

NUEVOS FÁRMACOS EN DIABETES TIPO 2

DR. CARLOS ZAVALA U.
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
CLÍNICA LAS CONDES.
MÉDICO JEFE DE LA SECCIÓN NUTRICIÓN Y DIABETES.
HOSPITAL EL SALVADOR.
PROFESOR ADJUNTO DE MEDICINA INTERNA
UNIVERSIDAD DE CHILE.
czavalaumd@yahoo.com

RESUMEN

La diabetes tipo 2 asociada a obesidad en un 80% es actualmente la enfermedad metabólica de mayor prevalencia y de mayor morbimortalidad causada en un 60% por enfermedad cardiovascular. La podemos controlar en parte, pero no curar. El mayor problema patológico social y económico lo constituyen las complicaciones, si bien las microvasculares responden en parte al control de la glicemia, no lo hacen del mismo modo las cardiovasculares.

El tratamiento no está exento de riesgo, la hipoglicemia y el aumento de peso cuando se trata de cumplir metas exigentes, con algunos fármacos disponibles, son los efectos adversos que se observan con mayor frecuencia. Ambos limitan las metas del tratamiento, atemorizando al paciente y provocando inercia médica.

Por 50 años los fármacos experimentaron pocas modificaciones, insulina, sulfonilureas y biguanidas estuvieron orientados a bajar la glicemia, sin embargo hoy hemos aprendido que la hiperglicemia es la consecuencia de un islote pancreático enfermo y que los fármacos deben apuntar en sentido más amplio, preservando células beta y la función corrigiendo además el problema periférico que constituye la insulinoresistencia, sin aumentar el daño vascular de la diabetes. La visión más amplia ha cambiado el paradigma patogénico y terapéutico, motivando la búsqueda de nuevos fármacos que han motivado esta revisión.

SUMMARY

Diabetes mellitus type 2 associated with obesity in a 80% is actually the metabolic disease of major prevalence, and major morbimortality, causing in a 60% cardiovascular disease. These can be partly controlled, but not cure. The great social pathologic and economic problem, are the complications, the microvascular respond to the glycemia control, but with the cardiovascular complications doesn't respond in the same way. The treatment with some available pharmacos is not free of risk; there are some adverse effects that can be observe with major frequency, like hypoglycemia and weigh increase. Both of them restrain the treatment goals, frightening the patient and produce medical inertia.

For fifty years pharmacos used in diabetes treatment had experimented few modifications, insulin, sulfonylurea and biguanidins were orientated to reduce glycemia, however today we have learn that hyperglycemia is the consequence of a sick pancreatic islet, and that the medication must be orientated in a more wider sense, preserving beta cells, and its function, modifying also the periphery problem, the insulin resistance component, without increasing the diabetes vascular damage. An amplifying vision had changed the pathogenic and therapeutic paradigm, motivating the search of new pharmacos, goal that motive this revision.

Keywords: Diabetes Mellitus type 2/new drugs, alpha glycosidase inhibitors, sensitizer, secretagog, incretins effects.

INTRODUCCIÓN

La diabetes tipo 2 (DM2), tiene muy probablemente una base genética poligénica en plena investigación, que interactúa con factores ambientales (alimentación rica en calorías y sedentarismo) y metabólicos (glucolipotoxicidad). Los pacientes en un 80% presentan exceso de peso y evolucionan con insulinoresistencia e hiperinsulinismo y frente al estímulo de la glucosa la secreción de insulina y glucagón es inapropiada. La secreción de insulina se deteriora progresivamente en el tiempo. La insulinopenia en la DM2 obedece por una parte a una disfunción de las células β y por otra a una disminución de la masa celular. En la apoptosis los fenómenos inflamatorios y el depósito de amiloide parecen cumplir un rol importante. La hiperglicemia de ayuno y postprandial constituyen el sello diagnóstico y el objetivo terapéutico. Por muchos años el tratamiento de la hiperglicemia se realizó desconociendo la fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de la acción farmacológica e irónicamente los fármacos más antiguos son los más potentes y económicos, pero no son lo suficientemente efectivos para el controlar la enfermedad y sus complicaciones, especialmente las cardiovasculares. Sólo el 35 % de los pacientes tratados con insulina, metformina (MTF) y sulfonilureas (SU) cumple las metas. Al cabo de 6 años la mitad de ellos aún con tratamiento intensivo mantiene la hemoglobina glicosilada A1c bajo 8% (1-3). La intervención intensiva ha disminuido significativamente la microangiopatía y neuropatía, dependiente de la hiperglicemia; sin embargo las complicaciones cardiovasculares y la mortalidad no han experimentado aún disminuciones claramente significativas. El curso progresivo de la enfermedad obliga a usar fármacos cada vez más potentes, en dosis crecientes y en asociaciones diversas, para que un grupo no despreciable de pacientes llegue tardíamente a insulino terapia regida por algoritmos todavía imperfectos que tardan en aplicarse por la inercia médica y los temores del paciente. La hipoglicemia y la obesidad son los efectos adversos más frecuentes de los secretagogos y de la insulina. Aún no hay curación para la DM2. Mirando al futuro, el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que mejoren el funcionamiento integral del islote y que prevengan el deterioro progresivo son imprescindibles.

Líneas farmacológicas aprobadas para el tratamiento de la DM 2

1. Reemplazo de insulina: Insulinas humanas y análogas
2. Secretagogos: Sulfonilureas y Glinidas
3. Sensibilizadores: Biguanidas y Tiazolidinedionas
4. Inhibidores de alfa glicosidasa: Acarbose
5. Efecto Incretina: Incretinomiméticos y potenciadores de incretinas
6. Análogos de amilina

FÁRMACOS NUEVOS

1) Inhibidores de alfa glicosidasa

• **Acción e indicaciones.** La acarbose (Glucobay ®) de Bayer dificulta la digestión y retarda la absorción de di y polisacáridos, y no la de glucosa en el intestino delgado proximal; disminuyendo moderadamente la hiperglicemia postprandial, sin aumentar los niveles de insulina (4). En prevención de diabetes y riesgo cardiovascular los beneficios son

TABLA 1. METAS DE GLICEMIA, DE LÍPIDOS, DE PRESIÓN ARTERIAL Y DE IMC

VARIABLE	META
Glicemia mg/dl:	
Ayuno	Entre 80 y 120
Postprandial	Entre 80 y 180
HbA1c	< 7%
Lípidos mg/dl:	
LDL	<100 (*) IMC < 70
HDL	> 45
Triglicéridos	< 150
Presión Arterial mmHg:	
Presión sistólica	130
Presión diastólica	80
Índice de masa corporal (IMC) Kg/mt 2	< 27

Recomendadas para adultos con DM2 (adaptadas de Nathan DM y ALAD) (2, 65).

moderados (5). No está aprobada durante el embarazo. Se indica junto con los alimentos, 50 mg, titulando la tolerancia digestiva hasta alcanzar la dosis máxima de 300 mg al día si es tolerada. Mejora la hipertrigliceridemia postprandial (6).

• **Efectos adversos.** Los gastrointestinales son los más molestos y limitantes. Se puede indicar en presencia de insuficiencia hepática; pero no con insuficiencia renal (7). La hipoglicemia que se presenta asociada con sulfonilureas se trata con glucosa y no con azúcar por el retardo de digestión y absorción de disacáridos.

2) Glitazonas (GTZ) o Tiazolidindionas (TZDs)

Son insulinosensibilizadores por excelencia. La troglitazona luego de ser introducida en 1997, fue retirada del mercado el año 2000 por hepatotoxicidad grave que llevó a trasplante hepático y a la muerte de

algunos pacientes. En seguida apareció la pioglitazona y la rosiglitazona que se indican hasta hoy con precauciones.

- *Dónde y cómo actúan las glitazonas.* Los PPARs (Peroxisoma Proliferator- Activated Receptor), son receptores nucleares de superficie que activan la proliferación de peroxisomas. Estos organelos celulares alcanzan una amplia distribución en el organismo. Hasta hoy se han identificado los PPAR α , relacionados con el metabolismo lipídico y el tratamiento de la hipertrigliceridemia, cuyos ligandos sintéticos son los fibratos, los PPAR δ que se los encuentra en el intestino, riñón y corazón, son menos conocidos y se los comienza a relacionar con el metabolismo energético, el catabolismo de los ácidos grasos y efectos antiinflamatorios y propiedades que los relacionan con las enfermedades cardiovasculares (8) y los PPAR γ son los receptores que se unen con las GTZs, ubicados preferentemente en el tejido adiposo y en los macrófagos; pero también se los encuentra, en menor proporción, en el músculo, en el hígado, en el riñón y en las células β . Las GTZs, inducen la expresión de varios genes que codifican proteínas reguladoras del metabolismo de los lípidos y los hidratos de carbono.

Las acciones más conocidas son las siguientes:

1. Redistribuyen los ácidos grasos, desde las vísceras y el músculo hacia el tejido celular subcutáneo, remodelando la grasa del organismo, disminuyendo la lipotoxicidad y la resistencia a la insulina (9).
2. Aumentan la adiponectina, sensibilizadora a la insulina (9).
3. Inducen la diferenciación del preadipocito, contribuyendo a disminuir la insulinorresistencia y la aterogénesis (10).
4. La pioglitazona aumentaría más HDL, y reduce LDL y triglicéridos y promueve la formación de partículas LDL más grandes y menos densas en mayor proporción que rosiglitazona y además disminuiría apo B (11,12). El impacto de esta diferencia sobre la aterosclerosis es desconocido.
5. La actividad de los transportadores de la glucosa GLUT-4 aumenta (11)
6. Frenan las la neoglucogénesis y aumentan la captación de glucosa (9).
7. En animales de experimentación preservan la función y regeneración de las células β (9).
8. Renoprotectoras en animales y humanos (12).

- *Eficacia y efectos favorables en estudios clínicos.* Pioglitazona y rosiglitazona son equivalentes en el efecto normoglicémico en las dosis recomendadas. La acción normoglicémica puede tardar hasta un mes o mes y medio, razón que desincentiva a médicos y pacientes si se desconoce su latencia. En monoterapia reducen la A 1c (- 0,8%) y en combinación con metformina o/y sulfonilurea o insulina la potencia aumenta (- 1,3%) (13). La rosiglitazona asociada con SU conserva

mayor tiempo el efecto antihiperlicémico, que en monoterapia o asociada a metformina, efecto que podría considerarse como protección adicional para la célula β (14, 15,16). En prediabetes, la rosiglitazona reduce un 60% la progresión a DM2 comparada con placebo, extendiéndose la indicación del fármaco a la prediabetes (17). El estudio ACT-NOW no concluido con pioglitazona fue diseñado para demostrar el mismo efecto (18). La pioglitazona en prevención secundaria de eventos macrovasculares; sólo en los objetivos secundarios (19). Un marcador sustituto de aterosclerosis coronaria y predictor independiente de eventos cardiovasculares es el espesor de la íntima-media carotídea (CIMT), el estudio CHICAGO comparó el efecto de pioglitazona y glimepiride en DM2 durante 18 meses. Resultó favorable para pioglitazona, al encontrar un retardo en la progresión de aterosclerosis (20). El STARR con rosiglitazona, derivado del DREAM, mostró menos progresión de aterosclerosis, también en los objetivos secundarios (21). Las GTZs poseen efectos que van más allá de de la diabetes, como se ha comprobado en el síndrome de ovario poliquístico (22), en la esteatohepatitis no alcohólica (23), el síndrome de apnea obstructiva del sueño (24), neoplasias (25) reestenosis de stent (26) y por último un efecto antialbuminúrico nefroprotector (12).

El estudio ACT-NOW no concluido con pioglitazona fue diseñado para demostrar el mismo efecto (18). La pioglitazona en prevención secundaria de eventos macrovasculares; mostró prevención en los objetivos secundarios (19). Un marcador sustituto de aterosclerosis coronaria y predictor independiente de eventos cardiovasculares es el espesor de la íntima-media carotídea (CIMT), el estudio CHICAGO comparó el efecto de pioglitazona y glimepiride en DM2 durante 18 meses. Resultó favorable para pioglitazona, al encontrar un retardo en la progresión de aterosclerosis (20). El STARR derivado del DREAM, mostró menos progresión de aterosclerosis, también en los objetivos secundarios (21). Las GTZs poseen efectos que van más allá de de la diabetes, como se ha comprobado en el síndrome de ovario poliquístico (22), en la esteatohepatitis no alcohólica (23), el síndrome de apnea obstructiva del sueño (24), neoplasias (25) reestenosis de stent (26) y por último un efecto antialbuminúrico nefroprotector (12).

- *Efectos adversos.*

1. La hepatotoxicidad de la troglitazona, no se ha observado con las nuevas GTZs. (27). Una elevación de transaminasas mayor de 2,5 veces o la presencia de daño hepático de otra causa son contraindicaciones absolutas (29).
2. La insuficiencia cardiaca en personas susceptibles es por sobrecarga de volumen y no por cardiotoxicidad (30 - 32), subrayamos la advertencia de no indicarla en pacientes con insuficiencia cardiaca con capacidad funcional III o IV (33,34) o con potencialidad a desarrollarla.
3. El edema por retención hidrosalina ocurre en 2 a 6%, alcanzando un 15% cuando las GTZs se asocian con insulina.
4. La ganancia de peso de 3 a 6 kg es un problema porque el 80% de

los diabéticos tipo 2 son obesos y la obesidad aumenta la resistencia insulínica (35).

5. Otros efectos no deseados de menor frecuencia son: anemia, edema macular cuya sintomatología es visión borrosa o distorsionada y disminución de la adaptación a la oscuridad. Los factores predisponentes son: diabetes de larga data, insulino terapia, retinopatía diabética, hipertensión, mal control metabólico (36). Las fracturas distales por osteoporosis son más frecuentes en mujeres postmenopáusicas, pero también han sido descritas en hombres (37). Excepcionalmente se ha observado la disminución paradójica de HDL bajo 16%, observada al asociar rosiglitazona con fenofibrato, la cual se recupera al cambiar el fibrato por gemfibrozilo (38).

Recientemente se discute la posibilidad de mayor asociación a infartos cardíacos y revascularización en enfermedad vascular periférica con rosiglitazona; aunque los casos son muy pocos se creó la duda, pero no la evidencia y la FDA ha obligado a ambas GTZs a destacar este efecto como advertencia obligatoria para rosiglitazona y para ambas la insuficiencia cardíaca (39, 64)

- **Indicaciones y contraindicaciones.** Aprobadas para tratar la DM2 en monoterapia si hay intolerancia a MTF o SU, asociadas a metformina, sulfonilureas o insulina, esta última asociación con insulina tiene algunos problemas especialmente el edema y mayor riesgo de insuficiencia cardíaca en susceptibles y no la recomiendo. También se las podría asociar a glinidas, inhibidores DPP-4 y exenatide cuando los objetivos glicémicos no se cumplen con los fármacos de primera línea y con la dieta y el ejercicio bien llevado. La metabolización hepática permite indicarlas en la insuficiencia renal crónica, en hemodiálisis y trasplante renal, con los cuidados ante la retención hidrosalina y la insuficiencia cardíaca. La indicación se ha extendido para algunos estados de resistencia a la insulina asociada a prediabetes, síndrome de ovario poliquístico y se ensaya recientemente en hígado graso no alcohólico (23). Contraindicadas en la DM 1, cetoacidosis diabética, insuficiencia cardíaca grado III o IV, insuficiencia hepática, en mujeres postmenopáusicas por la osteoporosis y el riesgo de fracturas de los miembros superiores y durante el embarazo.

- **Fármacos Presentación y Prescripción.** La pioglitazona de Takeda es introducida en Chile por Abott, como Actos® se presenta en comprimidos de 15 y 30 mg y la rosiglitazona de Glaxo Smith y Klein como Avandia® en 4 y 8 mg. La dosis de inicio recomendable es la más baja. Pioglitazona 15 mg hasta un máximo de 30 o 45 mg una vez al día si la meta no se cumple y 4 a 8 mg como máximo para rosiglitazona, dos veces al día. La rosiglitazona se expende también en Chile asociada a metformina como Avandamet®.

- **Interacciones.** La pioglitazona reduce el efecto de los anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol y noretindrona, es metabolizada por el CYP 2-C8 y CYP 3-A4. La rosiglitazona no reporta interacciones significativas y es metabolizada por el citocromo P-450 2-C8 y 2-C9.

3) Glinidas

Son una nueva familia de secretagogos de acción corta que corrigen la hiperglicemia postprandial. Pertenecen a dos grupos químicos diferentes: la repaglinida al ácido benzoico y la nateglinida a la fenilalanina. Estimulan la célula β por períodos más cortos que las sulfonilureas y de un modo dependiente de glucosa exponiendo al paciente a menos hipoglicemia e hiperinsulinismo. Repaglinida (Novonorm®) de Novo-Nordisk, está en comprimidos de 0,5 mg-1,0 mg y 2 mg para administrar 10 a 15 minutos antes de cada comida, tres veces al día. Si alguna comida se omite también se omite la dosis y si se olvidó tomar la dosis antes de alguna comida no tiene sentido tomarla después. La dosis máxima permitida puede alcanzar 16 mg. La nateglinida (Starlix®) de Novartis se comercializa en 120 mg con iguales características de administración. Ambas han sido aprobados como monoterapia y asociadas, para pacientes con elevaciones postprandiales moderadas de la glicemia. La más potente es la repaglinida (40) y las asociaciones con metformina y rosiglitazona se han demostrado efectivas (41). Está en marcha un estudio de prevención de diabetes y enfermedad cardiovascular, NAVIGATOR (42). Las glinidas están contraindicadas en DM 1, cetoacidosis, niños, embarazo e insuficiencia hepática. En insuficiencia renal de cualquier grado y en hemodiálisis, repaglinida puede ser empleada sin modificar la dosis por su metabolización hepática a metabolitos inactivos, exponiendo al paciente a menos hipoglicemia (43, 44). La nateglinida se excreta por vía renal en un 90%, uno de sus metabolitos es activo y tiene riesgo de producir hipoglicemia así es preferible evitarla en el paciente con insuficiencia renal moderada o avanzada y en hemodiálisis (45, 46, 47).

4) Incretinas

En 1932 La Barre propuso el nombre de "Incretina" para una hormona extraída desde la parte alta de la mucosa intestinal que causaba hipoglicemia y que podría ser utilizada en el tratamiento de la diabetes. En 1965 McIntyre describió la presencia de factores intestinales que controlaban la secreción de insulina y la homeostasis de la glucosa (48, 49). El polipéptido insulínico dependiente de glucosa, **GIP (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide)** secretado por las células K del intestino delgado proximal se describió primero y luego el péptido-1 análogo de glucagón, **GLP-1 (Glucagon Like Peptide- 1)**, secretado por las células L del intestino delgado distal (50). Las incretinas participan en la homeostasis de la glucosa por diferentes mecanismos y el más conocido es la estimulación de la secreción postprandial de insulina mediada por glucosa (51, 52). Un concepto integrador de estas acciones en que participan hormonas, sustratos y neuropéptidos en una acción glucorreguladora fue el eje enteroinsular propuesto por Unger en 1969 (53).

- **Mecanismos de acción.** Ambas incretinas estimulan la secreción de insulina por las células- β mediada por glucosa. El efecto insulínico generado por la glucosa es mayor por la vía enteral comparado con la parenteral, esta diferencia, mediada por el GIP y GLP-1 es llamada efecto incretina (51). Aparte del efecto insulínico glucosa-dependiente, las incretinas tienen algunas funciones que las distinguen. El GLP-1 inhibe la secreción de glucagón por las células- α , aumentado

Exenatide **LAR** (Exenatide Long Acting Release). Tiene la ventaja de la administración semanal. Los estudios están en fase III (64).

Liraglutide (Novo Nordisk). Es un análogo que tiene una vida media de 10 a 14 horas, diseñado para una dosis diaria vía subcutánea, que es más cómodo que el exenatide actual (62).

- *Inhibidores DPP-4*. Son estabilizadores y potenciadores de las incretinas, altamente selectivos y potentes para la inhibición de la DPP-4(63). La proteasa DPP-4 es una enzima extensamente distribuida en muchos tejidos donde cumple funciones inactivadoras de proteínas, como ocurre en el hígado, pulmón, riñones, ribete intestinal en cepillo, linfocitos y células endoteliales (63). En estos tejidos la proteasa corta péptidos con residuo de prolina o alanina en posición 2 amino - terminal. Hay por lo tanto una variedad de péptidos que son sustratos de la DPP-4 in vitro e in vivo. Los efectos de los inhibidores no son iguales a los análogos inyectables. No retardan el vaciamiento gástrico ni producen baja de peso, los niveles postprandiales sólo se duplican 15 a 25 pmol /Lt. Disminuyen la glicemia de ayuno y preferentemente la postprandial (59). Los inhibidores de la DPP-4 son más eficaces en sujetos con IMC < 30kg/m² y de mayor edad Prately, citado por Bloomgarden (64).

- *Fármacos, prescripción, indicación, eficacia, efectos adversos e interacciones*. Los fármacos desarrollados aumentan la acción GLP-1 a través de dos mecanismos diferentes: uno mediante miméticos y análogos que imitan al GLP-1 nativo y que no son inactivados por la DPP-4, y el otro grupo está constituido por fármacos que inhiben a la DPP-4, potenciadores del efecto incretina al evitar la destrucción en la circulación de GIP y GLP-1.

- *Miméticos y análogos de GLP-1*. Exenatide (Byetta®) Lilly, mimético aprobado por la FDA en abril 2005 y la EMEA en septiembre 2006. Está disponible en Chile a partir del año 2007. Es el exendin-4 sintético, el exendin -4 nativo es una hormona que existe como veneno en la saliva de un lagarto (Gila monster). Exenatide se prescribe por vía subcutánea, en dos inyecciones diarias. La vida media alcanza entre 60 a 90 minutos. Es comercializado en lapiceros dispensadores que contienen 5 mcg y 10 mcg. Se recomienda iniciar 5 mcg dos veces al día, antes de dos comidas principales separando las dosis por un lapso no inferior a seis horas (antes desayuno y cena o antes de almuerzo y cena), continuando después de un mes, con la dosis completa de 10 mcg dos veces al día siempre que el paciente lo tolere por la náusea o el vómito. (64). Se describe, y personalmente lo hemos observado, un efecto en la reducción de peso con Exenatide (Byetta®). Efecto muy deseable en pacientes con diabetes tipo 2 donde un 80% tiene exceso de peso, que constituye una limitante importante de los tratamientos convencionales. La casa Lilly ha advertido de casos de pancreatitis aguda y señala que las personas que tuvieron dicha complicación presentaban otras condiciones que los hacían susceptibles como fármacos, hipertrigliceridemia y antecedentes de pancreatitis.

Sitagliptin fosfato (Januvia®) de Merck Sharp and Dohme (MSD) es un compuesto oral, ventaja muy importante, comparado con los miméticos y análogos que son inyectables. La administración es en dosis única y es el primer miembro de la nueva clase de inhibidores de DPP-4 en ser aprobado por la FDA (año 2006) y la EMEA (año 2007), y disponible en Chile. La especificidad selectiva por DPP-4 es 1000 veces superior a la de otros inhibidores. Sitagliptin es eliminado por el riñón. La presentación es en comprimidos de 50 y 100 mg. La dosis recomendada es de 100 mg al día como monoterapia y consigue reducciones de HbA1c de 0,8% en pacientes con HbA1c basal de 8%, mejorando preferentemente la hiperglicemia postprandial (65). La familia de estos fármacos tiene un efecto neutro sobre el peso, lo cual es importante si consideramos que los secretagogos, glitazonas e insulina hacen subir de peso a estos pacientes. Asociado a metformina o glitazonas, tiene efecto aditivo y no provoca hipoglicemia significativa ni alza de peso. Un efecto interesante comprobado por Migoya citado por Bloomgarden al usar metformina y sitagliptin en personas normales es el aumento de GLP-1 postprandial en niveles efectivos producido por separado con ambos fármacos y la duplicación de la potencia al asociarlos (64). Sitagliptin evita el catabolismo de GLP-1 y metformina aumenta la secreción, en suma ambos fármacos potencian la acción Incretinas. El efecto descrito a motivado a la casa farmacéutica para sacar una presentación asociada de ambos fármacos (Janumet®), recientemente introducido en Chile. Asociado a SU hay un mayor riesgo de hipoglicemia y alza de peso, es recomendable reducir la dosis de SU en un 50% al iniciar la administración. Inicialmente fueron aprobadas para asociar a metformina, glitazonas, recientemente, se aprueban para agregar a SU por la FDA y EASD el 29 de enero 2008. Recientemente se estudia la posibilidad de usarlo asociado a insulina basal (NPH, Glargina, Detemir) utilizando el poder secretor de insulina en relación a la ingesta alimentaria.

Vildagliptin (Galvus®) Novartis es muy similar en sus propiedades y aún no ha sido aprobado por los organismos reguladores por la presencia de algunos efectos adversos en animales de laboratorio y la FDA ha solicitado un mayor tiempo de observación.

Saxagliptin es otro inhibidor en desarrollo por Bristol-Myers Squibb,

- **Precauciones.** La sitagliptina se elimina por el riñón y hay que ajustar las dosis si el clearance de creatinina baja de 50 ml/min. Entre 30 y 50 ml/min, 50 mg al día y con clearance es inferior a 30 ml/min o en hemodiálisis o en diálisis peritoneal, 25 mg al día. Es necesario estimar la función renal antes de indicar el fármaco y periódicamente después (66). En mi opinión preferiría no usar en presencia de insuficiencia renal o en pacientes en hemodiálisis hasta no disponer de más estudios en tal sentido.

- **Contraindicaciones.** DM1, cetoacidosis diabética, niños, embarazo, alergia e insuficiencia hepática avanzada (67).

- **Efectos adversos.** Alergia se debería estar atento a manifestaciones cutáneas, rinitis, bronquitis, náusea, vómito y diarrea se presentan con mayor frecuencia que con el placebo, el tiempo de observación y la fármaco vigilancia aclararán más este punto, ya que los sistemas DPP-4 están extensamente distribuidos y los niveles de GLP-1 crónicamente suprafisiológicos no han sido investigados por un largo tiempo como ocurre fuera de los ensayos clínicos.

- **Interacciones.** Prestar atención a las reducciones de la glicemia en asociación con SU.

Cómo integrar los nuevos fármacos en los algoritmos terapéuticos

En primer lugar los fármacos nuevos se agregan a los antiguos cuando las metas no se cumplen o reemplazan a los anteriores por efectos adversos. El mecanismo de acción debe ser complementario y no el mismo del fármaco en uso. Analizar si son secretagogos,

sensibilizadores, tienen efecto incretina o retardan la absorción de hidratos de carbono. No usar dos secretagogos al mismo tiempo, o continuar un secretagogo que se estaba usando cuando se agrega insulina, en este último caso continuar la metformina si la indicación es de terapia combinada. Esta materia aun no está resuelta por MBE. Al decidir entran en juego: 1) el criterio médico y la experiencia. 2) las condiciones de cada paciente considerando la edad, grado de hiperglicemia, comorbilidades, hipoglicemia sin aviso, embarazo y 3) el fármaco con sus características farmacocinéticas, farmacodinámicas, y costo.

En la DM 2 los algoritmos terapéuticos para iniciar el tratamiento y hacer luego las correcciones se centran en mantener la glicemia lo más cercano a lo normal de acuerdo a las metas fijadas (Tabla 2).

Para muchas personas estas metas son inalcanzables por el riesgo de hipoglicemia, si son tratadas con Insulina o secretagogos, no así si se tratan con metformina, glitazonas, incretinomiméticos o inhibidores de DPP-4, porque que no se asocian a hipoglicemia.

Abreviaturas

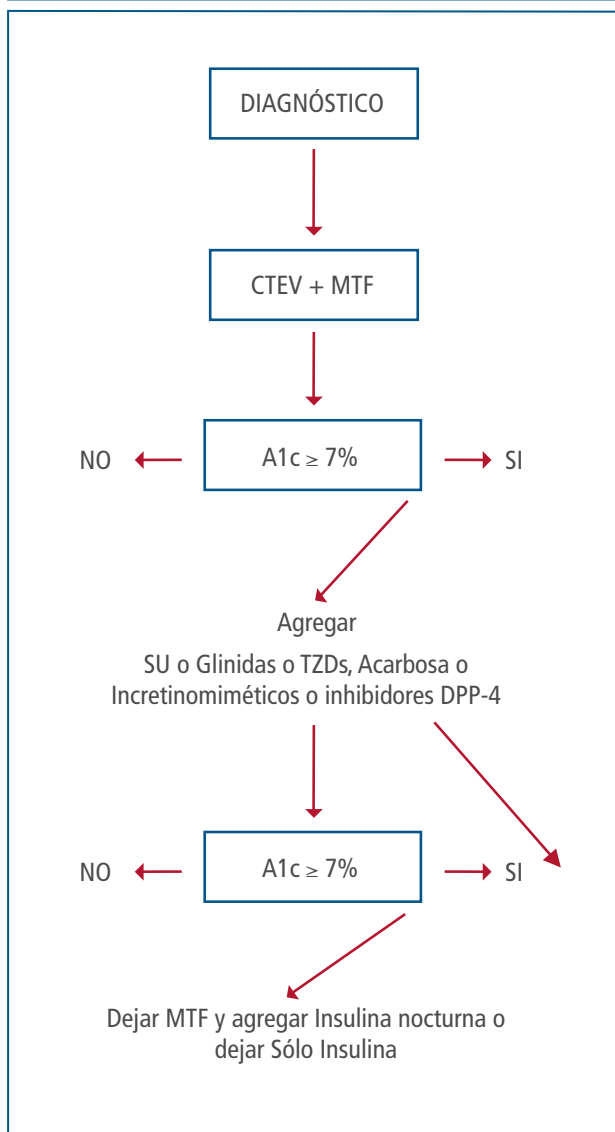
Asociación Latinoamericana de diabetes (ALAD) American Diabetes Association (ADA). European Association for the Study of Diabetes (EASD). Cambios terapéuticos al estilo de vida (CTEV). Metformina (MTF) Tiazolidinedionas (TZDs). Hemoglobina glicosilada A1c. (A1c) Dipeptidil peptidasa -IV (DPP-4).

En el algoritmo la MTF se indica al diagnóstico sea el paciente obeso o no y continúa a través del tiempo a menos que existan contraindicaciones (68). En las etapas siguientes se agregan las SU, Glinidas, GTZs, Incretinomiméticos, inhibidores DPP4, Insulina. Las TZDs, implican precaución y no deben ser utilizadas en pacientes susceptibles de insuficiencia cardíaca, para pioglitazona y rosiglitazona y de infartos para rosiglitazona. Aún son una alternativa válida, si hay intolerancia o fracaso a la MTF, SU antes de indicar insulina (69). Los potenciadores o miméticos de incretinas están aprobados para asociarlos a metformina o

TABLA 2. METAS DE CONTROL GLICÉMICO

Variable	Normal	Meta ALAD	Meta ADA	Meta Propuesta
A1c %	≤ 6	< 6,5	< 7	≤ 7
Glicemia de ayuno mg/dl	70 - 99	70-120	70 - 130	80 -120
Glicemia 2 horas mg/dl	< 140	< 140	<180	≤ 160

ALGORITMO DE CONSENSO MODIFICADO (ADA/EASD Y ALAD) PARA LA DM 2



GTZs, son fármacos muy promisorios que recién empezamos a conocer y la evidencia de su eficacia y seguridad todavía es insuficiente. El algoritmo de la ALAD, actualización 2006(70), a diferencia de ADA/EASD, inicia el tratamiento con cambios terapéuticos al estilo de vida (CTEV) y agrega fármacos si las metas no se alcanzan en un período de 3 a 6 meses, o se prevé que las metas no se cumplirán desde la partida. Recomiendo iniciar el tratamiento farmacológico con metformina al hacer el diagnóstico, porque los defectos fisiopatológicos ya existen en la fase de prediabetes y es reconocido el alto fracaso a los CTEV como medida exclusiva, aunque también los fármacos después de iniciados van perdiendo el efecto en el tiempo. Si un paciente se diagnostica con hiperglicemia severa

(L > 300 mg/L y cetonemia > 0,6 mm/L y síntomas con HbA1C >10%) se inicia tratamiento con insulina. En primer término considerar que el tratamiento podría ser transitorio. Aclaro que los CTEV son fundamentales y en ningún caso los fármacos los reemplazan sino que actúan como coadyuvantes. Enfatizamos que el tratamiento debe ir más allá de la glicemia como se aprecia en el estudio STENO 2 de control multifactorial en términos de la mejor evolución de la macroangiopatía (71). Sin lugar a dudas que las anomalías fisiopatológicas que acompañan a la DM2 como la obesidad, hiperglucagonemia, pérdida de funcionalidad y masa de células β deben ser corregidas con el tratamiento. Esperamos que los nuevos agentes farmacológicos y los del futuro puedan controlar mejor y más fisiológicamente la hiperglicemia, que hasta hoy es considerada el sello metabólico más destacado de la diabetes, acercándonos más a un posible tratamiento etiológico. Lo útil de un algoritmo es que se mueva, sea ágil y los cambios sean efectuados con rapidez.

BIBLIOGRAFÍA

1. U.K. Prospective Diabetes Study Group:U.K. Prospective Diabetes Study 16: overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995; 44:1249–1258.
2. Nathan DM. Inicial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *N Engl JMed* 2002;347:1342-1349.
3. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) *The Lancet* 1998; 352:837-853.
4. Lerman, FJ Perez, CA Aguilar-Salinas, and JA Rodrigo. Acarbose: in search for its real indications in current medical practice. *Diabetes Care* 1996;19: 94-95.
5. Chaisson JL, Josse RG, Gomis R et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: The STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002, 359:2072-2077.
6. Leonhardt W, Hanefeld M, Fischer S et al. Efficacy of alpha glucosidase inhibitors on lipids in NIDDM subjects with moderate hyperlipidemia. *Eur J Clin Invest* 1994,24(suppl 3):45.
7. Yale J-F. Oral Antihyperglycemic Agents and Renal Disease: New Agents, New Concepts *J Am Soc Nephrol* 2005;16: 7-10.
8. Blashcke F, Spanheimer R, Khan M et al. Vascular effects of TZDs: new implications. *Vascul Pharmacol.* 2006;45:3-18.
9. RK Semple, VKK. Chatterjee and S O'Rahilly. PPAR γ and human metabolic disease. *J. Clin. Invest.* 2006, 116:581-589.
10. Adams M, Montague C, Prins J, Holder J, Sewter C, Sanders L, Chatterjee VKK, O'Rahilly S. Activators of PPAR γ have depot-specific

effects on human pre-adipocyte differentiation. *J Clin Invest* 1997; 100:3149-53.

11. Cheng AYY, Fantus IG. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *CMAJ* 2005;172(2):213-26.

12. Deeg MA, Buse JB, Goldberg RB et al. Pioglitazone and Rosiglitazone have different effects on serum lipoprotein particle concentrations and sizes in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2007; 30:2458-2464.

13. Saradafis PA and Bakris GL. Protection of the kidney by thiazolidinediones: an assessment from bench to bedside. *Kidney International* 2006; 70: 1223-1233

14. Zachary T. Bloomgarden, MD. Thiazolidinediones. *Diabetes Care* 2005;28:488-493.

15. Viberti G, Kahn SE, Greene DA et al. A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT): An international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25: 1737-1743.

16. Kahn S, Haffner S, Heise M et al. for the ADOPT Study Group. Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy. *NEJM* 2006; 355: 2427-2443.

17. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators; Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368(9541):1096-105.

18. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00220961?term=diabetes>.

19. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the (PRO)active Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1279–1289.

20. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB et al. Effect of Pioglitazone Compared with Glimepiride on Carotid Intima-Media Thickness in type 2 Diabetes. A Randomized Trial. *JAMA* 2006; 296:2572- 2581.

21. Effects of Ramipril and Rosiglitazone on Atherosclerosis: The Study of Atherosclerosis With Ramipril and Rosiglitazone (STARR) (Presentation Number: 404-6) NEW ORLEANS, La. (March 25, 2007) ACC.07.

22. Stout DL, Fugate SE. Thiazolidinediones for treatment of polycystic ovary syndrome. *Pharmacotherapy*. 2005;25(2):244–252.

23. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland et al. A Placebo-Controlled

Trial of Pioglitazone in Subjects with Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006; 355:2297-2307.

24. Chasens ER. Obstructive sleep apnea, daytime sleepiness, and type 2 diabetes. *Diabetes Educ*. 2007 May-Jun;33(3):475-82.

25. Chen L, Abramson M and Tonkin A. Meta-analysis of the Effect of Thiazolidinediones on Restenosis After Coronary Artery Stenting in Patients with or Without Diabetes Mellitus. *Heart, Lung and Circulation* 2007;16:S172.

26. Panigrahy D, Shen LQ, Kieran MW et al. Therapeutic potential of thiazolidinediones as anticancer agents. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2003;12:1925-1937.

27. Al-Salman J, Arjomand H, Kemp DG, Mittal M. Hepatocellular injury in a patient receiving rosiglitazone. A case report. *Ann Intern Med* 2000;132:121-124.

28. Forman LM, Simmons DA, Diamond RH. Hepatic failure in a patient taking rosiglitazone. *Ann Intern Med*. 2000;132:118-121.

29. Jick SS, Stender M, Myers MW. Frequency of liver disease in type 2 diabetic patients treated with oral antidiabetic agents. *Diabetes Care*. 1999 Dec;22(12):2067-71.

30. Delea TE, Edelsberg JS, Hagiwara M, Oster G, Phillips LS: Use of thiazolidinediones and risk of heart failure in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2003;26:2983–2989.

31. Nichols GA, Koro CE, Guillion CM, et al. The incidence of congestive heart failure associated with antidiabetic therapies. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:51–57.

32. Singh S, Loke Y K, and Furberg CD. Thiazolidinediones and Heart Failure: A teleo-analysis. *Diabetes Care* 2007;30: 2148-2153.

33. Nesto RW, Bell D, Bonow RO et al. Thiazolidinedione Use, Fluid Retention, and Congestive Heart Failure: A consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004;27: 256-263.

34. Nesto RW, Bell D, Bonow RO et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. October 7, 2003. *Circulation* 2003;108:2941- 2948.

35. Kendall DM. Thiazolidinediones: The case for early use. *Diabetes Care* 2006;29: 154-157.

36. Coluciello M. Vision loss due to macular edema induced by rosiglitazone treatment of diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol*

2005;123:1273-5. CMAJ • February 28, 2006 • 174(5) 623.

37. Schwartz AV and Sellmeyer DE. Thiazolidinedione Therapy Gets Complicated: Is bone loss the price of improved insulin resistance? *Diabetes Care* 2007;30: 1670-1671.

38. Normén L, Frohlich J, Montaner J, et al. Combination Therapy With Fenofibrate and Rosiglitazone Paradoxically Lowers Serum HDL Cholesterol. *Diab Care* 2004; 27:2241-2243.

39. Nissen SE and Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-2471.

40. Rosenstock J, Hassman DR, Madder RD, et al. Repaglinide Versus Nateglinide Monotherapy: A randomized, multicenter study. *Diabetes Care*; 2004, 27:1265–1270.

41. Raskin Ph, Klaff L, McGill J, et al. Efficacy and Safety of Combination Therapy Repaglinide plus metformin versus nateglinide plus metformin. *Diabetes Care*; 2003,26: 1265–1270.

42. Fonseca V, Grunberger G, Gupta Sh, et al. Addition of Nateglinide to Rosiglitazone Monotherapy Suppresses Mealtime Hyperglycemia and Improves Overall Glycemic Control. *Diabetes Care*, 2003;26:1685–1690.

43. Navigator press release: the NAVIGATOR study [article online], 2001. Available from http://www.bioportfolio.com/news/novartis_2.htm. Accessed 24 Sept 2004.

44. Hasslacher Ch. Safety and Efficacy of Repaglinide in Type 2 Diabetic Patients With and Without Impaired Renal Function. *Diabetes Care* 2003; 26: 886-891.

45. Marbury TC, Ruckle JL, Hatorp V. Pharmacokinetics of repaglinide in subjects with renal impairment. *Clin Pharmacol Ther* 2000, 67:7-15.

46. Nagai T, Imamura M, Ilzuka K, et al. Hypoglycemia due to nateglinide administration in diabetic patient with chronic renal failure. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2003;59:191-194.

47. Cavanaugh KL. Diabetes Management Issues for Patients With Chronic Kidney Disease. *Clinical Diabetes* 2007; 25: 90-97.

48. Mc Intyre N, Holdsworth CD, Turner DS. New Interpretation of oral glucose tolerance. *Lancet*. 1964;41:20-21.

49. Mc Intyre N, Holdsworth CD, Turner DS. Intestinal factors in the control of insulin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1965; 25: 1317-1324.

50. Creutzfeldt W. The [pre-] history of incretin concept. *Regulatory*

peptides 2005;128:87-91. www.sciencedirect.com.

51. Nauck M, Stockman Ebert R, et al. Reduced incretin effect in Type 2 (non insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986;29:46-52.

52. Vilsbøll T. On the role of the incretin hormones GIP and GLP-1 in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Dan Med Bull* 2004;51: 364-370.

53. Unger RH, Eisentraut AM: Entero-insular axis. *Arch Intern Med* 1969; 123:261-266.

54. Vilsbøll T, Krarup T, Deacon CF, et al. Reduced Postprandial Concentrations of Intact Biologically Active Glucagon-Like Peptide 1 in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes* 2001;50:609–613.

55. Lugari R, Dei Cas A, Ugolotti D, et al. Evidence for early impairment of glucagon-like peptide 1-induced insulin secretion in human type 2 (non insulin-dependent) diabetes. *Horm Metab Res*. 2002 Mar;34(3):150-4.

56. Vilsbøll T, Agerso H, Krarup T, Holst JJ. Similar elimination rates of glucagon-like peptide-1 in obese type 2 diabetic patients and healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:220–224.

57. Vilsbøll T, Krarup T, J. Sonne, et al. Incretin Secretion in Relation to Meal Size and Body Weight in Healthy Subjects and People with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(6):2706–2713.

58. Vilsbøll T, Holst JJ. Review. Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2004; 47: 357-366.

59. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:2929-2940.

60. Drucker DJ and Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696-1705.

61. Kim D, MacConell L, Zhuang D, et al. Effects of once-weekly dosing of a long acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007M;30:1487-1493.

62. Vilsbøll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, et al. Liraglutide, a long acting human glucagon like peptide -1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30:1608-1610.

63. Drucker DJ. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition and the Treatment of Type 2 Diabetes. *Preclinical biology and mechanisms of action*. *Diabetes Care* 2007;30:2737-2745.

64. Bloomgarden ZT. Exploring Treatment Strategies for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2737-2745.

65. Raz I, Hanefeld N, Xu L et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006;49:2564-2571.

66. Worldwide Product Circular(WPC) for Januvia (sitagliptin,MSD), Merck & Co., Inc 16 Diciembre 2005.

67. Januvia, sitagliptin tablets. product informatio. Whitehouse Station NJ: Merck & Co., Inc.; 2006.

68. Nathan DM, Buse JB, Davidson M et al. Management of hypoglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006, 29:1963-1972.

69. Nathan DM, Buse JB, Davidson M et al. Management of hypoglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Upgrade regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diab Care* 2008; 31:173-175.

70. Guías de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Actualización 2006. ISSN 037-9154-Propiedad Intelectual 490307.

71. Gaede P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes *N Engl J Med* 2003; 348; 383-393.

DECLARACIÓN DEL AUTOR:

El autor declara formar parte del Comité Asesor Científico de Diabetes del Laboratorio Sanofi-Aventis Pharma y ha prestado asesoría científica de diabetes a los laboratorios Merck Sharp & Dohme, Lilly, laboratorio Abbott y Servier. Ha realizado proyectos de investigación clínica con los laboratorios Schering Plough y Novartis.