

PROTOCOLOS DIABETES MELLITUS TIPO 2

Coordinador
Ángel Sánchez Rodríguez

CAPÍTULO X

Los antidiabéticos orales en la diabetes mellitus tipo 2

J. C. BUREO DACAL
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Infanta Cristina. Badajoz

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se caracteriza por dos defectos metabólicos cardinales, la resistencia de los órganos diana a la acción de la insulina (resistencia insulínica), que tiene lugar, sobre todo, en el músculo y en el hígado, y una secreción insuficiente de insulina por las células β pancreáticas (disfunción de las células β)¹.

Además del músculo, el hígado y la célula β (los que DeFronzo denominó el triunvirato), también ejercen papeles importantes en el desarrollo de la intolerancia a la glucosa en los diabéticos tipo 2 el adipocito (lipólisis acelerada), el tracto gastrointestinal (deficiencia/resistencia de incretinas), las células β pancreáticas (hiperglucagonemia), el riñón (reabsorción de glucosa aumentada) y el cerebro (resistencia insulínica). Colectivamente, estas ocho dianas componen el "octeto siniestro"², y los tratamientos actuales, y en desarrollo, están dirigidos hacia estas dianas fisiopatológicas.

Desde la publicación de grandes estudios, como el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)³, se sabe que gran parte de la morbilidad asociada a las complicaciones crónicas de la DM2 pueden ser reducidas en gran medida con intervencio-

nes terapéuticas que consigan mantener los valores de glucemia cercanos al intervalo de normalidad.

Se ha demostrado que la pérdida de peso y el ejercicio reducen en un 0,7% la HbA_{1c} y constituyen la base del tratamiento de la DM2⁴. Sin embargo, en la mayoría de los casos, dada la naturaleza progresiva de la enfermedad, el tratamiento inicial con modificación de estilos de vida no es suficiente, por lo que hay que iniciar tratamiento con antidiabéticos orales (ADO).

La disfunción de las células β pancreáticas ocurre más precozmente y es mucho más grave de lo que previamente se pensaba, calculándose que, en el momento del diagnóstico, se ha perdido un 80% de las células β pancreáticas. Por eso, asociaciones como la American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD) recomiendan la rápida iniciación de fármacos cuando los objetivos glucémicos no sean conseguidos o mantenidos⁵.

Las intervenciones farmacológicas dirigidas a corregir la hiperglucemia y la deficiencia insulínica, en los pacientes con DM2, se centran en enlentecer la absorción intestinal de hidratos de carbono, aumentar la sensibilidad insulínica e incrementar la capacidad secretora de las células β pancreáticas, directamente o mediante la estimulación del efecto incretina⁶.

La fisiopatología de la DM2 tiene importantes implicaciones sobre el tratamiento:

1. Se requieren múltiples fármacos, usados en combinación, para corregir los múltiples defectos fisiopatológicos.
2. Debe basarse en las anormalidades patogénicas conocidas, no sólo en la simple disminución de la HbA_{1c}.
3. Debe iniciarse precozmente en la historia natural de la diabetes para prevenir el fallo progresivo de las células β pancreáticas.

Actualmente disponemos de seis tipos de fármacos hipoglucemiantes orales (ADO), dirigidos a corregir una o más de las alteraciones metabólicas subyacentes en la DM2: metformina (biguanidas), sulfonilureas, secretagogos de acción rápida (glinidas), tiazolidindionas, inhibidores de las alfa-glucosidasas y los potenciadores de incretinas (inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, o gliptinas) (**Tabla I**).

En el grupo de potenciadores de incretinas se incluyen los análogos GLPI que son de administración por vía subcutánea. Para establecer sus analogías y diferencias con los IDPP-4 que se administran por vía oral se incluyen en este capítulo.

METFORMINA

Metformina es efectiva únicamente en presencia de insulina, aumentando la sensibilidad a ésta en el hígado, donde reduce la producción basal de glucosa al disminuir la glucogenólisis (degradación del glucógeno a glucosa) y la gluconeogénesis (síntesis de glucosa, por su efecto antilipolítico, que disminuye la concentración sérica de ácidos grasos libres), y en los tejidos periféricos, sobre todo en el músculo, donde aumenta la captación y la utilización tisular de la glucosa.

Aunque no se conoce bien su mecanismo de acción, parece actuar a través de la activación de la proteincinasa AMP-activada (AMK).

Está indicada sobre todo en pacientes con sobrepeso, sin embargo, el documento de consenso de la ADA y EASD considera metformina como el fármaco de primera elección, haciendo énfasis en que el inicio del tratamiento con metformina debería coincidir en el tiempo con las modificaciones en el estilo de vida⁵.

Su eficacia es similar a la de las sulfonilureas, consiguiendo reducciones de la glucemia basal de un 20% (entre 60 y 70 mg/dl) y de

Tabla 1. Antidiabéticos orales autorizados en España⁷

Principio activo	Nombre comercial	Presentación (mg)	Dosis inicial (mg)	Dosis máxima (mg)	DDD	Euros/DD
BIGUANIDAS						
Metformina	Dianben Metformina EFG	850	500 (1.700)	2.000(3.000)	2.000	0,13 0,11
SULFONILUREAS						
Clorpropamida	Diabinese Daonil Euglucon	250 5	250 (2,5)-5	500 15-(20)	375 10	0,11 0,09 0,09
Glibenclámda	Glucolon Norglicem					0,06 0,05
Gliclazida	Diamicron	80	40-80	320	160	0,16
Gliclazida de liberación modificada	Uni Diamicron	30	30	120	60	0,39
Glimepirida	Amaryl Glimepirida EFG Roname	1, 2, 3, 4 y 6	1	4-6	2	0,15 0,13 0,15
Glipizida	Minodiab	5	2,5-5	20-(40)	10	0,11
Gliquidona	Glurenor	30	15	180	60	0,15
Glisentina	Staticum	5	2,5-5	20	10	0,09
SECRETAGOGOS DE ACCIÓN RÁPIDA (GLINIDAS)						
Nateglinida	Starlix	60, 120 y 180	180	540	360	0,87
Repaglinida	Novonom Prandin	0,5, 1 y 2	1,5	16	4	0,44

Tabla 1. (cont).

Principio activo	Nombre comercial	Presentación (mg)	Dosis inicial (mg)	Dosis máxima (mg)	DDD	Euros/BD
Tiazolidindionas (glitazonas)						
Pioglitazona	Actos	15 y 30	1 5-30	45	30	1,99
Rosiglitazona	Avandia	4 y 8	4	8	6	1,49
Rosiglitazona + metformina	Avandamet	500 y 2 1000 y 2 1000 y 4	2000 y 4	2000 y 8	-	-
Rosiglitazona + glimepirida	Avaglim	4 y 4 4 y 8	4 y 4	4 y 8	-	-
Pioglitazona + metformina	Competact	15 y 850	15/850	-	30	1,9
Inhibidores de las alfa-glucosidasas						
Acarbosa	Glucobay Glumida	50 y 100	50 (150)	600	300	0,66
Miglitol	Diastabol Plumarol	50 y 100	150	300	300	0,64
Potenciadores de incretinas						
Sitagliptina	Januvia, Tesavel y Xelevia	100	100	100	100	2
Vidagliptina	Galvus	50	50	50	50	-
Sitagliptina + metformina	Janumet	50 y 1000	25/500	-	100	-
Vidagliptina + metformina	Eucreas	50 y 1000	25/500	-	50	-

la HbA_{1c} entre el 1,5 y el 2%, pero, al contrario que aquéllas, sin producir ganancia de peso, hipoglucemias ni hiperinsulinemia. Además, se ha observado una reducción de la presión arterial, los triglicéridos y el colesterol total y el colesterol-LDL.

Es el único ADO que ha demostrado una reducción significativa de las complicaciones macrovasculares en el grupo de pacientes con sobrepeso en el estudio UKPDS⁸ y en una revisión sistemática de fármacos antidiabéticos, insulina, dieta o placebo demostró un descenso de la mortalidad total y de la tasa de infarto de miocardio⁹.

Metformina puede utilizarse en monoterapia o en combinación con otros hipoglucemiantes (sulfonilureas, glitazonas, inhibidores de la DPP-4 e insulina).

Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales, sobre todo la diarrea, que acontece en un 30% de los pacientes, minimizándose si se escala la dosis y se administra con los alimentos.

El efecto adverso más grave es la acidosis láctica, que puede ser mortal en el 50% de los casos, pero que afortunadamente es muy rara, aparece en individuos con insuficiencia renal o respiratoria, en los que metformina, de por sí, está contraindicada. Por ese motivo, metformina debe ser suspendida antes de cualquier procedimiento quirúrgico o que precise administración de contraste intravenoso yodado o en situaciones de hipoxia tisular.

También se ha observado una disminución en la absorción intestinal de vitamina B₁₂, pero sin llegar a provocar anemia megaloblástica.

Metformina, al igual que las sulfonilureas, no ejerce un efecto protector sobre la función de las células β pancreáticas, y al cabo de un tiempo, los pacientes tratados con metformina experimentan un deterioro progresivo del control glucémico, precisando la adición de otras terapias hipoglucemiantes¹⁰.

La dosis inicial de metformina es de 500 mg/día, y en caso de tolerarse, se aumenta progresivamente durante 1-2 meses, hasta la máxima dosis efectiva (2.000-2.500 mg/día).

SECRETAGOGOS

Dos clases de ADO actúan estimulando la liberación de insulina desde las células β pancreáticas, las sulfonilureas y las meglitinidas; son útiles únicamente en pacientes en los que persiste alguna función de las células β pancreáticas.

Sulfonilureas

Son los ADO con mayor experiencia de uso.

Su mecanismo de acción se basa en su interacción con los canales de potasio de la membrana de las células β pancreáticas¹¹, actuando sobre el receptor SUR1 y dando lugar al cierre de los canales de potasio dependientes de ATP, lo que pone en marcha la liberación de insulina. El inconveniente de este mecanismo es que actúa, incluso con valores bajos de glucemia, lo que posibilita el desarrollo de hipoglucemia, el efecto secundario más importante de este tipo de fármacos (sobre todo con el uso de sulfonilureas de vida media larga, como clorpropamida y glibenclamida).

También han demostrado, sobre todo glimepirida (una sulfonilurea de segunda generación), un aumento de la utilización periférica de la glucosa, actuando sobre el transportador de glucosa GLUT4 en la membrana celular de los tejidos diana, es decir, que tienen, también, un efecto sensibilizante de la insulina¹², disminuyendo la resistencia periférica a la insulina, aunque la importancia clínica de este efecto parece ser mínima.

Las sulfonilureas son efectivas, tanto en monoterapia como en combinación con otros antidiabéticos orales. Reducen la gluce-

mia basal en un 20% (entre 50 y 60 mg/dl) y la HbA_{1c} entre el 1,5 y el 2%. Las sulfonilureas son equipotentes entre sí y frente a repaglinida y glitazonas¹³.

En el estudio UKPDS, las sulfonilureas demostraron una reducción de las complicaciones microvasculares semejante a la obtenida con insulina. En este mismo estudio se observó una pérdida de la eficacia (elevación del HbA_{1c}) con el transcurso del tiempo, concluyéndose que las sulfonilureas (al igual que metformina) no protegían las células β pancreáticas de su deterioro progresivo. Algunas de las sulfonilureas (tolbutamida y glibenclamida) han demostrado que potencian la apoptosis de células β pancreáticas; esto no ocurre con glimepirida (sulfonilurea de segunda generación). Recientemente, el estudio ADVANCE ha demostrado que la intensificación del tratamiento con sulfonilureas (glicazida) fue eficaz en reducir la HbA_{1c} y la tasa global de eventos macrovasculares y microvasculares en un 10%¹⁴.

Las sulfonilureas más utilizadas en España son glibenclamida, glicazida y glimepirida. Glibenclamida es la más potente y, por tanto, la que presenta un mayor riesgo de hipoglucemias e hiperinsulinemia. Glimepirida y glicazida de liberación prolongada permiten el uso de una sola toma al día y no están contraindicadas en la insuficiencia renal leve-moderada.

El algoritmo para el tratamiento de la DM2, propuesto por la ADA y la EASD¹⁵, coloca los secretagogos de insulina en un segundo escalón, cuando la administración de metformina no consigue mantener un control metabólico adecuado.

Los efectos secundarios más frecuentes son la hipoglucemia (ya descrita anteriormente) y la ganancia de peso, en probable relación con el aumento de la secreción de insulina y su efecto lipogénico.

Algunos estudios iniciales (como el realizado con la sulfonilurea de primera generación, tolbutamida, por el University Group Diabetes Study¹⁶) sugirieron que las sulfonilureas podrían estar asociadas con un peor pronóstico tras un infarto agudo de miocardio (IAM). Sin embargo, el UKPDS no mostró un aumento en la mortalidad de pacientes, en tratamiento con sulfonilureas, en el momento del IAM¹⁷. A pesar de la existencia de receptores de sulfonilureas en los miocardiocitos y en el músculo liso vascular (SUR2A y SUR2B) y el posible papel fisiológico protector de los canales de potasio dependientes de ATP en respuesta a situaciones de isquemia, no se han encontrado evidencias clínicas que indiquen un efecto perjudicial de las sulfonilureas sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular; además, las nuevas sulfonilureas (glicazida y glimepirida) son selectivas para los receptores pancreáticos de las sulfonilureas (SURI) y no actúan sobre los receptores de las células cardíacas o vasculares¹⁸.

Metiglinidas

Las metiglinidas (repaglinida y nateglinida) son secretagogos de acción rápida, con una eficacia similar a las sulfonilureas, pero con un inicio de la acción y eliminación más rápidas. Son estructuralmente diferentes a las sulfonilureas y ejercen su acción sobre diferentes receptores, pero también interaccionan con los canales de potasio ATP-dependientes de las células β pancreáticas.

Su eficacia es similar a la de las sulfonilureas¹⁹, pero controlan mejor la hiperglucemia posprandial, presentando teóricamente menor riesgo de hipoglucemias y menor incremento de peso que las sulfonilureas, aunque no se disponen de estudios a largo plazo que muestren su efectividad en la reducción de complicaciones macro- o microvasculares.

Inhibidores de las alfa-glucosidasas

Actúan inhibiendo, de forma competitiva y reversible, las enzimas alfa-glucosidasas, presentes en las microvellosidades intestinales, que convierten los hidratos de carbono en monosacáridos; de esta forma, estos fármacos enlentecen la absorción de hidratos de carbono complejos y disminuyen el pico glucémico posprandial.

Actualmente están comercializados dos fármacos de este grupo, acarbosa y miglitol, y descienden la HbA_{1c} un 0,7%.

Acarbosa demostró, en pacientes con tolerancia alterada a la glucosa (estudio STOP-NIDDM)²⁰, una reducción significativa del riesgo de diabetes, a expensas de importantes efectos adversos gastrointestinales (flatulencia y diarrea) y pobre cumplimiento. En este estudio se apreció una reducción del riesgo cardiovascular, sobre todo del IAM y del desarrollo de hipertensión arterial. Estos hallazgos han sido confirmados por un metaanálisis²¹.

La dosis de inicio es de 50 mg, 3 veces al día, tomada al inicio de las comidas.

Tiazolidindionas (glitazonas)

Las glitazonas (rosiglitazona y pioglitazona) actúan activando los receptores nucleares PPAR- γ (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas), que regulan la expresión de diversos genes implicados en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos²². Mejoran la sensibilidad a la insulina al incrementar la captación de glucosa por el músculo liso y el tejido graso y reducen la lipólisis (aminoran la síntesis de ácidos grasos, son potentes inhibidores de la lipólisis y movilizan la grasa de músculo e hígado, por lo que bajan la lipotoxicidad) y, en menor grado, la gluconeogénesis hepática, por lo que mejoran la sensibilidad a la insulina por un mecanismo distinto a metformina (las glitazonas

actúan a través de la señalización de la insulina y metformina a través de la AMP-cinasa), lo que hace que la combinación de estos dos fármacos tenga un efecto aditivo para reducir la HbA_{1c}, sin provocar hipoglucemia, al no aumentar la secreción de insulina.

Su uso se ha asociado a un deterioro más lento del control glucémico al mejorar y preservar la función secretora de las células β pancreáticas²³, a diferencia de otros antidiabéticos orales (metformina y sulfonilureas), además de tener otros efectos cardiometabólicos saludables, como la reducción de la masa grasa, el descenso de los factores proinflamatorios y la mejoría de biomarcadores asociados con la aterosclerosis²⁴.

En pacientes con tolerancia alterada a la glucosa, las glitazonas previenen la progresión a DM2. El estudio DREAM²⁵ (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) demostró un descenso del 62% en el desarrollo de DM2 en los pacientes que tomaron rosiglitazona; el estudio ACT NOW²⁶ (Actos Now for Prevention of Diabetes) mostró una reducción del 81% en la conversión de tolerancia alterada a la glucosa a DM2 en los pacientes que tomaron pioglitazona.

Descienden la glucemia basal de 40 a 65 mg/dl y la HbA_{1c} en torno al 1-1,5%. El beneficio del control metabólico es comparable al de metformina. No producen hipoglucemia en monoterapia y sólo son efectivos en presencia de valores adecuados de insulina.

Pioglitazona, que también activa los PPAR- α , tiene un efecto más favorable sobre el perfil lipídico, produciendo un aumento de los valores de colesterol-HDL y una disminución de los triglicéridos; por el contrario, rosiglitazona, que únicamente activa los PPAR- γ , se asocia a un incremento de los valores de colesterol total, colesterol-HDL y colesterol-LDL²⁷.

Pioglitazona, en el estudio PROactive, demostró un descenso, estadísticamente significativo, del objetivo secundario (muerte, infarto de miocardio e ictus) y de un 10% en el objetivo primario (compuesto de mortalidad total, infarto de miocardio, ictus, síndrome coronario agudo, intervención quirúrgica en arterias coronarias o de las piernas o amputación), aunque sin significación estadística (probablemente por incluir la variable de amputación)²⁸.

En estudios de regresión de placa, pioglitazona ha demostrado (estudio CHICAGO²⁹ [Carotid Intima-Media Thickness in Atherosclerosis Using Pioglitazone]) que disminuye o detiene la progresión de la aterosclerosis carotídea y la aterosclerosis coronaria (estudio PERISCOPE³⁰ [Pioglitazone Effecto on Regresión of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation]) en pacientes con DM2.

Ambas han sido asociadas con varios efectos adversos: ganancia de peso, aumento de la incidencia de fracturas, retención de líquido y un incremento de dos veces el riesgo de insuficiencia cardíaca.

Las glitazonas pueden causar retención hidrosalina y edema (probablemente por activación de los PPAR- γ en la nefrona), lo que podría contribuir a la aparición o exacerbación de signos o síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva. También provocan un aumento moderado de peso, atribuible a la retención hidrosalina y a la redistribución de la grasa corporal. Asimismo, han demostrado, en mujeres, un aumento del riesgo de fracturas óseas, sobre todo distales en extremidades³¹.

Ambas, rosiglitazona y pioglitazona, han sido asociadas con insuficiencia cardíaca congestiva³², y rosiglitazona con IAM. Un metaanálisis reciente³³, de 42 estudios aleatorizados, comparando rosiglitazona con placebo y otros tratamientos, encontró un aumento significativo del riesgo de IAM y un aumento de la mor-

talidad cardiovascular. Sin embargo, muchos de estos estudios no estaban publicados, el número de eventos fue relativamente bajo y un análisis bayesiano de los datos originales no encontró un aumento significativo del riesgo de infarto de miocardio y de mortalidad cardiovascular con rosiglitazona³⁴. Además, el estudio RECORD³⁵ demostró que la adición de rosiglitazona a otros tratamientos hipoglucemiantes no incrementaba el riesgo de morbilidad o mortalidad cardiovascular, comparada con el tratamiento estándar; en este estudio sí se apreció un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca y de fracturas, sobre todo en mujeres.

Recientemente se ha publicado un estudio poblacional que compara los efectos adversos cardiovasculares en 39.736 pacientes que toman rosiglitazona o pioglitazona y demuestra que el tratamiento con rosiglitazona se asocia, de una forma clínicamente significativa, a un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca y muerte que el tratamiento con pioglitazona, no habiendo encontrado diferencia en el riesgo de IAM³⁶.

Terapias basadas en el “efecto incretina”

Hace varias décadas se observó que la ingesta oral de alimentos estimulaba la secreción de insulina de una manera más potente que la administración intravenosa de glucosa, que producía unas concentraciones similares de glucemia, lo que ha sido denominado como “efecto incretina”³⁷. Este fenómeno se debe al incremento, después de la ingesta, de dos péptidos: el GLP-1 (*glucagon-like peptide*) y el GIP (*Glucose-Dependent Insulinotropic Peptide*), que ejercen su efecto estimulador de la secreción de insulina a través de la interacción con un receptor específico de las células β pancreáticas, que son rápidamente degradadas (en 1-2 min) por la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)³⁸. Estos péptidos son responsables de entre el 50 y el 70% de la secreción posprandial de insulina y tienen las siguientes características:

- Las hormonas incretinas GLP-I y GIP son componentes esenciales del control glucémico normal.
- GLP-I posee varias actividades glucorreguladoras que pueden ser favorables para mejorar el control glucémico.
- La acción estimulante de GLP-I sobre la secreción de insulina es dependiente de la glucosa y requiere la presencia de concentraciones normales o altas de ésta.
- En ausencia de glucosa, la señal de GLP-I tiene poco efecto sobre la secreción de insulina.
- La rápida inactivación por DPP-4 limita la utilidad terapéutica de GLP-I (2 min).

Se han desarrollado agentes que imitan las acciones de GLP-I y son resistentes a la degradación de DPP-IV (**análogos de GLP-I**) o prolongan las actividades de la GLP-I endógena (**inhibidores de DPP-IV**).

Las diferencias entre análogos de GLP-I (An GLP-I) y los inhibidores de la DPP-4 (IDPP-4) son las siguientes:

- Los An GLP-I estimulan la liberación de insulina exclusivamente vía GLP-I. Los IDPP-4 probablemente no.
- Los An GLP-I mantienen la contrarregulación por glucagón en situación de hipoglucemia. No está probado para los IDPP-4.
- Los An GLP-I inhiben la motilidad digestiva y no los IDPP-4.
- Los An GLP-I disminuyen el peso corporal y los IDPP-4 son neutros.
- Los An GLP-I producen frecuentemente náuseas como efecto adverso inicial siendo excepcional en los IDPP-4.
- Los An GLP-I inducen formación de anticuerpos que no producen los IDPP-4.

- La administración de los primeros es por vía subcutánea y los IDPP-4 por vía oral.

Análogos de GLP-1

Estos fármacos actúan como agonistas del receptor de GLP-1, siendo resistentes a su rápida degradación fisiológica.

Exenatida es un fármaco de amplio uso en EE.UU. y comercializado en España en noviembre de 2008. Comparte un 50% de identidad con el GLP-1 humano, potencia el efecto de la célula β pancreática, se ha demostrado en modelos animales que puede aumentar la masa celular, reduce significativamente el peso y controla la glucemia, preferentemente la posprandial, y el riesgo de hipoglucemias es muy bajo.

Su administración es subcutánea dos veces al día. Cinco años de experiencia en la práctica clínica (en EE.UU. se comercializó en 2005) en pacientes diabéticos han demostrado claramente el excelente control de la glucemia basal y posprandial, el control de la obesidad, el bajo riesgo de hipoglucemias y cómo modula también factores de riesgo cardiovascular como el control lipídico y una discreta acción sobre la presión arterial³⁹.

Recientemente se ha publicado un meta análisis sobre efectos cardiovasculares que agrupó 12 ensayos clínicos terminados en el que se demuestra que el riesgo de acontecimientos cardiovasculares no aumenta en los pacientes tratados con exenatida en comparación con el grupo de pacientes tratados con placebo o insulina.

Serían indicaciones para exenatida diabéticos tipo 2 con obesidad, si la pérdida de peso es una consideración mayor; insuficiente control con antidiabéticos orales; en aquellos pacientes con hipoglucemias indeseables por diversas circunstancias con

factores de riesgo cardiovascular asociado y en pacientes con reserva pancreática.

Liraglutida, ya aprobado por la EMEA ha demostrado a través del programa LEAD, comparando este producto con terapias usadas de forma habitual en la DM tipo 2 excepto con metformina, que:

Mejora todos los parámetros glucémicos con un efecto prolongado sobre la HbA_{1c} y un bajo riesgo de hipoglucemia, reduce el peso corporal, estabiliza y mejora la función de las células β y reduce la presión arterial discretamente antes de que se produzcan efectos sobre el peso. Este producto se administra por vía subcutánea una vez al día.

Comparando ambos productos los dos consiguen similar reducción de peso. Exenatida produce anticuerpos en relación con su analogía con los GLP-I y liraglutida no y ninguno de los dos se puede usar combinado con insulina.

Estudios clínicos recientes demuestran que, de forma similar a exenatida, liraglutida controla también otros factores de riesgo cardiovascular.

Inhibidores de la DPP-4 (gliptinas)

Estos fármacos que tienen un mecanismo de acción diferente a los incretín-miméticos ya reseñados (análogos de GLP I) potencian el efecto de las incretinas al frenar su degradación mediante la inhibición de la enzima DPP-4; son los llamados “inhibidores de la DPP-4” o “gliptinas”⁴⁰, de los que actualmente disponemos de sitagliptina y vildagliptina, autorizadas en combinación con metformina, glitazonas (sitagliptina y vildagliptina) o sulfonilureas (vildagliptina) y en monoterapia (sitagliptina), y, próximamente, de saxagliptina.

Estos fármacos tienen otros efectos beneficiosos: suprimir la secreción de glucagón (inhibiendo la producción hepática de glucosa), mejorar la sensibilidad a la insulina, reducir la ingesta (por la producción de saciedad temprana), no aumentar el peso (efecto neutro frente a los incretín-miméticos) y enlentecer el vaciamiento gástrico. Bajo riesgo de hipoglucemias, al actuar con un mecanismo glucosa-dependiente y, en estudios animales, preservan la célula β pancreática ya que aumentan la proliferación y disminuyen la apoptosis de las mismas⁴¹.

En monoterapia descienden la HbA_{1c} un 0,5-1% y en terapia combinada con metformina hasta un 2,9%. Tienen una incidencia mucho más baja de hipoglucemias que las sulfonilureas.

Se han publicado varios estudios en monoterapia y terapia combinados con resultados uniformes.

La discrepancia respecto a su posicionamiento en los distintos algoritmos de las pautas de tratamiento de la DM tipo 2 es objeto de discusión pero es presumible que alcancen un lugar idóneo en el segundo escalón asociados a metformina aunque faltan estudios a largo plazo que lo puedan confirmar.

CONCLUSIONES

La ADA y la EASD publicaron en 2006 un documento de consenso para el manejo de la glucemia en la DM2, que ha sido revisado en 2009^{5,42}. Dada la dificultad de alcanzar y sostener un objetivo de glucemia y una significativa pérdida de peso, el grupo de consenso concluye que el tratamiento con metformina debe ser iniciado, al mismo tiempo que la intervención sobre el estilo de vida, en el momento del diagnóstico.

Las opciones terapéuticas para los pacientes que no alcanzan los objetivos con metformina son añadir un segundo antidiabético oral o un antidiabético inyectable (incretín-mimético o insulina).

Recientemente se han publicado otras actualizaciones de guías de tratamiento para pacientes con DM2, tales como las guías británicas del National Institute for Health and Clinical Excellence⁴³, o las canadienses⁴⁴, presentando bastantes similitudes e incluyendo los nuevos fármacos desarrollados para el tratamiento de la DM2.

Otros autores, como DeFronzo, recomiendan un algoritmo terapéutico basado en las alteraciones fisiopatológicas que acontecen en la diabetes mellitus tipo 2. Este algoritmo, al igual que todos los demás, inicia el tratamiento con las medidas higiénico-dietéticas de modificación del estilo de vida, pero, desde el diagnóstico, utilizan una triple combinación en la que asocian fármacos que mejoran la sensibilidad a la insulina (glitazonas y metformina) y fármacos que han demostrado preservar la función de la célula β (glitazonas y exenatida) con el objetivo de alcanzar una HbA_{1c} del 6% o inferior.

Bibliografía

1. DeFronzo RA. Lilly Lecture: The triumvirate: β -cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*. 1988; 37:667-87.
2. DeFronzo RA. Banting Lecture: from the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58:773-95.
3. A non 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.
4. Nutrition Subcommittee of diabetes Care Advisory Committee of Diabetes UK. The implementation of nutritional advice for people with diabetes. *Diabetic Med*. 2003;20:786-807.

5. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia 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. *Diabetologia*. 2006;49:1711-21 y *Diabetes Care*. 2006;29:1963-72.
6. Del Prato S, Bianchi C, Marchetti P. Beta-cell function and anti-diabetic pharmacotherapy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007;23:518-27.
7. Del Olmo E, Carrillo M, Aguilera S. Actualización del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*. 2008; 32:3-16.
8. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-64.
9. Sáenz, A, Fernández-Esteban, I, Mataix, A, et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002966.
10. Turner RC, Cull CA, Frighi V, et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. Progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA*. 1999;281:2005-12.
11. Aguilar-Bryan L, Nichols CG, Wechsler SW, et al. Cloning of the beta cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion. *Science*. 1995;268:423-6.
12. Haupt A, Kausch C, Dahl D, et al. Effect of glimepiride on insulin-stimulated glycogen synthesis in cultured human skeletal muscle cells. A comparison to glibenclamide. *Diabetes Care*. 2002;25:2129-32.

13. 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;147:386-99.
14. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-72.
15. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Update regarding thiazolidindiones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31:173-5.
16. Cornfield J. The University Group diabetes Program. A further statistical analysis of the mortality findings. *JAMA.* 1971;20:1676-87.
17. Stevens RJ, Coleman RL, Adler AI, Stratton IM, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes: UKPDS 66. *Diabetes Care.* 2004;27:201-7.
18. Bell DS. Do sulfonylurea drugs increase the risk of cardiac events? *CMAJ.* 2006;174:185-6.
19. Wolffenbuttel BH; Landgraf R. A 1-year multicenter randomized double-blind comparison of repaglinide and glyburide for the treatment of type 2 diabetes. Dutch and German Repaglinide Study Group. *Diabetes Care.* 1999;22:463-7.
20. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet.* 2002;359:2072-7.
21. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic

- patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J*. 2004;25:10-6.
22. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med*. 2004;351:1106-18.
 23. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355:2427-43.
 24. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Comparison of pioglitazone vs glymeperide on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:1561-73.
 25. The Dream (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2006;368:1096-105.
 26. DeFronzo RA, Banerji MA, Bray G, et al. ACTos NOW for the prevention of diabetes (ACT NOW) study. Late breaking abstract presented at the 68th Annual Meeting of the American Diabetes Association, 6-10 June 2008, San Francisco, California.
 27. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care*. 2005;28:1547-54.
 28. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA et al. on behalf of the PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (Prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-89.

29. Mazzone T, Meyer PM, Feinsein SB, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA*. 2006;296:2573-81.
30. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al, PERISCOPE Investigators. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:1561-73.
31. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia Española del Medicamento. Rosiglitazona y pioglitazona: incremento de riesgo de fracturas en mujeres. Nota informativa. Madrid, 19 de abril de 2007.
32. Singh S, Love YK, Furberg CD. Thiazolidinediones and heart failure: a teleo-analysis. *Diabetes Care*. 2007;30:2148-53.
33. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356:34.
34. Diamond GA, Kaul S. Rosiglitazone and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2007;357:938-9.
35. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009;373:2125-35.
36. Juurlink DN, Gomes T, Lipscombe L, et al. Adverse cardiovascular events during treatment with pioglitazone and rosiglitazone: population based cohorte study. *BMJ*. 2009;339:b2942.
37. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab*. 2006;3:153-65.

38. Drucker DJ. Biologic actions and therapeutic potential of the proglucagon-derived peptides. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2005;1:22-31.
39. Bunck MC, Diamant M, Cornér A, et al. One year treatment with exenatide improves β -cell function, compared with insulin glargine, in metformin-treated type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care* [En prensa].
40. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidil peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet.* 2006;368:1696-705.
41. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:2929-40.
42. 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.
43. NICE short clinical guideline 87. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes. 2009. www.nice.org.uk.
44. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes.* 2008;32(Suppl 1):S1-S201.

