

# ¿Qué sabe usted acerca de... los antidiabéticos orales (ADO's)?

Avel González-Sánchez, Rolffy Ortiz-Andrade

Laboratorio de Farmacología, Facultad de Química, Universidad Autónoma de Yucatán

## Preguntas

1. ¿Qué son los antidiabéticos orales (ADO's)?
2. ¿Cuántos tipos de ADO's existen y cuales son sus mecanismos de acción?
3. ¿Cuáles son las principales reacciones adversas que ocasionan los ADO's?
4. ¿Cuales son los ADO's con mecanismo de acción novedoso?
5. ¿Cuál es el algoritmo para el tratamiento farmacológico de la Diabetes mellitus tipo 2?

## Respuestas

### 1. ¿Qué son los antidiabéticos orales?

La Organización Panamericana de la Salud y la Asociación Latinoamericana de Diabetes en su Guía para el diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) describen a los ADO's como aquellos fármacos utilizados en el tratamiento de la DM2. Sin embargo, por definición, los ADO's son compuestos con estructuras químicas y mecanismos de acción diferentes, que actúan disminuyendo las concentraciones plasmáticas de glucosa empleados en el tratamiento de la diabetes.

### 2. ¿Cuántos tipos de ADO's existen y cuales son sus mecanismos de acción?

Existe una amplia variedad de ADO's los cuales ejercen su efecto sobre diferentes niveles fisiopatológicos de la diabetes, y son clasificados en tres grandes grupos (Figura 1): A) Los secretagogos de insulina, integrados por la Sulfonilureas (SU) y Meglitinidas (MG); B) Los sensibilizadores de insulina, constituidos por las Biguanidas (BG) y las Tiazolidindionas (TZD) y C) Los antihiperoglucémicos, integrados por los Inhibidores de alfa glucosidasas (IAG).

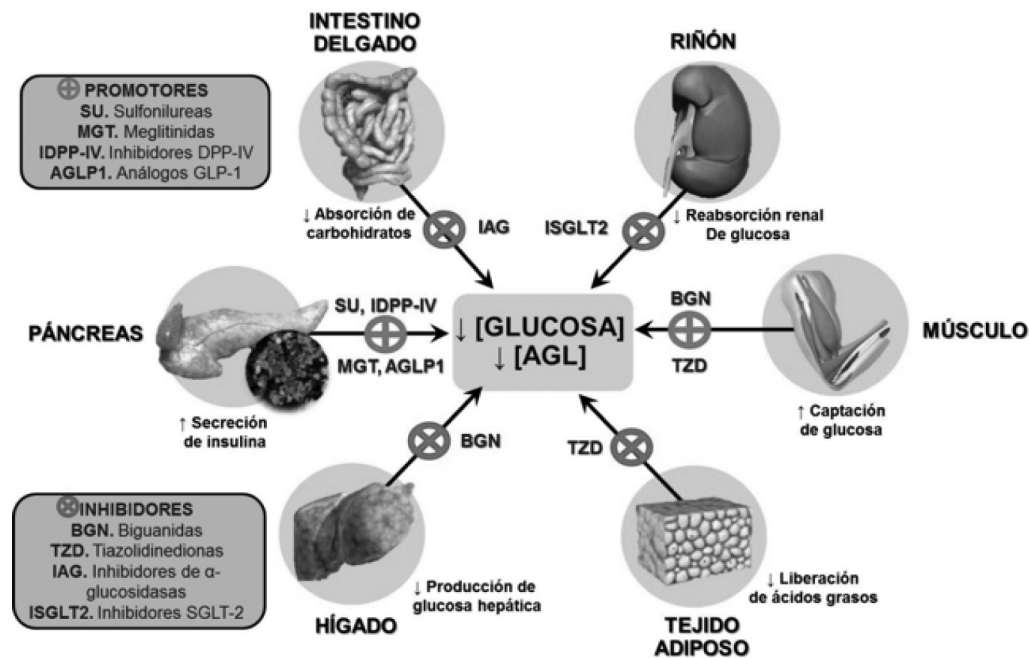


Figura 1. Mecanismos de acción de los ADO's. AGL: ácidos grasos libres.

#### A. Secretagogos de insulina

Son agentes farmacológicos que actúan incrementando la secreción de insulina por parte de las células  $\beta$ -pancreáticas, bloqueando los canales de potasio sensibles a ATP (KATP), provocando la liberación de insulina.

Las dos familias representativas de los secretagogos de insulina son:

- Sulfonilureas (SU), por ejemplo glibenclamida.

Las sulfonilureas ejercen un efecto hipoglucemiante actuando a niveles pancreáticos, estimulando la liberación de insulina a partir de las células  $\beta$  del páncreas. Su acción está mediada por la unión al receptor de las sulfonilureas (SUR1), una subunidad del KATP situado en la membrana plasmática de las células  $\beta$ . Esta interacción origina el cierre de dichos canales, lo cual reduce la salida de potasio y ocasiona la despolarización de la membrana, hecho que provoca la apertura de los canales de calcio dependientes de voltaje, con el consiguiente aumento de calcio intracelular lo que, finalmente, provocará la fusión de los gránulos transportadores de insulina con la membrana celular, estimulando la secreción de la insulina.

- Meglitinidas (MG), por ejemplo la repaglinida.

Las meglitinidas son agentes hipoglucemiantes de nueva generación usualmente llamados “reguladores de la glucemia postprandial”, y al igual que las sulfonilureas, su acción se encuentra a niveles pancreáticos. Se unen al receptor SUR1, en un sitio de unión distinto a las sulfonilureas, ocasionando el cierre de los KATP con la consecuente secreción de insulina de manera similar a las sulfonilureas. Sus propiedades farmacocinéticas le confieren una rápida aparición del efecto y una corta duración de acción, es por ello que sólo estimula la secreción de insulina en el período postprandial, sin originar una sostenida liberación de insulina entre las comidas.

#### B. Sensibilizadores de la insulina

Los mecanismos de estos fármacos son muy variados, principalmente incrementan la sensibilidad de los órganos diana (músculo e hígado) a la insulina.

- Biguanidas (BGN), por ejemplo metformina.

Actúan disminuyendo la producción hepática de glucosa e incrementando la captación de la misma por el músculo esquelético, mediante la activación de la Adenosina Monofosfato Proteína Kinasa Activada (AMPK) hepática y muscular, la cual a su vez inhibe la lipogénesis y activa la  $\beta$ -oxidación. Además, disminuye la gluconeogénesis, y las concentraciones de glucagón plasmático.

- Tiazolidindionas (TZD), por ejemplo rosiglitazona.

Las TZD aumentan la sensibilidad a la insulina de todo el organismo a través de múltiples acciones, principalmente a través de la estimulación del receptor activado por los proliferadores de peroxisomas gamma (PPAR $\gamma$ ), el cual se encuentra mayormente expresado en el tejido muscular, tejido graso e hígado. Los receptores PPAR $\gamma$  modulan la expresión de genes implicados en la transducción de la señalización de insulina, en el metabolismo de glucosa y de lípidos, así mismo, promueven la diferenciación de los adipocitos y la lipogénesis, efectos que originan la potenciación de los efectos de la insulina. De igual manera, las TZD aumentan la captación de glucosa mediante el transportador de glucosa GLUT-4 en músculo esquelético, disminuyen la tasa de gluconeogénesis, así como también reducen las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres y la síntesis de triglicéridos.

#### C. Antihiperglucemiantes

Estos fármacos impiden el aumento exacerbado de los niveles plasmáticos de glucosa, inhibiendo competitivamente a las enzimas que se encuentran en el lumen del intestino delgado, ocasionando un retraso en la absorción de disacáridos y carbohidratos complejos, evitando su desdoblamiento a monosacáridos más fácilmente absorbibles. Por lo tanto, estas moléculas no afectan la glicemia basal, pero sí disminuyen el incremento postprandial.

- Inhibidores de las  $\alpha$ -glucosidasas intestinales (IAG), por ejemplo acarbosa y miglitol.

El principal efecto de los inhibidores de las enzimas  $\alpha$ -glucosidasas se basa en el retraso de la digestión de carbohidratos resultando en una disminución de la hiperglucemia postprandial. Su mecanismo se basa en la inhibición competitiva de las enzimas  $\alpha$ -glucosidasas intestinales (glucoamilasa, sucrasa, maltasa e isomaltasa) ubicadas en el borde del cepillo de los enterocitos, por lo que impiden que estas enzimas escindan sus substratos (oligosacáridos y disacáridos) en monosacáridos para su posterior absorción.

### 3. ¿Cuáles son las principales reacciones adversas que ocasionan los ADO's?

El efecto adverso más significativo que ocasionan los ADO's es la hipoglucemia. Por ejemplo, los secretagogos de insulina pueden ocasionarla si no se consumen alimentos suficientes o si se hace un exceso de ejercicio. La metformina, rosiglitazona, acarbosa y miglitol, por sus mecanismos de acción, no suelen producir hipoglucemia, salvo en politerapia, sin embargo pueden producir acidosis láctica, retención de líquidos, edema, anemia, aumento de peso y cefalea. Algunos antidiabéticos pueden ocasionar molestias gastrointestinales, principalmente aquellos que intervienen a nivel intestinal (inhibidores de las  $\alpha$ -glucosidasas), sobre todo al inicio del tratamiento (Tabla 1).

**Tabla 1. Principales reacciones adversas causados por los ADO's.**

MECANISMO DE ACCIÓN	FAMILIA FARMACOLÓGICA	EJEMPLOS	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Aumento en la sensibilidad de insulina	Biguanidas (1957)	<i>Metformina</i>	-Seguridad a largo plazo -Sin ganancia de peso -Bajo riesgo de hipoglucemia -Bajo costo	-Efectos gastrointestinales -Posible acidosis láctica -Se evita su uso en insuficiencia renal o en estados hipóxicos
	Tiazolidinedionas (1997)	<i>Rosiglitazona</i>	-Bajo riesgo de hipoglucemia -Puede reducir la presión arterial	-Seguridad a largo plazo no establecida -Riesgo de ganancia de peso, edema, fallo cardíaco y fracturas
Aumento en la secreción de insulina	Sulfonilureas (1946)	<i>Glibenclamida,</i>	-Seguridad a largo plazo -Bajo costo	-Hipoglucemia -Ganancia de peso
	Meglitinidas (1997)	<i>Repaglinida</i>	-Acción rápida -Adecuada para uso prandial	-Poca información acerca de su seguridad a largo plazo -Hipoglucemia -Ganancia de peso
	Análogos GLP-1 (2005)	<i>Exenatide</i>	-Pérdida de peso. -Bajo riesgo de hipoglucemia -Posible efecto sobre las células $\beta$ pancreáticas.	-Seguridad a largo plazo no conocida. -Asociación con riesgo de pancreatitis. -Efectos secundarios gastrointestinales -Se evita su uso en insuficiencia renal.
Disminución de la absorción de glucosa	Inhibidores de $\alpha$ -glucosidasas (1995)	<i>Acarbosa</i>	-Sin ganancia de peso -Bajo costo	-Flatulencias y meteorismo
	Inhibidores de la DPP-IV (2006)	<i>Saxagliptina</i>	-Pérdida de peso. -Bajo riesgo de hipoglucemia -Posible efecto sobre las células $\beta$ pancreáticas.	-Seguridad a largo plazo no conocida. -Asociación con riesgo de pancreatitis
	Inhibidores SGLT-2 (2010)	<i>Canaglifozina</i>	-Pérdida de peso -Muy bajo Riesgo de hipoglucemia -Incrementa la sensibilidad a la insulina. -Puede reducir la presión arterial	-Seguridad a largo plazo no conocida -Efectos negativos en glucosuria y poliuria -Sed incrementada -Incremento en infecciones bacterianas y fúngicas -Posible pérdidas de sal

#### 4. ¿Cuales son los ADO's con mecanismo de acción novedoso?

La ciencia no se ha detenido en la búsqueda de alternativas terapéuticas para el control de la diabetes, por lo que han surgido nuevas clases de agentes farmacológicos para el tratamiento de dicho padecimiento.

Una prueba de ello son los análogos de hormonas incretínicas (miméticos de incretinas), inhibidores de las enzimas encargadas de la degradación de las hormonas incretínicas (dipeptidil-peptidasa IV, DPP-IV) y aquellos que son inhibidores de la reabsorción renal de glucosa (inhibidores del cotransportador dependiente de sodio y glucosa tipo 2, SGLT-2).

- Miméticos de incretinas. Son un grupo de agentes farmacológicos que imitan algunos efectos endógenos de hormonas incretínicas, incluyendo la mejor secreción de insulina glucosa-dependiente; aunque exhiben efectos glucorregulatorios similares a los del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1, por sus siglas en inglés), sus acciones no son directamente mediadas solamente por el receptor GLP-1.

- Análogos del GLP-1, por ejemplo Exenatida y Liraglutida.

- Inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV (IDPP-IV). Inhiben la acción de esta enzima e impiden la degradación de una variedad de péptidos, incluyendo entre ellos las hormonas incretínicas, al GLP-1 y al péptido insulínico glucosa-dependiente (GIP), hormonas gastrointestinales que causan un incremento en la secreción de insulina, aumentando su concentración plasmática así como su periodo de acción.

- Vildagliptina, Sitagliptina y Saxagliptina

- Inhibidores del cotransportador dependiente de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT-2). Inhiben este cotransportador, ubicado en los riñones, (específicamente en el túbulo contorneado proximal de la nefrona) impidiendo así hasta el 90% de reabsorción de glucosa, produciendo de esta forma glucosuria y disminuyendo los niveles plasmáticos de glucosa. Estos fármacos aún se encuentran en fase de investigación clínica III.

- Canaglifozina

Por otro lado, es importante considerar a la enzima fosforilante de glucosa, glucocinasa (GK), la cual ha sido identificada como una excelente diana terapéutica para el desarrollo de fármacos antidiabéticos debido a los efectos benéficos sobre homeostasis de la glucosa, al actuar como sensor de glucosa en las células  $\beta$  pancreáticas, así como enzima limitante en la glucólisis hepática y la glucogenogénesis, ambos, procesos bioquímico alterados en la DM 2. Es por ello que a la fecha se han desarrollado nuevas estrategias farmacológicas basadas en la activación de esta enzima, dando como resultado la obtención de la Piragliantina, potencial fármaco activador de glucocinasa, actualmente en fase clínica de desarrollo II.

#### 5. Cual es el algoritmo de tratamiento farmacológico de la DM2?

El objetivo del manejo de la DM 2 es lograr el control bioquímico, prevenir las complicaciones microvasculares y macrovasculares, con ello favorecer una mejor calidad de vida. Es por esto que las asociaciones internacionales han planteado algoritmos de tratamiento básico para dicho padecimiento (Figura 2), sin embargo para realizar un adecuado control debe realizarse una evaluación médica completa, ya que la enfermedad tiene un comportamiento diferente en cada paciente, lo que obliga a realizar un plan de manejo individual con base en la edad, presencia de otras enfermedades, estilo de vida, restricciones económicas, habilidades aprendidas de automonitorización, nivel de motivación del paciente y la participación de la familia en la atención de la enfermedad.

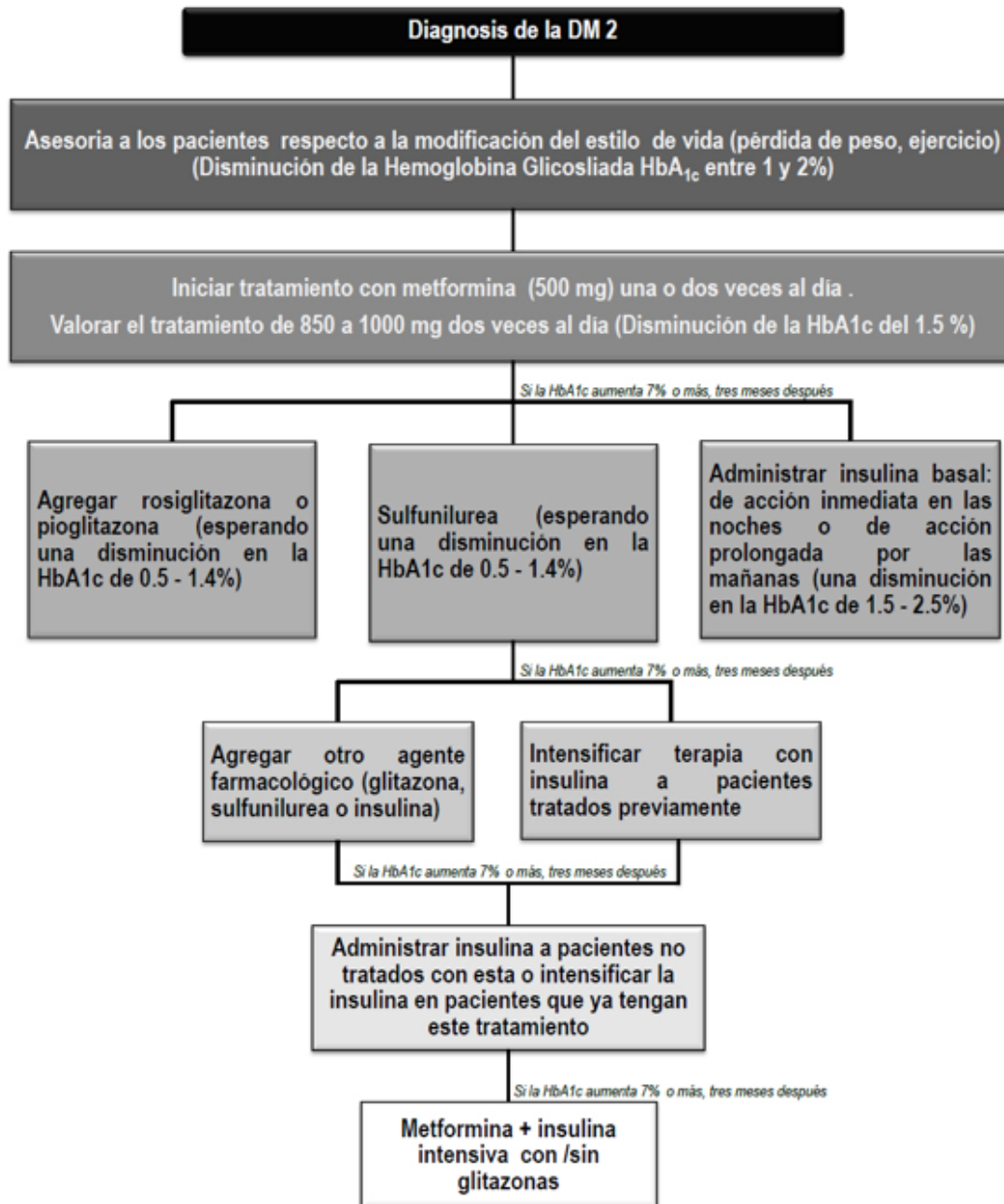


Figura 2. Algoritmo de tratamiento básico para el control de la DM tipo 2.

## Referencias

- Lorenzo P, Velázquez MA. Farmacología Básica y Clínica. 18ª. Ed. Barcelona: Editorial Medica Panamericana; 2010, p. 630-643.
- OPS. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes mellitus tipo 2. México, D.F.: Organización Panamericana de la Salud; 2008, p. 27-30.
- Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic and Clinical Pharmacology. 11th. Ed. San Francisco: Mc Graw Hill; 2009, p. 727-745.
- Flórez J. Farmacología humana. 4ª. Ed. Madrid: Masson; 2005, p. 935-943.
- International Diabetes Federation. Treatment algorithm for people with type 2 diabetes. 2011. <http://www.idf.org/sites/default/files/Type%202%20treatment%20algorithm.pdf>. Acceso 15 Feb 2012.
- Powers, A. Principios de Medicina Interna. 1ª. Ed. Madrid: McGraw-Hill; 2005, p. 2367-2397.
- Arias P. Bases Fisiológicas de la Práctica Médica. 13ª. Ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010, p. 724-725.

8. Bloomgarden ZT. Incretin Concepts. *Diabetes Care* 2010; 33 (2): 20-24.
9. Hoogwerf BJ. Exenatide and Pramlintide: new glucose-lowering agents for treating Diabetes mellitus. *Cleveland Clin. J. Med.* 2006, 73(5): 477-484.
10. Hinnen D, Nielsen LL, Waninger A. Incretin mimetics and DPP-IV inhibitors: new paradigms for the treatment of type 2 Diabetes. *JABFM.* 2006; 19(6): 612-618.
11. Idris I, Donnelly R. Sodium-glucose co-transporter2 inhibitors: an emerging new class of oral antidiabetic drug. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2009; 11(1): 79-88.
12. Matschinsky FM, Bogumil Z, Doliba N. Glucokinase Activators for Diabetes Therapy. *Diabetes Care.* 2011; 34 (2): S236-S243.