

Avances en el tratamiento de la diabetes tipo 2



Para el futuro se esperan más y mejores fármacos. Mientras tanto, la mejor opción de tratamiento es la modificación del estilo de vida y el empleo racional de uno o más medicamentos, que tengan menor costo y mayor seguridad.

Carlos Alberto Aguilar Salinas

INTRODUCCIÓN

Los avances que se han logrado en el tratamiento de la diabetes son tanto conceptuales como logísticos. Los resultados de los estudios *Diabetes Control and Complications Trial* y *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (1998) han contribuido a entender los mecanismos que permiten prevenir la aparición de las complicaciones crónicas de la diabetes (veáse el artículo “Diabetes mellitus. Cómo se manifiesta, cómo evoluciona y cómo se complica” de Miguel Ángel Guillén González en este número de *Ciencia*).

La normalización de los niveles de glucosa en la sangre reduce el riesgo de desarrollar complicaciones de la diabetes como las alteraciones del riñón (*nefropatía*), de la retina (*retinopatía*) y de los nervios de las extremidades, principalmente (*neuropatía*). El desarrollo de cataratas e infecciones también puede ser prevenido mediante la normalización de los niveles de glucosa en la sangre, sin importar el medicamento que se utilice para este fin. Sin embargo, la corrección de la hiperglucemia (alta concentración de glucosa en la sangre) desempeña

un papel secundario en la prevención de las complicaciones llamadas macrovasculares, las cuales son la causa de muerte más frecuente entre los pacientes con diabetes tipo 2.

La aparición de estas complicaciones (que incluyen la cardiopatía isquémica, caracterizada por la angina de pecho y los infartos del miocardio; la insuficiencia vascular cerebral y la insuficiencia arterial de miembros inferiores y sus complicaciones) está determinada por la concentración de los lípidos en la sangre, la presión arterial y el consumo de tabaco. Diversos estudios han demostrado que el empleo de medicamentos que disminuyen la concentración de grasas y de colesterol en la sangre reducen la frecuencia de trastornos coronarios (conocidos como *ataques cardiacos*) en los pacientes diabéticos, aun sin la corrección del nivel de glucosa en la sangre. Los mismos resultados han sido descritos para diversos medicamentos

Es muy importante corregir lo más pronto posible las complicaciones crónicas de la diabetes

antihipertensivos. Además, el empleo de dosis bajas de aspirina reduce en cerca de 30% la frecuencia de trastornos coronarios. Estos datos demuestran que la prevención de las complicaciones se logra con la suma de varias opciones terapéuticas. El médico debe revisar, en cada consulta, los parámetros descritos en el Cuadro 1, buscando alcanzar la meta de tratamiento de cada uno de ellos. A esto se suma la búsqueda del peso ideal, maniobra que, por sí sola, permite reducir las concentraciones de colesterol, de triglicéridos y de glucosa en la sangre y las cifras de la presión arterial. Esta

posibilidad terapéutica permite con frecuencia reducir el costo y la complejidad del tratamiento, ya que hace posible reducir las dosis o el número de medicamentos empleados.

Las intervenciones antes descritas deben ser iniciadas aun antes del diagnóstico de la enfermedad, ya que el aumento del número de trastornos cardiovasculares se observa desde fases previas a la diabetes (como la fase de intolerancia a la glucosa). Por ello, esta estrategia de tratamiento se complementa con un escrutinio de personas en riesgo de sufrir el padecimiento. Estas condiciones se resumen en el Cuadro 2. El Consenso Mexicano para la Prevención de las Complicaciones Crónicas (Aguilar *et al.*, 2000) sugiere que la medición de la glucosa en el ayuno es la mejor arma inicial de escrutinio. Si el paciente tiene un nivel de glucosa igual o mayor a 126 mg/dl, se diagnostica diabetes. La confirmación del diagnóstico requiere una segunda muestra con niveles superiores al antes descrito. En los pacientes con niveles de glucosa en ayuno entre 100 y 125 mg/dl se recomienda la realización de un estudio llamado curva de tolerancia a la glucosa, que permitirá diagnosticar si hay intolerancia a la glucosa o diabetes. Cerca del 30% de los casos con glucemia en este intervalo tienen diabetes, de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la interpretación de la curva de tolerancia a la glucosa. No se recomienda el empleo de la medición del nivel

de glucosa en ayuno para diagnosticar intolerancia a la glucosa, ya que dicho criterio no concuerda con los resultados de la curva de tolerancia a la glucosa. Finalmente, si el nivel de glucosa es menor de 100 mg/dl, se recomienda repetir cada tres años el estudio, y evaluar otros factores de riesgo cardiovascular.

Por todo lo anterior, es muy importante corregir lo más pronto posible todos los factores que intervienen en el desarrollo de las complicaciones crónicas de la diabetes. Junto con esto, se recomienda hacer ejercicio y seguir una dieta adecuada al

CUADRO 1. METAS DE TRATAMIENTO EN EL PACIENTE CON DIABETES

Grado de control	Bueno	Aceptable	Malo
Nivel de glucosa en sangre en ayuno (mg/dl)	80-100	100-125*	> 125**
Glucemia tras alimentos (mg/dl)	80-135	135-200*	> 200**
Hemoglobina glucosilada A1 (%)	< 8.5	8.5-9.5*	> 9.5**
Hemoglobina glucosilada A1c (%)	< 6.5	6.5-8 *	> 8.5**
Colesterol (mg/dl)	< 200	200-240	> 240
Colesterol-LDL (mg/dl)	< 100	100-129	> 130
Colesterol-HDL (mg/dl)	> 45	35-45	< 35
Colesterol no HDL (mg/dl)	< 130	130-159	> 160
Triglicéridos (mg/dl)	< 150	150-200	> 200
Presión arterial	< 130/85	—	> 140/85
Índice de masa corporal (kg/m ²)	20-25	> 25	

* En riesgo de sufrir complicaciones macrovasculares y bajo riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares.

** En riesgo de sufrir complicaciones microvasculares y macrovasculares

Modificado de las recomendaciones de la European NIDDM Policy Group y de la Asociación Americana de Diabetes (1998).

estilo de vida, cuidar sistemáticamente los pies, emplear la aspirina en dosis bajas y prevenir y tratar oportunamente los padecimientos infecciosos. El tratamiento de la diabetes es mucho más que la simple corrección del nivel de glucosa en la sangre; es una suma de intervenciones y de cambios en el estilo de vida.

CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO PARA REDUCIR LA GLUCOSA EN LA SANGRE

En la actualidad, el médico cuenta con diversas opciones de tratamiento inicial en el paciente con diabetes tipo 2. Éstas incluyen medicamentos como las sulfonilureas, las biguanidas, la repaglinida, la nateglinida, los inhibidores de la α -glucosidasa, las tiazolidinedionas o las presentaciones combinadas de sulfonilurea/biguanida. Su empleo es necesario cuando la dieta y el ejercicio no son suficientes para alcanzar las metas del tratamiento. Para elegir la opción inicial, se toma en cuenta el tiempo de evolución de la enfermedad, el peso del paciente y la magnitud de la hiperglucemia. En los casos con más de cinco años de evolución es preferible el empleo de una sulfonilurea.

En los casos con sobrepeso, es recomendable el empleo de una biguanida (por ejemplo, metformin), ya que no afecta el peso o sólo, induce una discreta pérdida; el empleo de una sulfonilurea o una tiazolidinediona puede ocasionar aumento de peso (Gómez y Rull, 1997). Los inhibidores de la enzima α -glucosidasa no afectan el peso. En los pacientes obesos, la meta principal será siempre la pérdida de peso. Diversos agentes que suprimen el apetito o que impiden la absorción de grasa en el intestino han demostrado efectos benéficos en los niveles de glucosa en la sangre y en el perfil de lípidos de los pacientes con diabetes tipo 2. Frecuentemente, la pérdida de peso permite alcanzar los mismos resultados en la presión arterial, en el nivel de glucosa y en el perfil de lípidos que el empleo combinado de uno o más antihipertensivos en conjunción con hipoglucemiantes e hipolipemiantes (medicamentos que disminuyen, respectivamente, el nivel de glucosa y de lípidos en la sangre).

La potencia de los inhibidores de la α -glucosidasa, del metformin y de las tiazolidinedionas es moderada. Por ello no se re-

CUADRO 2. CONDICIONES CLÍNICAS EN LAS QUE SE DEBE BUSCAR INTENCIONADAMENTE LA DIABETES TIPO 2

- Familiares de primer grado de personas con diabetes
- Obesidad: índice de masa corporal mayor o igual a 27 kg/m² en adultos
- Edad mayor de 45 años
- Intolerancia a la glucosa
- Hipertensión arterial mayor o igual a 140/90 mmHg
- Colesterol de alta densidad (HDL) menor o igual a 35 mg/dl, y/o triglicéridos mayor o igual a 250 mg/dl
- Mujeres con historia de diabetes gestacional, complicaciones ginecoobstétricas o haber tenido un bebé con peso mayor de 4 kg al nacer
- Ácido úrico elevado en sangre
- Síndrome de ovarios poliquísticos
- Cardiopatía isquémica (angina de pecho o infarto del miocardio)
- Insuficiencia arterial, ya sea de miembros inferiores o ya sea cerebral
- Presencia de albúmina en la orina
- Neuropatías periféricas
- Alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, sin causa aparente

comiendan como primera elección en pacientes que tengan más de 200 mg/dl de glucosa en ayuno. Las tiazolidinedionas tardan varios días en ejercer su efecto, y cerca del 20% de los pacientes no responden al tratamiento. En estos casos se puede normalizar el nivel de glucosa con una sulfonilurea, y semanas más tarde cambiar a alguno de aquellos fármacos.

La presencia de complicaciones crónicas también influye en la elección. Las sulfonilureas de vida media larga y las biguanidas no

El tratamiento de la diabetes es mucho más que la simple corrección del nivel de glucosa en la sangre



Las tiazolidinedionas tardan varios días en ejercer su efecto, y cerca del 20% de los pacientes no responden al tratamiento

son recomendables en pacientes que presentan niveles altos de urea, creatinina y ácido úrico en la sangre. En este caso es preferible elegir dosis bajas de una sulfonilurea de vida media corta, o el empleo de insulina. No se debe emplear un esquema intensivo de tratamiento cuando hay retinopatía proliferativa.

El empleo de insulina será necesario en un alto porcentaje de los pacientes cuya enfermedad dura más de 10 años; pocos la requieren al inicio del padecimiento. La insulina debe emplearse cuando haya descontrol metabólico severo en pacientes bajos de peso, en situaciones de estrés agudo (por ejemplo, una cirugía), en el embarazo o en condiciones que impidan el empleo de los medicamentos por vía oral. Frecuentemente, luego de usar insulina por determinado tiempo se eliminan los efectos tóxicos de la hiperglucemia sobre la secreción pancreática de insulina, por lo que es posible suspender su uso y alcanzar el control deseado con una sulfonilurea o una combinación de sulfonilurea y biguanida.

El empleo crónico de insulina requiere la intensa participación del paciente y de su médico. Por ello, es mejor canalizar al paciente a un centro especializado.

SULFONILUREAS, BIGUANIDAS E INHIBIDORES DE LA α -GLUCOSIDASA

A. Sulfonilureas. La mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 recibirán una sulfonilurea (Cuadro 3) en algún momento de su tratamiento. Desde hace pocos años a la fecha se han alcanzado algunos avances con nuevos compuestos de este grupo y en la descripción molecular de su mecanismo de acción.

Las sulfonilureas reducen la glucemia al estimular la secreción de insulina. Estos fármacos se unen a una proteína receptora presente en la superficie de las células que producen y liberan la insulina (células β pancreáticas), conocida como receptor de sulfonilureas (Zimmerman, 1997). Las sulfonilureas ejercen su efecto aun cuando hay concentraciones bajas de glucosa en la sangre. Al disminuir la glucosa sanguínea, los requerimientos de insulina disminuyen, por lo que al medir la insulina en la sangre generalmente su concentración es menor que antes de iniciar el tratamiento. En promedio, estos fármacos reducen el nivel de glucosa en ayuno en 50 mg/dl, y en 1 a 2% el de la hemoglobina glucosilada, que guarda una relación directa con las concentraciones de glucosa sanguínea (véase el artículo de M. A. Guillén, antes mencionado). La mejoría del nivel de glucosa frecuentemente se asocia a cierta disminución de la concentración del colesterol y de los triglicéridos en la sangre.

El requisito principal para que el empleo de las sulfonilureas sea útil es que el páncreas aún sea capaz de secretar insulina. Generalmente este tipo de medicamentos se considera como la primera elección en pacientes con diabetes tipo 2 delgados, que inician su enfermedad después de los 40 años, con menos de cinco años de evolución y que en caso de haber recibido insulina requieran menos de 40 unidades por día. Su eficacia es menor si el nivel de glucosa es mayor de 200 mg/dl en ayuno. Desafortunadamente, con el uso continuo, las sulfonilureas van perdiendo su eficacia.

Su efecto colateral más frecuente, y potencialmente grave, es la hipoglucemia (bajo nivel de glucosa en la sangre). Este efecto se observa más a menudo con la glibenclamida y la clorpropamida; y en pocas ocasiones con la tolbutamida. La hipoglucemia es más frecuente en ancianos, en sujetos con insuficiencia renal o hepática, en quienes tienen hábitos alimenticios irregulares, o en desnutridos. La hipoglucemia por sulfonilureas usualmente es de larga duración y requiere hospitalización.

B. Biguanidas. Son los fármacos de primera elección en pacientes obesos con diabetes tipo 2, con poco tiempo de evolución. De los fármacos que reducen la resistencia a la insulina, son los que tienen la mejor relación costo/beneficio. Diversos autores han demostrado que su empleo en pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos resulta en recuperación de los ciclos ovulatorios; otros autores los han empleado en el tratamiento de hipertensión arterial, en alteraciones en los niveles de lípidos sanguíneos y en intolerancia a la glucosa. En este grupo se incluyen dos fármacos: metformin y fenformin (éste, recientemente retirado del mercado). De ellos, el metformin es el más empleado, por tener menor riesgo de asociarse a una acidosis láctica (alto nivel de ácido láctico en la sangre), su efecto colateral más serio.

Las biguanidas reducen la resistencia a la insulina y no tienen efecto sobre la secreción de la hormona (Bell y Hadden, 1997). Su actividad hipoglucemiante se debe a dos mecanismos. El más importante es la inhibición de la producción de glucosa en el hígado, explicada por determinada disminución en la gluco-

Las biguanidas son útiles en el tratamiento inicial de los pacientes obesos con diabetes tipo 2

neogénesis, proceso a través del cual el hígado produce glucosa a partir de moléculas que no son carbohidratos, como el ácido láctico. La participación de la enzima proteína-cinasa dependiente de AMP (adenosín monofosfato) cíclico parece ser indispensable para que el metformin tenga sus efectos benéficos. Por otra parte, las biguanidas aumentan la utilización de glucosa en el tejido muscular, estimulando el almacenamiento de la glucosa en la molécula de glucógeno, que está formada por la unión de muchos miles de moléculas de glucosa. Las biguanidas son útiles en el tratamiento inicial de los pacientes obesos con diabetes tipo 2. Como ventaja sobre otras vías terapéuticas tienen la ausencia de efectos sobre el peso del paciente, la disminución del apetito y la inducción de cambios favorables sobre distintos factores de riesgo cardiovascular que frecuentemente coexisten en estos casos.

CUADRO 3. COMPARACIÓN DE LAS PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE LAS SULFONILUREAS

Medicamento	Intervalo de dosis (mg/d)	Dosis por día (tomas/día)	Duración (horas)	Excreción renal (%)
Tolbutamida	500-3000	2-3	6-10	100
Clorpropamida	100-500	1	24-72	100
Glibenclamida	2.5-20	1-2	16-24	50
Glipizida	2.5-40	1-2	12-16	85
Glicazida	80-320	1-2	10-20	70
Glimepirida	1-8	1	24	60

Además, dichos medicamentos tienen pocos efectos colaterales, y son de bajo costo.

El efecto adverso más serio de las biguanidas es la acidosis láctica, que se presenta en 40 a 64 casos por cada 100 mil personas por año en los tratados con fenformin, y en 0.8 a cuatro casos por cada 100 mil en los tratados con metformin (Aguilar *et al.*, 1992). Estas frecuencias son menores que las observadas para la hipoglucemia grave durante el tratamiento con una sulfonilurea, y para la acidosis láctica que se observa en pacientes con complicaciones tardías tratadas con insulina. En la gran mayoría de los casos, se encuentra algún otro factor que contribuye al desarrollo de la acidosis: insuficiencia renal, insuficiencia hepática, estado de choque prolongado, insuficiencia cardíaca, sepsis, insuficiencia respiratoria, etcétera. Es raro en extremo que un individuo desarrolle acidosis láctica sin la coexistencia de alguno de estos factores. Los efectos colaterales más frecuentes son diarrea, sabor de boca metálico y distensión abdominal.

C. Inhibidores de la α -glucosidasa. La absorción de los carbohidratos se da principalmente a su arribo al duodeno, donde los de tipo complejo, formados por muchas moléculas de glucosa, son objeto de la acción de la enzima amilasa pancreática. Como resultado, se producen carbohidratos más pequeños, que a su vez son degradados por un grupo de enzimas localizadas en el borde externo de la por-

ción del intestino llamada yeyuno, y conocidas como α -glucosidasas. Su acción resulta en la producción de carbohidratos sencillos (glucosa, fructosa y galactosa, principalmente), los cuales pueden ya ser absorbidos.

Existen tres inhibidores de la α -glucosidasa: acarbosa, vogliobosa y miglitol. Los tres medicamentos evitan que los carbohidratos se unan a la región activa de la enzima, impidiendo que se digieran. Sea cual sea el medicamento utilizado, los azúcares no digeridos alcanzan el colon, donde las bacterias los metabolizan y los convierten en ácidos grasos de cadena corta, hidrógeno, dióxido de carbono y metano, responsables de la aparición de los efectos colaterales de estos medicamentos. La acción principal de estos fármacos consiste en disminuir la elevación de la glucosa que ocurre después de la ingestión de los alimentos. En promedio, su uso resulta en un descenso de 20 a 30 mg/dl del nivel de glucosa en ayuno, una reducción de la hemoglobina glucosilada de entre 0.6 y 1.4% y de 50 mg/dl del nivel de glucosa después de comer.

Probablemente su mayor utilidad clínica es como parte de una terapia combinada (López *et al.*, 1999). Su empleo conjunto con diversas sulfonilureas o con metformin reduce, en promedio, en 1% la concentración de la hemoglobina glucosilada. Su adición al tratamiento combinado con sulfonilurea /biguanida en pacientes con fallas secundarias disminuye en 1% la hemoglobina glucosilada, pero sólo en el 30% de los casos se alcanza el control metabólico deseado. Estos medicamentos se han utilizado en pacientes con intolerancia a la glucosa y en casos con hiperglucemias después de comer.

MEDICAMENTOS HIPOGLUCEMIANTES DE RECIENTE INTRODUCCIÓN EN EL MERCADO

A. Tiazolidinedionas. En años recientes, la troglitazona, la rosiglitazona, la pioglitazona y la englitazona han alcanzado las fases finales de estudio o lograron la aprobación para su empleo. Su mecanismo es distinto al del resto de los hipoglucemiantes (medicamentos que reducen el nivel de glucosa en la sangre): activan una familia de proteínas que están localizadas preferentemente en las células del tejido adiposo, estimulando o inhibiendo la transcripción de múltiples genes. Pese a lo anterior, aún existen muchas incógnitas sobre la forma en que reducen la glucemia. Estos fármacos aumentan la utilización de la glucosa en los tejidos periféricos. En dosis altas inhiben la producción de glucosa en el hígado. Sin embargo, no se han identificado los genes responsables de su efecto en el tejido

Los azúcares no digeridos alcanzan el colon, donde las bacterias los metabolizan

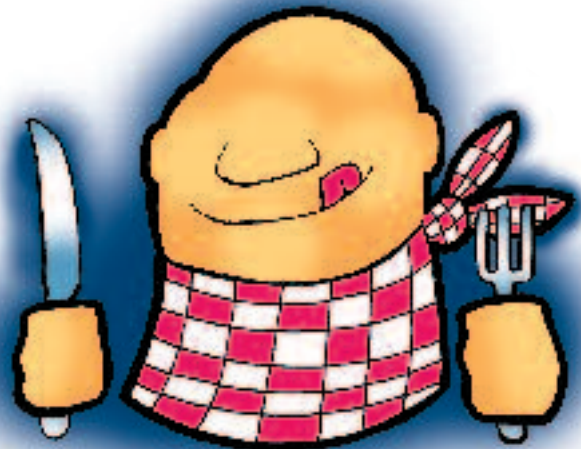
muscular. Para que se observe su efecto es indispensable que existan niveles detectables de insulina en la sangre. Al aumentar la sensibilidad a la hormona en los tejidos periféricos, generalmente se observa cierta disminución de la concentración de insulina, de péptido C y de proinsulina.

Las tiazolidinedionas modifican algunos factores de riesgo cardiovascular (Henry, 1997). Reducen la concentración de triglicéridos y aumentan el colesterol de alta densidad. El colesterol de baja densidad aumenta en 10%. En animales, las tiazolidinedionas retrasan la formación de las placas de aterosclerosis características de la aterosclerosis. Datos preliminares sugieren que reducen la progresión de la nefropatía diabética, proceso que tiene similitudes en su fisiopatología con la aterosclerosis. Las tiazolidinedionas han sido utilizadas para el tratamiento de la intolerancia a la glucosa, el síndrome de ovarios poliquísticos, la glucogenosis, la esteatohepatitis no alcohólica, el síndrome de Werner y las lipodistrofias generalizadas. Los resultados publicados aún son preliminares.

Cuando su uso no se asocia a otros medicamentos hipoglucemiantes, estos fármacos reducen la concentración de hemoglobina glucosilada en 1%, en promedio. Sin embargo, su mayor utilidad se encuentra cuando se emplean en combinación con una sulfonilurea, una biguanida o la insulina. El empleo simultáneo de metformin con troglitazona aumenta el efecto de ambos fármacos. En estudios de dos años, no se han observado fallas secundarias al tratamiento. Sus efectos colaterales y su costo han limitado su empleo. Después de que la troglitazona fue aprobada para su comercialización se publicaron diversos casos de daño hepático grave asociados al fármaco. El daño hepático es reversible si el medicamento es suspendido oportunamente. Por ello se recomienda la medición mensual de la concentración de transaminasas durante el primer semestre de tratamiento. Una elevación mayor del doble del valor normal es indicación para suspender el fármaco. Se han publicado dos casos de daño hepatocelular grave asociado al uso de la rosiglitazona y otro con el empleo de pioglitazona. Otros efectos colaterales incluyen edema (hinchazón), cefalea (dolor de cabeza) y mareos. Durante su consumo existe un discreto aumento de peso, explicado por la retención de líquido y el aumento de la grasa subcutánea.

B. Nateglinida y repaglinida. Este grupo de medicamentos hipoglucemiantes se caracteriza por su acción rápida y de corta duración. Estos fármacos estimulan la secreción de insulina al

Las tiazolidinedionas modifican algunos factores de riesgo cardiovascular, reducen la concentración de triglicéridos y aumentan el colesterol de alta densidad



unirse al receptor de las sulfonilureas. La unión de estos fármacos al receptor se da durante unos cuantos segundos, a diferencia de lo que sucede con las sulfonilureas. Por esta característica y por la rápida absorción del fármaco, es posible provocar una secreción rápida y de corta duración de insulina. Ambos fármacos han sido recientemente introducidos en el mercado. Su eficacia para reducir el nivel de glucosa es moderada (Horton *et al.*, 2000).

Quizás el avance más importante en el uso de la insulina es emplearla en combinación con hipoglucemiantes orales

Los efectos colaterales asociados son raros: los más frecuentes son mareos, palpitaciones y aumento del apetito. Las hipoglucemias han sido descritas sólo en pocos casos. Por esas cualidades, estos fármacos pueden ser una opción terapéutica en pacientes con intolerancia a la glucosa o en diabetes de reciente diagnóstico.

AVANCES EN EL EMPLEO DE INSULINA

De los pacientes que inicialmente tuvieron control metabólico adecuado con medicamentos hipoglucemiantes orales, del 5 al 10% por año desarrollan hiperglucemia persistente. Así, el 50% de los casos durante los primeros 10 años de tratamiento requieren una forma de tratamiento diferente o complementaria a los hipoglucemiantes orales. El tratamiento de estos casos es controvertido. En la mayoría de ellos se puede obtener mejoría transitoria si el paciente baja alrededor de 3 a 10% de su peso. Las posibilidades alternas consisten en reforzar el tratamiento y en hacer ejercicio, así como en sustituir los hipoglucemiantes orales por insulina, o bien en aplicar terapia combinada. Quizás el avance más importante en el uso de la insulina es su empleo sistemático en combinación con hipoglucemiantes orales en pacientes con los que ha fallado el tratamiento oral.

Riddle, en 1985, propuso la utilización de una dosis nocturna de insulina intermedia en el tratamiento de la diabetes no insulino dependiente. Este autor postuló que al mantener el nivel de glucosa en límites normales durante la noche, el nivel promedio de glucosa durante el día disminuiría, ya que la noche representa la tercera parte del día. Asimismo, al evitarse el efecto tóxico de la hiperglucemia nocturna, la secreción de insulina puede mejorar. Finalmente, el pico de acción de la insulina nocturna se produce en el momento del amanecer, hecho que impide el aumento del nivel de glucosa observado entre las 6 y las 8 am. Se han publicado múltiples trabajos que evalúan la combinación de medicamentos hipoglucemiantes orales más insulina nocturna. En todos los estudios se logró un descenso altamente significativo de la glucemia en ayuno y de la hemoglobina glucosilada. La dosis de insulina requerida promedio es de 24.41 ± 1.164 unidades por día. Es especialmente atractivo el informe de que al utilizar una mezcla de hipoglucemiantes orales (sulfonilurea más biguanidas) se requieren dosis significativamente menores de insulina (Aguilar, 1997).

Otros avances han sido la introducción de análogos de insulina con diferentes periodos de acción (Lando, 2000). El objetivo es tener formas de insulina que permitan simular la secreción de insulina en la forma más cercana a lo normal. Por ello se han diseñado análogos de acción muy rápida (los cuales podrían simular la respuesta rápida a los alimentos) y otros de acción prolongada (útiles para reponer el componente basal de la secreción de la hormona). El Cuadro 4 muestra los análogos existentes.

Algunos otros avances en el empleo de insulina incluyen nuevos sistemas de administración de asa cerrada o el empleo de la insulina inhalada. Ambas posibilidades se encuentran en fase experimental.

CUADRO 4. ANÁLOGOS DE LA INSULINA EXISTENTES EN EL MERCADO

1. Acción rápida

Insulina Lispro®
Insulina aspart B28

2. Acción prolongada

Insulina glargine (Lantus®)
Insulina acetilada con L-tiroxina
Insulina unida a diversos tipos de ácidos grasos
Insulina detemir

CONCLUSIONES

En los pasados dos años hubo avances importantes en el tratamiento de la diabetes. Sin embargo, los cambios son principalmente conceptuales. Los nuevos fármacos son armas muy útiles en el estudio de la enfermedad, pero no han modificado sustancialmente el tratamiento que se emplea más frecuentemente. Para el futuro se esperan más y mejores fármacos; los diversos estudios que se llevan a cabo nos darán indicios de la utilidad de los fármacos recientemente introducidos en el mercado. Mientras tanto, la mejor opción de tratamiento es la modificación del estilo de vida y el empleo racional de uno o más fármacos que tengan el menor costo y la mayor seguridad posible, que permitan alcanzar todas las metas de tratamiento descritas en el Cuadro 1. Para ello, se requieren cambios en la actitud de médicos, familiares y pacientes que, de no darse, nos obligarán a seguir tratando un número creciente de pacientes con complicaciones crónicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Aguilar Salinas, C. A., J. A. Rull, E. García, S. Zúñiga, C. Vázquez, A. Palacios, A. Frati, E. Altamirano, M. Herrera, J. Rosas *et al.* (2000), "Consenso Mexicano para la Prevención de las Complicaciones Crónicas de la Diabetes tipo 2. Avalado por la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, Asociación de Medicina Interna de México y la Sociedad de Nutriología", *Revista de Investigación Clínica*, 52:325-363.
- Aguilar Salinas, C. A. (1997), "Combinación de hipoglucemiantes orales e insulina en el tratamiento del paciente con diabetes", en F. J. Gómez Pérez y J. A. Rull (comps.), *Tratado de diabetología*, México, Instituto Nacional de la Nutrición, pp. 497-507.
- Aguilar, C. A., A. Reza, E. García y J. A. Rull (1992), "Biguanide related lactic acidosis: Incidence and risk factors", *Arch. Med. Res.*, 23:19-24.
- Bell, P., y D. Hadden (1997), "Metformin", en *Endocrinology and Metabolism*, Clinics of North Am., Filadelfia, W. B. Saunders, 26:523-537.
- Gómez Pérez, F. J., y J. A. Rull (1997), "Principios generales de tratamiento del paciente diabético", en F. J. Gómez Pérez y J. A. Rull (comps.), *Tratado de diabetología*, 1ª ed., México, Instituto Nacional de la Nutrición, pp. 375-383.
- Henry, R. (1997), "Thiazolidinediones", en *Endocrinology and Metabolism*, Clinics of North America, Filadelfia, W. B. Saunders, 26:553-573.
- Horton, E., C. Clinkingbeard, M. Gatlin *et al.* (2000), "Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes", *Diabetes Care*, 23:1660-1665.
- Lando, H. M. (2000), "The new 'designer' insulins", *Clinical Diabetes*, 18:154-160.
- López, J. C., C. A. Aguilar, M. L. Velasco, O. Arita, L. Guillén, B. Wong, G. Brito, V. Mercado, F. K. Gómez-Pérez y J. A. Rull (1999), "Acarbose vs. bedtime NPH insulin in the treatment of secondary failures to sulphonylurea-metformin therapy in NIDDM", *Diab. Obes. Metab.*, 1:29-35.
- Riddle, M. C. (1985), "New tactics for type 2 diabetes: Regimens based on intermediate-acting insulin taken at bedtime", *Lancet*, 26:1(8422):192-195.
- UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS) (1998), "Intensive blood glucose control with sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes", *Lancet*, 352:837-853.
- Zimmerman, B. (1997), "Sulphonylureas", en *Endocrinology and Metabolism*, Clinics of North America, Filadelfia, W. B. Saunders, 26:511-522.

Carlos Alberto Aguilar Salinas se desempeña actualmente como jefe del Departamento de Endocrinología y Metabolismo del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores. Estudió el posgrado en la Universidad de Washington, en St. Louis, Missouri. Ha publicado 50 artículos originales, y recibió el Premio "Miguel Alemán" de Investigación en Salud.