

# Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus

PRADO AYALA<sup>a</sup>, CARMEN CALVO<sup>b</sup>, MANUEL HERRADA<sup>c</sup>, MARÍA LÓPEZ FIALLO<sup>d</sup>  
y REBECA TEZANOS<sup>e</sup>

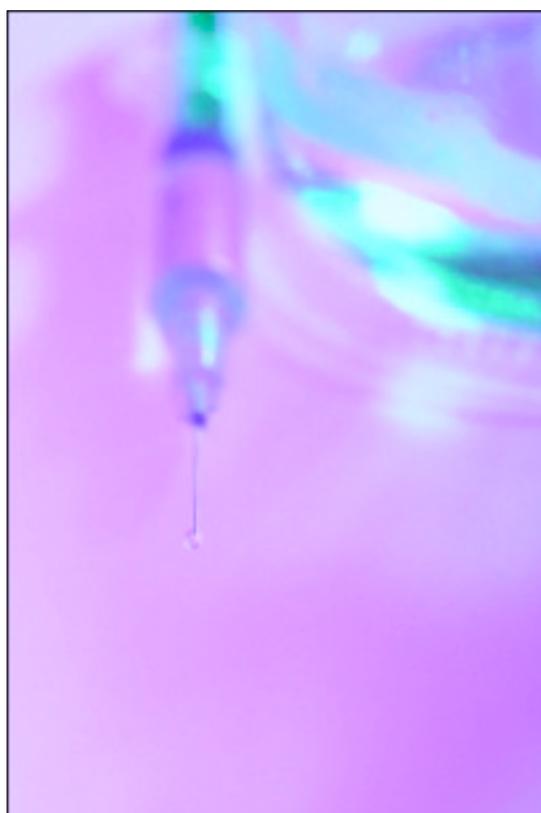
<sup>a</sup>Licenciada en Farmacia. Diplomada en Óptica y Optometría. Audioprotesista. Técnico ortopédico.

<sup>b</sup>Doctora en Farmacia. Diplomada en Óptica y Optometría. Audioprotesista. Técnico ortopédico.

<sup>c</sup>Licenciado en Farmacia. Diplomado en Óptica y Optometría. Técnico ortopédico.

<sup>d</sup>Licenciada en Farmacia. Máster en Nutrición Clínica.

<sup>e</sup>Licenciada en Farmacia.



El término diabetes mellitus agrupa un grupo de alteraciones que cursan con hiperglucemia como signo característico, a la que en general se asocian, en grado variable, un conjunto de complicaciones micro y macrovasculares y sistémicas. En el presente trabajo se abordan las características de esta enfermedad crónica y su tratamiento farmacológico.

La diabetes es una enfermedad crónica que constituye una de las principales causas de invalidez y mortalidad prematura en la mayoría de los países desarrollados. Su prevalencia es creciente (2-6% de la población) y va aumentando su incidencia con la edad.

## Tipos de diabetes

Existen diferentes tipos de diabetes mellitus:

– *Diabetes mellitus tipo 1 o insulino-dependiente.* Parece tener un factor inmunológico importante que provoca la

patología sobre todo en niños y adultos jóvenes. Parece ser que hay un factor de destrucción de las células productoras de insulina con pérdida casi total de los niveles de insulina endógena, por lo que se hace absolutamente imprescindible la administración de preparados de insulina subcutánea.

**Tabla 1. Características diferenciales entre las diabetes mellitus tipo 1 y 2**

	<b>DM tipo 1</b>	<b>DM tipo 2</b>
Sexo	Varones igual que mujeres	Mujeres más que varones
Edad de diagnóstico	Menos de 30 años (a cualquier edad)	Más de 40 años
Aparición	Brusca	Solapada
Peso	No obeso	Obesidad o sobrepeso
Período de remisión	A veces	Raramente
Propensión a la cetosis	Sí	No
Tratamiento insulínico	Frecuentemente indispensable	Puede necesitarlo para un correcto control o estrés (cetosis)
Herencia	Coincidencia en gemelos idénticos en un 40-50%	Coincidencia en gemelos idénticos en un 90%
Genética	Asociado a HLA (cromosoma 6) (¿cromosoma 11?)	Grupo heterogéneo sin marcadores genéticos definidos
Autoanticuerpos	90% (anticuerpos anticitoplasma de los islotes pancreáticos ICA; anticuerpos GAD)	No
Inmunidad celular pancreática	Sí	No
Etiología viral	Posible	No
Insulinitis inicial	50-75%	No
Endocrinopatías múltiples asociadas	Sí	No
Niveles de insulinemia	Descendidos o nulos	Variables

– *Diabetes mellitus tipo 2 o no insulino dependiente.* Suele aparecer en la edad adulta. Muchos de estos pacientes son obesos, y normalmente cursan con una resistencia a la acción de la insulina sobre los tejidos periféricos.

– *Otras diabetes mellitus secundarias a situaciones fisiológicas o patológicas.* Son situaciones de hiperglucemia que pueden darse durante el embarazo, en el caso de enfermedades pancreáticas, etc.

Las diferencias entre las diabetes mellitus tipo 1 y 2 se muestran en la tabla 1.

En la diabetes mellitus, los factores que pueden conllevar a la hiperglucemia son: un aumento en la liberación de glucosa, y/o una disminución en su absorción celular.

*Aumento en la liberación de glucosa*

– Fisiológicamente, hay una mayor concentración de glucosa circulante después de las comidas. Para la absorción intestinal de los oligosacáridos es necesario su desdoblamiento en monosacáridos, para lo cual actúan alfa glucosidasas intestinales. En el paciente diabético, los niveles de glucosa posprandial son mayores, ya que hay una serie de alteraciones que impiden el control de la elevación de glucosa en sangre tras la ingestión de alimentos debido a una disminución en los mecanismos encar-

gados de la movilización plasmática de glucosa.

– *Aumento de la liberación hepática de glucosa.* La glucosa se encuentra como reserva hepática como glucógeno. Las vías metabólicas relacionadas son la gluconeogénesis, síntesis hepática de glucógeno a partir de glucosa, y glucogenólisis, liberación de glucosa a partir de glucógeno. El aumento de la liberación hepática de glucosa es la causa principal de la hiperglucemia basal.

En la diabetes mellitus,  
los factores que  
pueden conllevar  
a la hiperglucemia son:  
un aumento en la  
liberación de glucosa,  
y/o una disminución  
en su absorción celular

*Disminución de la movilización plasmática de glucosa*

– Disminución de la secreción de insulina por las células betapancreáticas. Esta disminución de insulina conduce, además, a la disminución de la captación periférica de glucosa y a la alteración de la supresión de la producción hepática de glucosa.

– Disminución de la captación periférica de glucosa en músculo y tejidos periféricos.

Así, tenemos un aumento de glucosa:

– *Basal.* Debido mayoritariamente a la liberación hepática de glucosa.

– *Posprandial.* Debido a la propia absorción de hidratos de carbono, sumada al aumento de la liberación hepática de glucosa y al descenso de la captación de glucosa en tejidos periféricos.

En el tratamiento de la diabetes mellitus se siguen diversas estrategias. Desde el tratamiento dietético, la práctica del ejercicio físico y el establecimiento de un plan de disciplina en el régimen y estilo de vida.

A continuación pasamos a describir los fármacos hipoglucemiantes. En la tabla 2 se muestra una clasificación de los principios activos hipoglucemiantes.

**Fármacos que disminuyen la absorción de hidratos de carbono**

Por inhibición de las enzimas alfa glucosidasas intestinales, inhibiendo el desdoblamiento de los disacáridos en monosacáridos.

### Fármacos que actúan sobre los niveles de insulina

#### *Insulina en preparado subcutáneo*

La insulina se caracteriza por actuar rápidamente y durante un período corto. Se prepara en solución cristalina, que puede ser inyectada por cualquier vía, incluida la intravenosa.

Para retrasar su absorción y prolongar su acción se han utilizado varias técnicas:

- Adicionar cantidades equimoleculares de protamina, lo que origina la insulina NPH.
- Obtener cristales de insulina y cinc de diverso tamaño, dependiendo de la velocidad de absorción del tamaño de los cristales-insulinas ultralenta.
- Combinar fracciones diversas de insulina regular y retardada, con el fin de que el comienzo sea rápido y la duración prolongada (insulinas bifásicas).

### Las meglitinidas actúan de la misma manera que las sulfonilureas, pero se unen en otras zonas

Todas estas modificaciones originan preparados en suspensión que no se pueden administrar por vía intravenosa.

#### *Estimulando la secreción de insulina por parte de las células beta de los islotes pancreáticos de Langerhans*

Éstos son los principios activos pertenecientes a los grupos de las sulfonilureas y las meglitinidas:

- *Sulfonilureas*. Su acción se produce por la unión a un receptor específico, provocando el bloqueo de los canales de potasio ATP-dependientes, que activa un sistema celular que causa desplazamiento de los gránulos secretores a la superficie celular, con expulsión de insulina al exterior por exocitosis. Además, provocan una potenciación de la ac-

**Tabla 2. Principios activos hipoglucemiantes**

<p><b>Inhibidores de las alfa-glucosidasas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Acarbosa</li> <li>- Miglitol</li> </ul>
<p><b>Sulfonilureas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Clorpropamida</li> <li>- Tolbutamida</li> <li>- Glibenclamida</li> <li>- Gliclazida</li> <li>- Glipizida</li> <li>- Gliquidona</li> <li>- Glipentida</li> <li>- Glimepirida</li> </ul>
<p><b>Meglitinidas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Repaglinida</li> <li>- Nateglinida</li> </ul>
<p><b>Biguanidas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Buformina</li> <li>- Metformina</li> </ul>
<p><b>Glitazonas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rosiglitazona</li> <li>- Pioglitazona</li> </ul>
<p><b>Fibra</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Glucomanano</li> <li>- Fibragar</li> </ul>

ción de la insulina por aumento de sus receptores en los tejidos. A la larga, la tolerancia a la glucosa mejora, pero los niveles plasmáticos de insulina, tanto basal como después de glucosa, no permanecen altos, sino que pueden ir descendiendo; de ahí que se piense que la acción de los hipoglucemiantes orales se deba no sólo a la acción secretagoga de la insulina en el páncreas, sino también a una mejora o potenciación de la acción de la hormona en los tejidos.

- *Meglitinidas*. Actúan de la misma manera que las sulfonilureas, pero se unen en otras zonas.

### Fármacos que disminuyen la secreción de glucosa

Estos fármacos disminuyen la glucogénesis (liberación hepática) y neoglucogénesis (formación de glucosa a partir de otros sustratos como aminoácidos y glicerol). Éstos son los del grupo de las biguanidas. Éstas, ade-

**Tabla 3. Posología de los fármacos hipoglucemiantes**

Nombre genérico	Posología (tomas/día)	Dosis diaria (mg)
Tolbutamida	2-3	500-3.000
Clorpropamida	1	100-500
Glibenclamida	1-3	2,5-15
Glipicida	1-3	2,5-40
Glicazida	1-3	40-320
Gliquidona	1-3	15-60
Glisentida	1-3	2,5-20
Glibornurida	1-3	12,5-100
Fenformina	2	100-200
Butformina	2	100-300
Metformina	2	850-3.000
Ascarbosa	3	50-300
Miglitol	No comercializado	

más, aumentan la sensibilidad a la insulina en el tejido periférico, principalmente en músculo. Además, la metformina tiene efectos favorables sobre los lípidos, con reducción de los triglicéridos, LDL y colesterol total.

### Fármacos que reducen la resistencia a la insulina en tejidos periféricos

Pertenecen al grupo de las tiazolidinonas o glitazonas. Éstas actúan activando el receptor PPAR-gamma (*peroxisome proliferator-activated receptor-gamma*) de modo que reducen la resistencia a la insulina, preferentemente en tejidos periféricos, grasa y muscular, aunque también hepático, inhibiendo la gluconeogénesis hepática.

### Fármacos que reducen la absorción de glucosa en el intestino

La fibra dietética es un conjunto de sustancias de origen vegetal que no pueden ser digeridas por el tracto digestivo humano. Dentro de los tipos de fibra dietética, la fibra soluble es la que presenta mayor efecto metabólico, reduciendo la absorción de glucosa y lípidos en el intestino.

### Estrategia del tratamiento farmacológico

El tratamiento actual del enfermo diabético exige un abordaje múltiple, dirigido no sólo a ajustar en lo posible los niveles de glucemia de forma

permanente, sino a prevenir y a tratar la constelación de alteraciones metabólicas, así como las complicaciones, que tan frecuentemente surgen en el curso de la enfermedad. Este tratamiento se basa, lógicamente, en la dieta ajustada a las necesidades vitales de cada persona, en la insulina, y en los diversos fármacos orales que, por uno u otro mecanismo, consiguen reducir los niveles de glucemia.

En la tabla 3 se incluye la posología de los principales fármacos hipoglucemiantes.

La estrategia de tratamiento farmacológico que podría proponerse sería la siguiente:

- Iniciar el tratamiento con un fármaco oral, ajustando progresivamente la dosis hasta conseguir los niveles de glucemia deseados. Puede comenzarse con sulfonilureas y metformina, siendo este último el fármaco de elección en casos de sobrepeso.

- Cuando no se consigue un control adecuado, puede añadirse un segundo fármaco de diferente mecanismo de acción, con ajuste progresivo de dosis, hasta conseguir los niveles de glucemia deseados: sulfonilurea más metformina, sulfonilurea más inhibidor de la alfa-glicosidasa, sulfonilurea más glitazona, metformina más acarbosa y metformina más glitazona.

- Cuando no se consigue un control adecuado con terapia oral combinada, puede pasarse a la administración de un fármaco oral combinada con insulina nocturna.

- Cuando no se consigue el control de los niveles de glucemia, es necesario un tratamiento insulínico completo. □