

## Nuevos fármacos para el tratamiento de la diabetes tipo 2

V. Puigdevall Gallego\*, C. Laudo Pardos\*\*, M. J. del Río Mayor\*\* y A. Velasco Martín\*\*\*

\*Unidad de Endocrinología. Servicio de Medicina Interna. Hospital General del Insalud. Soria. \*\*Departamento de Farmacología. Escuela Universitaria de Fisioterapia de Soria. Universidad de Valladolid. \*\*\*Universidad de Valladolid.

### Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad muy común, cuya prevalencia está en aumento, pudiendo ya hablarse de una epidemia para el próximo siglo. Múltiples evidencias indican que en estos pacientes el control adecuado de la hiperglucemia puede reducir el desarrollo y la progresión de las complicaciones microvasculares de un modo similar al demostrado sin ningún género de dudas para la diabetes tipo 1 en el *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) en 1993<sup>1</sup>. La situación es más controvertida respecto a las complicaciones macrovasculares, que representa la principal causa de morbilidad en estos pacientes, siendo en el momento actual imposible resolver esta controversia<sup>2</sup>. De cualquier modo, ya sólo con el impacto sobre las complicaciones microvasculares se justifica el esfuerzo para alcanzar un control glucémico óptimo en la mayoría de las personas con diabetes tipo 2<sup>3</sup>, y en este sentido la Asociación Americana de Diabetes ha recomendado un mayor control de las concentraciones de glucosa sanguínea en estos enfermos<sup>4</sup>. Por ello, la principal meta terapéutica será optimizar el control de la glucosa sanguínea y normalizar los trastornos lipídicos y la hipertensión arterial que con frecuencia coexisten. La mejor comprensión de las anomalías fisiopatológicas de la enfermedad ha dirigido la investigación farmacológica hacia ellas, y fruto de estos estudios ha sido el aumento, en los últimos años, del espectro de fármacos disponibles para tratar estos pacientes, prometiendo continuar haciéndolo en los próximos. Esta revisión pretende actualizar la información disponible sobre los agentes orales para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y debatir su posible papel en el tratamiento de la enfermedad utilizando una clasificación fisiopatológica (tabla 1).

### Sulfonilureas

Constituyen el grupo de fármacos más antiguo, estando disponibles para el tratamiento de la diabetes tipo 2 desde los años cincuenta. Su uso se cuestionó en la década de los setenta por los resultados del *University Group Diabetes Program* (UGDP), que sugerían que la tolbutamida podría presentar efectos

cardiovasculares adversos, pero a partir de ese momento su empleo resurgió coincidiendo con la comercialización de nuevas formulaciones, con el incremento de las críticas a los resultados del UGDP y con el reconocimiento de la importancia del óptimo control metabólico. En este momento siguen siendo la principal opción terapéutica oral en la diabetes tipo 2. Tienen las ventajas de un mecanismo de acción bien definido, una eficacia demostrada para mejorar el control glucémico, bajo coste y escasos efectos secundarios. Las sulfonilureas estimulan la secreción pancreática de insulina mediante su unión a un receptor específico de membrana, que fue clonado en 1995<sup>5</sup>, y también aumentan la sensibilidad tisular a la hormona, aunque los efectos extrapancreáticos parecen tener escaso relieve. Las diversas formulaciones difieren en el metabolismo, potencia y duración del efecto, aunque ningún estudio ha demostrado una clara ventaja de un preparado sobre otro<sup>6</sup>. Las sulfonilureas en general son bien toleradas e inicialmente efectivas si los pacientes se seleccionan adecuadamente; sin embargo, el fracaso secundario es frecuente, llegando hasta el 5%-10% de los pacientes por año. En general, los de acción más prolongada, como glibenclamida y clorpropamida, se han asociado con mayor riesgo de hipoglucemias. Otro posible inconveniente es que se asocian con un aumento significativo de peso. Estos fármacos no deben emplearse en pacientes con marcada insuficien-

**TABLA 1**  
**Clasificación de los fármacos para el tratamiento de la diabetes tipo 2 según su principal mecanismo de acción**

#### Fármacos insulinosecretores

Sulfonilureas  
Repaglinida  
Péptido glucagón like 1 (parenteral)

#### Fármacos que estimulan la acción periférica de la insulina

Metformina  
Tiazolidindionas (troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona)  
Agonistas del receptor X del ácido retinoico (targretin)

#### Agentes insulinomiméticos

*Insulin-like growth factor 1* (parenteral)  
Metabolito fúngico (L-783, 281)  
Vanadio

#### Agentes de acción intestinal

Acarbosa  
Otros: migritol, voglibosa  
Análogos de amilina: pramlintide (parenteral)

#### Fármacos coadyuvantes en el tratamiento.

Agentes antiobesidad  
Orlistat  
Sibutramina

Correspondencia: C. Laudo Pardos.  
Escuela Universitaria de Fisioterapia de Soria.  
C./ Nicolás Rabal, 17.  
42003 Soria.

Aceptado para su publicación el 28 de septiembre de 1999.

cia hepática o renal. Recientemente ha reaparecido la inquietud sobre la seguridad cardíaca de estas sustancias, pues además de en la célula beta existen receptores de sulfonilurea en el miocardio y en el músculo liso vascular. En la respuesta adaptativa a la isquemia los canales de potasio ATP-dependiente deben permanecer abiertos; sin embargo, la unión de las sulfonilureas a estos canales inhibe la respuesta a la misma y potencialmente podría retrasar la recuperación de la función contráctil e incrementar el tamaño de la zona necrosada durante el infarto agudo de miocardio<sup>7</sup>; estos resultados preliminares deberán confirmarse. La glimepirida, la última sulfonilurea comercializada en nuestro país, muestra un efecto farmacodinámico de comienzo rápido y larga duración, con una vida media de unas diez horas. Se une ampliamente a la albúmina plasmática, se metaboliza en el hígado a sustancias inactivas y existe una rápida eliminación por el riñón (50%). Estas características permiten su administración en una dosis única diaria, no mejorando la respuesta aunque la dosis se fraccione. En un estudio multicéntrico aleatorizado en pacientes tipo 2 mal controlados con dieta la glimepirida consiguió reducciones de la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) de un 1,4% respecto al grupo placebo<sup>8</sup>. En monoterapia es tan eficaz para controlar la glucemia en ayunas y los niveles de HbA<sub>1c</sub> como otras sulfonilureas con las que se ha comparado, pero con menor aumento de las concentraciones de insulina y péptido C y menos episodios de hipoglucemia<sup>9</sup>. Se une a una subunidad diferente del receptor de sulfonilureas, y esto podría constituir una ventaja en caso de confirmarse el posible efecto perjudicial de las otras sulfonilureas sobre el corazón.

### **Repaglinida**

La repaglinida es un derivado del ácido benzoico y no una sulfonilurea, pues carece del grupo sulfuro que las caracteriza. A pesar de esta diferencia estructural, su mecanismo de acción es muy similar, pues cierra los canales de potasio ATP-dependientes de las células β estimulando de modo agudo la secreción de insulina; se diferencia de las sulfonilureas en que no provoca una exocitosis directa de los gránulos de insulina en la célula beta<sup>10</sup>. Ha sido la primera de las metiglinidas comercializada en Estados Unidos, y su aprobación ha tenido lugar en 1999 en España. Otros análogos con efectos similares, como la nateglinida, se encuentran en investigación<sup>11</sup>.

La diferencia más importante con las sulfonilureas reside en sus propiedades farmacocinéticas con una corta duración de acción, pues se absorbe y metaboliza de modo rápido, principalmente por la vía del citocromo CYP 34A4, con una vida media menor de una hora<sup>12</sup>. Su excreción es mayoritariamente biliar, por lo que puede utilizarse en pacientes con insuficiencia renal. Estas propiedades farmacocinéticas han convertido a la repaglinida en el primero de los reguladores prandiales de la glucosa (*prandial glucose regulators*). La dosis recomendada oscila entre 0,5 y 4 mg antes de cada comida (0-30 min); si se

suspende alguna comida y no se ingiere el comprimido hay un menor riesgo de hipoglucemias. La dosis máxima diaria es de 16 mg y en Estados Unidos existen comprimidos de 0,5, 1 y 2 mg. La experiencia clínica con este fármaco es limitada, aunque se ha utilizado en diversos ensayos clínicos<sup>13,14</sup> en los que la repaglinida ha mejorado considerablemente el control glucémico, especialmente por el descenso de los niveles glucémicos postprandiales y de HbA<sub>1c</sub> (entre 1% y 1,5%), con buenos resultados tanto en monoterapia como en combinación con metformina. La utilización de repaglinida parece proteger frente a la hipoglucemia en pacientes tipo 2 que omitan alguna de las comidas del día<sup>15</sup>; estas omisiones pueden ser especialmente peligrosas en pacientes mayores tratados con sulfonilureas. Sin embargo, en estudios a largo plazo la prevalencia de hipoglucemias fue similar a la encontrada con sulfonilureas<sup>14</sup>. No se han comunicado interacciones farmacológicas clínicamente significativas con el fármaco, aunque no se ha determinado su inocuidad a largo plazo.

### **Péptido glucagón like (GLP-1)**

El GLP-1 es una hormona peptídica de 30 aminoácidos que actúa como un potente secretor de insulina e inhibidor de la secreción de glucagón cuando se libera desde las células L de la mucosa de la porción distal del intestino delgado, tras la estimulación luminal en respuesta a la ingesta de comida. Varios estudios de corta duración y con un número limitado de pacientes con diabetes tipo 2 han señalado que la infusión continua por vía intravenosa de GLP-1 incrementa los niveles de insulina, reduce la concentración de glucosa sanguínea mientras dura la infusión<sup>16,17</sup> y retraza el vaciamiento gástrico<sup>18</sup>. El GLP-1 prácticamente carece de efecto ante niveles normales de glucosa sanguínea y por ello no produce hipoglucemias. Por otro lado, la existencia de receptores de GLP-1 en el cerebro explican que la infusión por vía intravenosa del mismo también ocasione saciedad tanto en sujetos sanos como en obesos. La necesidad de administrarlo por vía parenteral y su rápida metabolización han retrasado su posterior desarrollo, habiéndose concentrado la investigación en identificar análogos de duración prolongada, así como compuestos activos por vía oral.

### **Biguanidas (metformina)**

Disponibles en Europa desde hace años, sólo recientemente la *Food and Drug Administration* (FDA) ha aprobado su comercialización en Estados Unidos<sup>19</sup>. La metformina actúa primariamente reduciendo la producción hepática de glucosa, en gran parte al inhibir la gluconeogénesis<sup>20</sup>, aunque también reduce la absorción intestinal e incrementa la utilización periférica hasta en un 29% tras su administración sostenida<sup>21</sup>. Los estudios en monoterapia han demostrado una reducción media de la HbA<sub>1c</sub> del 1,8% respecto al grupo tratado con placebo y un descenso similar cuando la metformina se añade a una sulfonilurea<sup>22</sup>.

El cambio de glibenclamida a metformina no se ha demostrado como una estrategia terapéutica útil. El tratamiento con metformina suele asociarse con pérdida moderada de peso y en monoterapia no produce hipoglucemias y reduce la concentración plasmática de insulina; asimismo es capaz de mejorar el patrón dislipidémico (triglicéridos elevados con colesterol HDL bajo) que con frecuencia se encuentra en los pacientes con diabetes tipo 2.

Al iniciar el tratamiento con metformina hasta casi un tercio de los pacientes pueden presentar diarrea, malestar abdominal, náuseas o anorexia que suelen remitir con el tiempo o al reducir la dosis y sólo un 3%-5% deben abandonar el tratamiento a causa de los mismos. Estos síntomas se pueden evitar comenzando con dosis bajas e ir incrementándolas de modo gradual, así como tomando el fármaco con las comidas. El efecto secundario más grave de las biguanidas es la acidosis láctica; sin embargo, la experiencia mundial con metformina sugiere que el riesgo es muy bajo cuando se utiliza de modo correcto<sup>23</sup>, es decir, excluyendo pacientes con nefropatía, hepatopatía, alcoholismo e insuficiencia cardiorrespiratoria. Debido al riesgo de deterioro renal agudo con el material de contraste radiológico, este fármaco debería suspenderse antes de estas exploraciones y no reinitiarse hasta que se confirme una función renal adecuada después del estudio<sup>24</sup>.

### Tiazolidindionas

La troglitazona es el primer compuesto comercializado de una nueva clase de agentes farmacológicos, las tiazolidindionas o glitazonas, activos por vía oral y capaces de reducir la insulinorresistencia periférica en los pacientes con diabetes tipo 2. Estas sustancias no estimulan la secreción de insulina, sino que mejoran su acción en el músculo y tejido adiposo y reducen la liberación hepática de glucosa<sup>25</sup>. La troglitazona ejerce sus efectos mediante su unión a receptores de peroxisomas proliferativos activados-γ (PPAR), que intervienen en la regulación de la acción de la insulina, la homeostasis de los lípidos y la diferenciación de los fibroblastos en adipocitos. Se han obtenido resultados prometedores en el tratamiento de otros trastornos asociados a insulinorresistencia como la obesidad, la intolerancia hidrocarbonada y el síndrome de ovario poliquístico<sup>26</sup> y además posee efectos beneficiosos en la dislipidemia de la diabetes tipo 2, disminuyendo los niveles de triglicéridos y aumentando los de colesterol HDL<sup>27</sup>.

La troglitazona se ha mostrado efectiva tanto en monoterapia como en combinación con sulfonilureas<sup>28</sup> o metformina<sup>29</sup>, así como en pacientes tratados con insulina, mejorando el control glucémico (de modo dosis dependiente) y permitiendo reducir la dosis de insulina hasta en un 50%<sup>30,31</sup>. En Estados Unidos inicialmente se comercializó con una indicación limitada únicamente a pacientes diabéticos tipo 2 tratados con insulina, pero en la actualidad también se ha aprobado su uso en monoterapia y en combinación con sulfonilureas o metformina. La troglitazona debe

tomarse una vez al día comenzando con 200 mg/día y nunca excediendo los 600 mg/día; en caso de omitir una dosis no debe doblarse al día siguiente. Se recomienda ingerirla con las comidas para aumentar su disponibilidad. La excreción en su mayor parte (85%) es fecal y no requiere ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Su efecto es lento, pues para apreciar la respuesta inicial se requiere un período de una-cuatro semanas y entre seis-ocho semanas hasta alcanzar la respuesta máxima. Ésta ha sido moderada, con reducciones de la HbA<sub>1c</sub> que oscilan de 0,8%-1,3%. Aproximadamente un 20%-30% de los pacientes no responden a la troglitazona, sin que se hayan identificado por completo las variables que distinguen a estos pacientes<sup>32</sup>, aunque parece necesaria una cierta reserva pancreática de insulina para que el fármaco actúe de forma eficaz (péptido C > 1,5 ng/ml)<sup>25</sup>.

Inicialmente la preocupación sobre la troglitazona ha estado relacionada con su elevado coste y el desconocimiento de su seguridad a largo plazo. Los efectos secundarios más frecuentes incluyen cefalea, astenia, mareo y náuseas, pero se ha comunicado la posibilidad de producir hepatotoxicidad severa<sup>33</sup>, con al menos seis casos que han finalizado en muerte o trasplante hepático, y se recomienda descartar la disfunción hepática antes del inicio del tratamiento y la monitorización mensual de la función hepática durante los primeros ocho meses de tratamiento, manteniéndola de modo periódico mientras dura el mismo<sup>34</sup>. Estos trastornos suelen ser reversibles si se detectan de modo precoz y se retira el fármaco<sup>33</sup>. En Inglaterra su comercialización se ha suspendido de modo cautelar pendiente de posteriores investigaciones de los efectos adversos en la función hepática. En animales tratados con dosis altas de troglitazona se ha comunicado cardiomegalia, pero no en los ensayos en humanos<sup>35</sup>. También se han descrito pequeños descensos de la hemoglobina y retención hídrica, desconociéndose el significado clínico de este hallazgo, en especial en pacientes con enfermedad cardiovascular.

Hasta disponer de nuevos datos respecto a sus riesgos y beneficios no parece aconsejable usarla en monoterapia, ni asociada a sulfonilureas o insulina en pacientes que no presenten obesidad y resistencia a la insulina<sup>36</sup>.

Se encuentran en investigación nuevos fármacos pertenecientes al grupo de las tiazolidindionas, tales como darglitazona<sup>37</sup> y rosiglitazona; de este último se han presentado resultados de ensayos clínicos en fase III, multicéntricos controlados con placebo, que han demostrado descensos clínicos y estadísticamente significativos de la glucemia en diabéticos tipo 2 (con descenso de la HbA<sub>1c</sub> de hasta un 1,54%) y sin efectos adversos a nivel hepático<sup>38</sup>.

### Agonistas selectivos del receptor X del ácido retinoico

Estas sustancias regulan la transcripción de diversos receptores, entre ellos los PPAR. Se están iniciando

estudios con un derivado de la vitamina A, el targretin, que se había desarrollado para tratar ciertos tipos de cáncer, aunque se descubrió que también actúa como un sensibilizador a la insulina. En modelos de animales obesos y con diabetes tipo 2 ha demostrado esta propiedad, pudiendo reducir la hiperglucemia, hipertrigliceridemia e hiperinsulinemia<sup>39</sup>.

### Agentes insulinomiméticos

El *insulin-like growth factor I* (IGF-I) tiene propiedades anabólicas y simuladoras de la insulina. El tratamiento con IGF-I recombinante administrada de modo subcutáneo dos veces al día se ha estudiado tanto en la diabetes tipo 1<sup>40</sup> como en síndromes de insulinoresistencia, incluyendo la diabetes tipo 2. En estos últimos pacientes se han objetivado mejoras de la sensibilidad a la insulina y reducciones en los niveles de glucosa y triglicéridos<sup>41</sup>. Aunque la dosis ideal para obtener eficacia terapéutica sin complicaciones todavía no se ha establecido, este agente podría tener un importante papel en el tratamiento de la hiperglucemia. Los efectos adversos son más frecuentes en adultos que en niños, pueden relacionarse con la vía y la dosis, e incluyen: edema, artralgias, mialgias, dolor en mandíbula, disnea, fatiga y dolor en el lugar de inyección. Potencialmente podría acelerar la nefropatía y la retinopatía. Recientemente se ha identificado una pequeña molécula (L-783,281) procedente de un derivado fúngico (*Pseudomassaria sp.*) que puede actuar como un mitocondrial no peptídico de la acción de la insulina. Aparentemente esta sustancia activa de modo directo la subunidad β intracelular del receptor de insulina (dominio tirosina quinasa) y es capaz de reproducir tanto *in vitro* como *in vivo* las funciones de la insulina<sup>42</sup>. Su administración en dos modelos animales de diabetes tipo 2 redujo de modo dosis dependiente la glucosa sanguínea sin cambios en el peso corporal<sup>42</sup>. Los vanadatos (sales de vanadio) son otros elementos traza metálicos activos por vía oral que pueden actuar *in vivo* como un agente insulinomimético al inhibir la fosfotirosina-fosfatasa, lo que conlleva un aumento de la actividad tirosina quinasa del receptor de insulina<sup>43</sup>. Este efecto hipoglucemiante se ha demostrado tanto en ratas diabéticas como en pacientes con diabetes mellitus.

### Inhibidores de alfa-glucosidasa

La acarbosa es un oligosacárido complejo que inhibe de forma reversible la alfaamilasa pancreática y la alfa-glucosidasa intestinal cuando se administra por vía oral. Prácticamente no se absorbe, sin embargo se metaboliza en el tracto intestinal y un tercio de sus metabolitos inactivos se absorben y se eliminan por la orina. La acarbosa produce un retraso de la absorción intestinal de carbohidratos y menores picos de los niveles de glucemia postprandial, siendo esencial que los pacientes lo ingieran antes de cada comida. En la mayoría de ensayos clínicos en diabéticos tipo 2 la acarbosa se ha utilizado en monoterapia o en combinación con una sulfonilurea. Estos estudios han mos-

trado una reducción en los niveles de glucosa postprandial de unos 50 mg/dl, de la glucosa en ayunas de 20 mg/dl y de la HbA<sub>1c</sub> de 0,85% (rango: 0,6%-1%)<sup>44</sup>. Los efectos adversos dependen del contenido de carbohidratos de la dieta, la dosis administrada, la rapidez de administración y la duración del tratamiento. Los más comunes son gastrointestinales y consisten en flatulencia, distensión abdominal y diarrea, apareciendo casi en el 50% de los pacientes. Estos síntomas son un efecto esperado de la medicación teniendo en consideración su mecanismo de acción<sup>45</sup> y pueden reducirse si se comienza con dosis bajas y se incrementan lentamente. Es aconsejable la monitorización de transaminasas durante el primer año, aunque la incidencia de hipertransaminasemia si se utilizan las dosis recomendadas es muy baja<sup>46</sup>. La experiencia en pacientes con fallo renal es muy limitada, y dado que los metabolitos se excretan por la orina no se recomienda su utilización en pacientes con creatinina superior a 2 mg/dl. Las indicaciones para el empleo de la acarbosa se están redefiniendo por la experiencia, aunque su eficacia empleada en monoterapia puede no ser suficiente para alcanzar el objetivo metabólico en un número importante de pacientes<sup>47</sup>. En monoterapia probablemente será más efectiva en pacientes con hiperglucemia moderada que no alcanzan las metas terapéuticas con dieta sólo. La ausencia de hipoglucemias la hace segura en ancianos y la falta de aumento de peso sugiere que puede ser útil en pacientes obesos, finalmente puede ser especialmente beneficiosa en pacientes con marcada hiperglucemia postprandial en los estadios precoces de la diabetes tipo 2<sup>48</sup>. Desde hace algún tiempo se encuentran en investigación y desarrollo otros fármacos inhibidores de la alfa-glucosidasa, como el miglitol y la voglibosa. De ellos, el miglitol ya se encuentra comercializado en España, aunque sus ventajas sobre la acarbosa son poco claras. En monoterapia en ancianos puede aportar ventajas respecto a las sulfonilureas, como menor aumento de peso y del número de hipoglucemias<sup>49</sup>. La experiencia actual con voglibosa es demasiado limitada para poder confirmar su efectividad<sup>50</sup>.

### Análogos de la amilina

El pramlintide es un análogo sintético de la amilina, que ha demostrado que al administrarse de modo subcutáneo en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 es capaz de retrasar el vaciamiento gástrico, la absorción de glucosa y disminuir la elevación postprandial de glucosa en sangre<sup>51</sup>. También presenta un efecto inhibidor del apetito.

### Terapia de combinación

A la hora de seleccionar una opción terapéutica para un paciente individual en general las preferencias del paciente y del médico determinan la decisión. Recientemente, la Asociación Americana de Diabetes ha publicado las conclusiones de una Conferencia de Consenso que aporta una guía del tratamiento farmacológico que, sin embargo, ya está siendo revisa-

da<sup>52</sup>. Un pequeño porcentaje de pacientes se presentarán con síntomas marcados y niveles de glucosa sanguínea superiores a 300 mg/dl, en ellos probablemente la mejor opción sea iniciar el tratamiento con insulina. Sin embargo, la mayoría de pacientes se encontrarán en un grupo intermedio con síntomas moderados o ausentes y glucemias entre 200 y 300 mg/dl; en ellos una opción es tratarlos con dieta y ejercicio con un seguimiento próximo, y en caso de no responder añadirle inmediatamente un agente oral en monoterapia o comenzar con estas tres medidas de modo simultáneo.

Como se ha expuesto anteriormente, la monoterapia puede fracasar en un número importante de sujetos. Previamente se había venido recomendando incrementar la dosis de sulfonilurea hasta el máximo posible antes de cambiar el tratamiento, pero se ha sugerido que esta práctica podría ser un error. La mejoría obtenida cuando la glibenclamida se aumenta por encima de 10 mg/día o la glipicida 20 mg/día no suele ser muy llamativa, de hecho permitir que el control glucémico se deteriore demasiado antes de modificar el tratamiento podría incrementar la velocidad del fracaso. La disponibilidad de otros fármacos aporta nuevas opciones antes de tener que cambiar a insulina, y su uso debería considerarse de modo precoz cuando con dosis medias de sulfonilureas no nos permitan alcanzar las metas de control glucémico deseadas. El número potencial de combinaciones es muy amplio y sólo la experiencia nos enseñará si la combinación de tres o incluso más hipoglucemiantes orales son una opción terapéutica y segura.

### Fármacos coadyuvantes. Agentes antiobesidad

Está bien demostrada la relación entre una pérdida moderada de peso (5%-10%) y la mejoría de la sensibilidad a la insulina y del control glucémico, por ello en los pacientes con diabetes tipo 2 obesos parece útil una intervención decidida sobre el peso, incluso empleando cuando sea necesario tratamiento farmacológico.

El orlistat es un inhibidor de la lipasa intestinal que reduce la absorción de la grasa dietética en un 30%. Se ha demostrado que junto con una dieta hipocalórica permite reducir peso y mejorar el control glucémico en diabéticos tipo 2 durante períodos prolongados de tiempo<sup>53</sup>. La dosis media es de 120 mg/8 horas. La mayoría de los pacientes presentan heces grasas, hiperdefecación e incluso incontinencia fecal. En los ensayos multicéntricos de dos años de duración el 5,8% presentaron reducciones de β-carotenos y vitaminas D y E circulantes.

La sibutramina tiene un mecanismo dual de acción al ser un inhibidor específico de la recaptación de norepinefrina y serotonina, por lo que es capaz de producir una pérdida de peso dosis dependiente<sup>54</sup>. Está indicado en el manejo de pacientes obesos, tanto en la pérdida de peso como en su mantenimiento, en conjunción con una dieta hipocalórica. Se recomienda en aquellos sujetos con un índice de masa corpo-

ral superior a 30 o a 27 si presentan otros factores de riesgo como es la diabetes. El fármaco suele ser bien tolerado, aunque puede ocasionar cefalea, sequedad de boca, estreñimiento, insomnio y, en un pequeño porcentaje de pacientes, incremento de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca, por lo que al inicio del tratamiento se deben monitorizar de modo regular. Está contraindicado en sujetos alérgicos al producto, con anorexia nerviosa, cardiópatas o con glaucoma y en tratados con inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) o que ingieren otros supresores del apetito de acción central. La dosis inicial recomendada es 10 mg al día en dosis única.

### BIBLIOGRAFÍA

1. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group: the effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-986.
2. Nathan DM. Some answers, more controversy, from UKPDS. *Lancet* 1998; 352:832-834.
3. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28:103-117.
4. American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999 (suppl 1):S27-S31.
5. Aguilar-Bryan L, Nichols CG, Wescler SW, et al. Cloning of the b cell high-affinity sulfonilurea receptor: a regulator of insulin secretion. *Science* 1995; 268: 423-426.
6. Zimmerman BR. Sulfonylureas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26:511-522.
7. Garratt KN, Hassinger N, Grill DE. Sulfonylurea drug use is associated with increased early mortality during direct coronary angioplasty for acute myocardial infarction among diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 493A (abstr).
8. Schade DS, Jovanovic L, Schneider J. A placebo-controlled, randomized study of glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus for whom diet therapy is unsuccessful. *J Clin Pharmacol* 1998; 38:636-641.
9. Draeger E. Clinical profile of glimepiride. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28 (suppl):S139-S146.
10. Fuhlsdorff J, Rorsman P, Kofod H, et al. Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes. *Diabetes* 1998; 47:345-351.
11. Leclercq-Meyer V, Ladrière L, Fuhlsdorff J, Malaisse WJ. Stimulation of insulin and somatostatin release by two meglitinide analogs. *Endocrine* 1997; 7:311-317.
12. Owens DR. Repaglinide-prandial glucose regulator: a new class of oral antidiabetic drugs. *Diabet Med* 1998; 15 (suppl 4):S28-S36.
13. Goldberg RB, Einhorn D, Lucas CP, et al. A randomized placebo-controlled trial of repaglinide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21:1.897-1.903.
14. Wolfenbuttel BH, Landgraf RA. 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; 22:463-467.
15. Balfour JA, Faulds D. Repaglinide. *Drugs Aging* 1998; 13:173-180.
16. Willms B, Idowu K, Holst JJ, Creutzfeldt W, Nauck MA. Overnight GLP-1 normalizes fasting but not daytime plasma glucose levels in NIDDM patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106:103-107.
17. Rachman J, Barrow BA, Levy JC, Turner RC. Near-normalisation of diurnal glucose concentrations by continuous administration of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in subjects with NIDDM. *Diabetologia* 1997; 40:205-211.
18. Nauck MA, Holst JJ, Willms B. Glucagon-like peptide 1 and its potential in the treatment of non insulin dependent diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1997; 29:411-416.
19. Bailey CJ, Path MRC, Turner R. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334: 574-579.
20. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Failey G, Gerich JE. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333:550-554.
21. Marena S, Tagliaferro V, Montegrossi G, Pagano A, Scaglione L, Pagano G. Metabolic effects of metformin addition to chronic glibenclamide treatment in type 2 diabetes. *Diabete Metab* 1994; 20:15-19.
22. De Fronzo RA, Goodman AM, Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333:541-549.
23. Brown JB, Pedula K, Barzilay J, Herson MK, Latare P. Lactic acidosis rates in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21:1.659-1.663.
24. Bell PM, Hadden DR. Metformin. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26:523-538.

25. Day C. Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs. *Diabet Med* 1999; 16:179-192.
26. Saltier AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes* 1996; 45:1.661-1.669.
27. Schwartz S, Raskin P, Fonseca V, Graveline JF, for the Troglitazone and Exogenous Insulin Study Group. Effect of troglitazone in insulin-treated patients with type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1998; 338:861-868.
28. Buyschaert M, Bobbioni E, Starkie M, Frith L. Troglitazone in combination with sulphonylurea improves glycaemic control in type 2 diabetic patients inadequately controlled by sulphonylurea therapy alone. Troglitazone Study Group. *Diabet Med* 1999; 16:147-153.
29. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, Page SL, Rife FS, Shulman GI. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1998; 338:867-872.
30. Iwamoto Y, Kosaka K, Kuzuya T, Akanuma Y, Shigeta Y, Kaneko T. Effects of troglitazone: a new hypoglycemic agent in patients with NIDDM poorly controlled by diet therapy. *Diabetes Care* 1996; 19:151-156.
31. Buse JB, Gumbiner B, Mathias NP, Nelson DM, Fajá BW, Whitcomb RW, the Troglitazone Study Group. Troglitazone use in insulin-treated type 2 diabetes patients. *Diabetes Care* 1998; 21:1.455-1.461.
32. De Pablos PL, Martínez MP. Los agentes orales: antiguas y nuevas perspectivas. Av Diabetol 1999; 15(S):46-48.
33. Watkins PB, Whitcomb RW. Hepatic dysfunction associated with troglitazone. *N Engl J Med* 1998; 338:916-917.
34. Saleh YM, Mudaliar SR, Henry RR. Metabolic and vascular effects of the thiazolidinedione troglitazone. *Diabetes Rev* 1999; 7:55-76.
35. Riddle MC. Learning to use Troglitazone. *Diabetes Care* 1998; 21: 1.389-1.390.
36. Umeda F. Potential role of thiazolidinediones in older diabetic patients. *Drugs Aging* 1995; 7:331-337.
37. Chaiken RC, Eckert-Norton M, Pasmantier R, et al. Metabolic effects of darglitazone, an insulin sensitizer, in NIDDM subjects. *Diabetologia* 1995; 38:1.307-1.312.
38. Patel J, Miller E, Patwardhan R, The Rosiglitazone 011 Study Group. Rosiglitazone (BRL49653) monotherapy has significant glucose lowering effect in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 1998; 47 (suppl 1):67A (Abstr).
39. Mukherjee R, Davies PJ, Crombie DL, et al. Sensitization of diabetic and obese mice to insulin by retinoid X receptor agonists. *Nature* 1997; 386:407-410.
40. Thraikill KM, Quantrin T, Baker L, Kuntze JE, Compton PG, Martha PM Jr. Cotherapy with recombinant human insulin-like growth factor I and insulin improves glycaemic control in type 1 diabetes. RhIGF-I in IDDM Study Group. *Diabetes Care* 1999; 22:585-592.
41. Moses AC, Young SCJ, Morrow LA, O'Brian M, Clemons DR. Recombinant human insulin-like growth factor-1 increases insulin sensitivity and improves glycaemic control in type II diabetes? *Diabetes* 1996; 45: 91-100.
42. Zhang B, Salituro G, Szalkowski D, et al. Discovery of a small molecule insulin mimetic with antidiabetic activity in mice. *Science* 1999; 284:974-977.
43. Meyerovitch J, Rothenberg P, Schechter Y, Bonner-Weir S, Kahn CR. Vanadate normalizes hyperglycemia in two mouse models of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1991; 87:1.286-1.294.
44. Coniff RF, Shapiro JA, Seaton TB, Bray GA. Multicenter placebo-controlled trial comparing acarbose with placebo, tolbutamide and tolbutamide plus acarbose in NIDDM. *Am J Med* 1995; 98:443-445.
45. Costa B. Acarbose y diabetes ¿modesta mejoría o auténtico avance terapéutico? *Med Clin (Barc)* 1995; 105:341-343.
46. Fujimoto Y, Ohhira M, Miyokawa N, Kitamori S, Kohgo Y. Acarbose-induced hepatic injury. *Lancet* 1998; 351:340.
47. Mooradian AD, Thurman JE. Drug therapy of postprandial hyperglycemia. *Drugs* 1999; 57:19-29.
48. Lebovitz HE. Alpha-glucosidase inhibitors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26:539-552.
49. Johnston PS, Lebovitz HE, Coniff RF, Simonson DC, Raskin P, Munera CL. Advantages of alpha-glucosidase inhibition as monotherapy in elderly type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1.515-1.522.
50. Lebovitz HE. Alfa-glucosidase inhibitors as agents in the treatment of diabetes. *Diabetes Rev* 1998; 6:132-145.
51. Thompson RG, Pearson L, Schoenfeld SL, Kolterman OG. Pramlintide, a synthetic analog of human amylin, improves the metabolic profile of patients with type 2 diabetes using insulin. The Pramlintide in Type 2 Diabetes Group. *Diabetes Care* 1998; 21:987-993.
52. American Diabetes Association. The pharmacological treatment of hyperglycemia in NIDDM. *Diabetes Care* 1996 (suppl 1):54-61.
53. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study. *Diabetes Care* 1998; 21:1.288-1.294.
54. Lean ME. Sibutramine a review of clinical efficacy. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21 (suppl 1):S30-S36.