide. Toglitzzone. Rosiglitazone. Pioglitazone.

La diabetes mellitus tipo 2, salvo raras excepciones, es un proceso de etiología desconocida. Sin embargo, patogénicamente, siempre se objetiva a la resistencia insulina y déficit de secreción de insulina. La hiperglucemia no se manifiesta mientras sea capaz de compensar la resistencia a la insulina un incremento de la secreción de insulina^{1,2}.

El momento en el que se requiere más insulina es el período posprandial, y la primera fase de la secreción de insulina es la que se altera más precozmente. En consecuencia, en primer lugar aparece la hiperglucemia posprandial que por el fenómeno de glucotoxicidad incrementa la resistencia a la insulina y el déficit de secreción de insulina^{3,4}.

Los picos posprandiales han sido involucrados en la patogenia de las complicaciones crónicas: incrementando la vía del sorbitol, la actividad de la proteínasa C y las síntesis de glucoproteínas con formación de radicales libres, todo ello generador de lesión y disfunción endotelial. En el estudio DIS⁵ se ha demostrado una mayor asociación de la macroangiopatía con la hiperglucemia posprandial que con la basal. Se ha demostrado, por parte de algunos autores⁶, una mayor contribución de la hiperglucemia posprandial, temprana y tardía, a los valores de hemoglobina A_{1c} que la debida a la glucemia basal.

Existen, pues, un conjunto de hechos que hacen muy conveniente disponer de un fármaco que corrija la hiperglucemia posprandial del modo más "fisiológico" posible, es decir, a través del estímulo de la célula beta liberando insulina por vía portal y circunscribiéndose al período postingesta, independientemente de la corrección de la fase de ayuno cuando sea necesario.

Correspondencia: E. Faure Nogueras.
Servicio de Endocrinología. Planta 9.^a. Hospital Clínico Universitario.
Avda. San Juan Bosco, 15. 50009 Zaragoza.

Manuscrito recibido el 4-9-2000; aceptado para su publicación el 26-3-2001.

Palabras clave: Diabetes mellitus. Repaglinida. Nateglinida. Toglitzzone. Rosiglitazona. Pioglitazona.

Tabla 1. Efectos sobre los factores de riesgo cardiovascular de las diferentes tiazolidenedionas comparados con la metformina

	Troglitazona	Rosiglitazona	Pioglitazona	Metformina
Peso	↑ 3 kg	↑ 3 kg	↑ 3 kg	↓ 1-2 kg
PA		Descenso o no cambio		
TG	↓ 15%	Variable	↓ 25%	↓ 5%
cHDL	↑ 10%	↑ 10%	↑ 15%	=
cLDL	↑ 10-15%	↑ 10-15%	=	↓ 5%

PA: presión arterial; TG: triglicéridos, cHDL: colesterol HDL; cLDL: colesterol LDL.

La repaglinida es un derivado del ácido carbamoilmetilbenzoico con un tiempo máximo ($T_{\text{máx}}$) y $T_{1/2}$ de 60 min aproximadamente, que se excreta de forma precoz por vía biliar de modo mayoritario, siendo el $T_{\text{máx}}$ y el $T_{1/2}$ prácticamente iguales en pacientes con insuficiencia hepática o renal aunque se aconseja una titulación más lenta. Su mecanismo de acción se desarrolla a través del cierre de los canales de potasio, dependientes del ATP, originando un aumento del calcio citosólico y, en consecuencia, un aumento de la secreción de insulina. No se internaliza en el hepatocito, siendo el riesgo de hipoglucemia nocturna menor, al estar menos inhibida la producción hepática de glucosa⁷⁻⁹.

Clínicamente ha demostrado ser eficaz con una dosificación entre 1-8 mg/día, con tomas antes de las ingestas principales, obteniéndose unos descensos aproximados de 3,5 mmol/l en la glucemia basal, de 6 mmol/l en la posprandial y del 1,5-2% en la hemoglobina A_{1c}, todo ello acompañado de un incremento tanto de la insulinemia postingesta como de la basal. Frente a las sulfonilureas, glibenclámid y gliclacida, en general, se ha objetivado una eficacia similar en cuanto al control de la hemoglobina A_{1c}, siendo en algunos casos superior a la glicipida^{10,11}. En pacientes tratados previamente con metformina, la adición de repaglinida supuso un descenso adicional de la hemoglobina A_{1c} del 1,4% y de la glucemia basal de 2,2 mmol/l, sin un incremento de los efectos secundarios gastrointestinales¹². Frene a las sulfonilureas, su capacidad de generar hipoglucemias graves es menor en todos los estudios, particularmente durante el período nocturno.

La nateglinida es un derivado de la D-fenilalanina, que actúa estimulando la producción de insulina en la célula beta. Tiene una farmacocinética muy similar a la de la repaglinida, pero el pico de secreción de insulina es más precoz y más intenso, desapareciendo más rápidamente. Ha demostrado ser eficaz a dosis entre 60 y 180 mg, antes de cada comida, obteniéndose una mejor eficacia dosis-respuesta con 120 mg. Los descensos de la glucemia posprandial oscilaron en torno a 2,5 mmol/l, los de la glucemia basal en torno a 1 mmol/l y alrededor del 0,5-1% fueron los descensos de la hemoglobina A_{1c}^{13,14}. Se ha demostrado un efecto aditivo con metformina sin incremento de los efectos secundarios¹⁵.

El segundo aspecto patogénico de la diabetes mellitus tipo 2 es la resistencia a la insulina. Ésta se desarrolla fundamentalmente en los órganos diana: músculo, tejido adiposo e hígado. Hasta la actualidad, el principal fármaco disponible para mejorar la resistencia a la insulina ha sido la metformina que desarrolla su acción fundamentalmente disminuyendo la producción hepática de glucosa.

Las tiazolidenedionas son una nueva clase de fármacos cuyo mecanismo de acción se produce a través del estímulo de unos receptores, llamados PPAR- γ , de cuyo estímulo se deriva la codificación de la expresión de genes específicos, con una mayor expresión de los genes de los transportadores

de glucosa GLUT-4, incrementándose la captación periférica de glucosa, sobre todo muscularmente. También se produce una transformación de preadipocitos en adipocitos con una elevación de la proteína desacoplante y una menor respuesta de los adipocitos a la actividad del TNF- α , derivándose de ello una menor lipólisis con disminución de los ácidos libres circulantes, que contribuyen a la resistencia a la insulina, tanto hepática como muscularmente. En general, la disminución de la producción hepática de glucosa está poco modificada. Dada su acción a través de la modificación de la transcripción génica sus efectos se hacen evidentes de 3 a 6 semanas después del inicio del tratamiento¹⁶⁻²⁰.

Para desarrollar su efecto, son necesarias concentraciones suficientes de insulina, comportándose como un sensibilizador a la misma. En pacientes con péptido-C menor de 0,6 nmol/l los descensos de la glucemia basal son inferiores al 50% de los hallados con un péptido-C mayor de 0,9 nmol/l^{21,22}.

Las dosis son muy distintas de un producto a otro, dependiendo fundamentalmente de su ligazón a los PPAR- γ , siendo de 400 a 600 mg/día en monodosis para la troglitazona, de 4 a 8 mg/día en monodosis para la rosiglitazona y de 30 mg/día, en general, en monodosis para la pioglitazona.

Las tres tiazolidenedionas tienen un impacto sobre los parámetros de control glucémico bastantes similares. Se obtienen unos descensos de la glucemia basal en torno a los 3-4 mmol/l y de la hemoglobina A_{1c} en torno al 1-1,5%^{23,24}. Los principales hechos diferenciales están en su diferente comportamiento sobre los parámetros de riesgo cardiovascular (tabla 1).

Como ya se ha comentado, en asociación con sulfonilureas han demostrado ser más eficaces al obtener concentraciones de insulinemia superiores, alcanzándose incrementos de un 1% en el descenso de la hemoglobina A_{1c}²⁵. En asociación con insulinoterapia, disminuyen la hemoglobina A_{1c} entre el 1 y el 1,5%, y el aporte de insulina en torno al 10-30%. También pueden usarse asociadas a metformina ya que sus mecanismos de acción sobre la resistencia a la insulina son diferentes obteniéndose unos efectos adicionales sobre la hemoglobina A_{1c} en torno al 1%^{26,27}.

En relación con la toxicidad, en el 1,9% de los pacientes tratados con troglitazona se hallaron concentraciones de ALT 3 veces superiores a los valores normales y ocasionales reacciones idiosincrásicas graves de lesión hepatocelular, por lo que fue retirada del mercado norteamericano. No se han descrito efectos graves ni con pioglitazona ni con rosiglitazona, a excepción de dos casos no fatales²⁸. También se han objetivado anemia y edema.

Un efecto secundario adicional de las tiazolidenedionas podría ser la estimulación de la expresión del gen CD36 con incremento de transformación de los macrófagos en células espumosas, debido a la mayor captación de LDL oxidadas^{29,30}. También se han descrito efectos beneficiosos diferentes a su acción sobre el metabolismo glucídico³¹.

Las tiazolidenedionas son, pues, un grupo de fármacos que mejoran la sensibilidad a la insulina por un mecanismo distinto a la metformina, por lo que pueden ser complementarias. Sobre el control de la glucosa, su impacto es similar o ligeramente inferior al de la metformina. Modifican de un modo más favorable el esquema lipídico pero su acción sobre la pared vascular podría ser nociva, así como el aumento de peso. Es necesario un estudio prospectivo a largo plazo que informe sobre su capacidad de prevención de las complicaciones macro y microvasculares. La pioglitazona y la rosiglitazona no parecen presentar efectos secundarios importantes siendo su tolerancia digestiva superior a la de la metformina. De forma combinada están particularmente indicadas con insulina y con secretagogos de insulina.

BIBLIOGRAFÍA

1. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferranini E. Pathogenesis of NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 318-368.
2. Kruszynskay Y. Metabolic disturbances in diabetes mellitus. En: Pickup J, Williams G, editores. *Textbook of diabetes*. Oxford: Blackwell, 1997; 1-25.
3. Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes Care* 1990; 13: 610-630.
4. Kahn B, Shulman GJI, DeFronzo RA, Cushman SW, Rossetti L. Normalization of blood glucose in diabetic rats with phlorizin treatment reverses insulin resistant glucose transport in adipose cells without restoring glucose transporter gene expression. *J Clin Invest* 1991; 87: 561-570.
5. Hanefeld M. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM. The Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996; 39: 1577-1583.
6. Avignon A, Radauceanu A, Monnier L. Nonfasting plasma glucose is a better marker of diabetic control than fasting plasma glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20: 1822-1826.
7. Owens DR. Repaglinide-prandial glucose regulator: a new class of oral antidiabetic drugs. *Diabetic Med* 1998; 15 (Supl 4): 28-36.
8. Ratner RE. Repaglinide therapy in the treatment of type 2 diabetes. *Today's Ther Trends* 1999; 17: 57-66.
9. Dansbo P, Marbury TC, Hatorp V, Clauson P, Müller P. Flexible prandial glucose regulation with repaglinide in patients with type 2 diabetes. *Diab Res Clin Pract* 1999; 45: 31-39.
10. Goldberg RB, Einhorn D, Lucas CP, Rendell M, Damsbo P, Huang WC et al. A randomized placebo-controlled trial of repaglinide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1897-1903.
11. Damsbo P, Clauson P, Marbury TC, Windfeld K. A double-blind randomized comparison of meal-related glycemic control by repaglinide and glyburide in well-controlled type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22: 789-794.
12. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, Colagiuri S, Kidson W, Carter J et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 119-124.
13. Keilson L, Mather S, Walter YH, Subramanian S, McLeod J. Synergistic effects of nateglinide and meal administration on insulin secretion in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Clin End Metab* 2000; 85: 1081-1086.
14. Hanefeld M, Bouter KP, Dickinson S, Guitard C. Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia. *Diabetes Care* 2000; 23: 202-206.
15. Horton J, Cunkingbeard S, Gatlin M, Foley J, Mallows S, Shen S. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1660-1665.
16. Vamecq J, Latruffe N. Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors. *Lancet* 1999; 354: 141-148.
17. Schoonjans K, Auwerx J. Thiazolidinediones: an update. *Lancet* 2000; 355: 1008-1010.
18. Shimaya A, Kurosaki E, Shioduka K, Nakano R, Shibasaki M, Shikama H. YM2668 increase the glucose uptake, cell differentiation, and mRNA expression of glucose transporter in 3T3-L1 adipocytes. *Horm Metab Res* 1998; 30: 543-548.
19. El-Kebbi IM, Roser S, Pollet RJ. Regulation of glucose transport by pioglitazones in cultured muscle cells. *Metabolism* 1994; 43: 953-958.
20. Souza SC, Yamamoto MT, Franciosa MD, Lien P, Greenberg AS. BRL 49653 blocks the lipolytic actions of tumor necrosis factor-alpha: a potential new insulin - sensitizing mechanism for thiazolidinediones. *Diabetes* 1998; 47: 691-695.
21. Maggs D, Buchanan TA, Burant C, Cline G, Gumbiner B, Hsueh WA et al. Metabolic effects of troglitazone monotherapy in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1998; 128: 176-185.
22. Yu J, Kruszynska YT, Mulford MI, Olefsky J. A comparison of troglitazone and metformin on insulin requirements in euglycemic intensively insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes* 1999; 48: 2411-2421.
23. Fonseca W, Valiquett T, Huang J, Shazzi M, Randall W, Whitcomb R. Troglitazone monotherapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3169-3176.
24. Aronof S, Rosenblat S, Brithwaite S, Egan S, Mathisen A, Schnider R. Pioglitazone study group. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1605-1611.
25. Iwamoto Y, Kosaka K, Kuzuya T, Akanuma Y, Shigeta Y, Kaneko T. Effect of combination therapy of troglitazone and sulphonylureas in patients with type 2 diabetes who were poorly controlled by sulphonylurea therapy alone. *Diabet Med* 1996; 13: 365-370.
26. Antonucci T, Whitcomb R, McLain R, Lockwood D. Impaired glucose tolerance is normalized by treatment with the thiazolidinedione troglitazone. *Diabetes Care* 1997; 20: 188-193.
27. Schwartz J, Raskin PH, Fonseca J, Graveline MJ. Effect of troglitazone in insulin-treated patients with type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1998; 38: 861-866.
28. Forman LM, Simmons DA, Diamond RH. Hepatic failure in a patient taking rosiglitazone. *Ann Intern Med* 2000; 132: 118-121.
29. Tontonoz P, Nagy L. Regulation of macrophage gene expression by peroxisome-proliferator-activated receptor gamma: implications for cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: 485-490.
30. Auwerx J. PPAR-gamma, the ultimate thrifty gene. *Diabetologia* 1999; 42: 1033-1049.
31. Hsueh W, Jackson S, Law R. Control of vascular cell proliferation and migration by PPAR-gamma. *Diabetes Care* 2001; 24: 392-397.