

SECCIÓN IV:

CAPÍTULO 25:

FARMACOLOGÍA DE LA DIABETES

I. INSULINAS

II. HIPOGLUCEMIANTES ORALES

Malgor-Valsecia

FARMACOLOGÍA DE LA DIABETES

La insulina y los hipoglucemiantes orales, son un grupo de drogas de utilidad en el tratamiento de la diabetes mellitus o sacarina.

La diabetes es una enfermedad crónica, de etiología aún no claramente conocida: **generalmente hereditaria, caracterizada por una predisposición genética recesiva**, y que consiste, en esencia, en una **alteración global del metabolismo**, especialmente demostrable a nivel del metabolismo hidrocarbonado, debido primariamente a una deficiencia absoluta o relativa de insulina. La diabetes, se caracteriza básicamente por la existencia de **hiperglucemia** y **glucosuria**, y en su evolución provoca también importantes alteraciones del metabolismo de las proteínas, lípidos y electrolitos.

En los últimos años, se ha hecho evidente un incremento en la incidencia de la diabetes en el mundo. En la República Argentina se realizaron varias encuestas de prevalencia en varias localidades como: Rosario (1965), Santa Fe (1965), Salta (1969), Avellaneda (1975), San Martín, Pcia. de Buenos Aires (1977). Estas encuestas coinciden con otras anteriores y posteriores, que demuestran una frecuencia de diabetes del 6%, en mayores de 20 años, comparable con cifras de otros países del mundo. Está también demostrado que la mitad de los diabéticos, ignora que padece la enfermedad, con lo que la prevención y detección de diabéticos, adquiere gran trascendencia sanitaria, ya que la aplicación de un correcto tratamiento, adecuado a la forma clínica de diabetes, controla la enfermedad y permite una expectativa de vida a los individuos normales. En cambio, la carencia de una terapéutica apropiada, acorta significativamente el tiempo medio de vida de los diabéticos, disminuyendo también su calidad de vida.

CLASIFICACIÓN FISIOPATOLÓGICA DE LA DIABETES (O.M.S. National Diabetes Data Group U.S.A.)

La diabetes, se clasifica fisiológicamente en las siguientes formas clínicas, cuyo conocimiento, es necesario y útil, para la aplicación de una terapéutica apropiada.

1-Diabetes Mellitus insulino-dependiente: (DMID), o Tipo I:

Antes llamada diabetes infanto-juvenil (15-20 % de los casos). Aparece en la infancia y adolescencia (edad máxima en aparecer 11-13 años), con tendencia a la cetoacidosis, lábil metabólicamente, por lo que para compensarla es imprescindible el tratamiento con insulina. Es habitual el comienzo de esta forma clínica de diabetes entre los 10-13 años, y la mayoría tiene un diagnóstico confirmado antes de los 20 años. Frecuentemente los pacientes presentan hiperglucemia extrema, cetosis y sintomatología alarmante (polidipsia, poliuria, polifagia, pérdida de pelos, fatiga, etc.). El páncreas endócrino de estos pacientes, no produce insulina, por lo tanto no hay insulina plasmática. La ausencia del péptido conector y proinsulina en plasma indican la falta de actividad secretoria de las células beta de los islotes de Langerhans. A veces se produce un retorno de las funciones de las células beta, con secreción de insulina y una mejor tolerancia de los hidratos de carbono, pero es siempre un episodio esporádico y pasajero. En la DMID, plenamente establecida, las funciones de las células beta, terminan por desaparecer totalmente. En todos los casos, solo existe una marcada reducción de las células beta de los islotes, en tanto que la masa de las células alfa, células D, y células PP, de los islotes de Langerhans, no parecen modificarse en la DMID. Esta forma clínica de diabetes podría también originarse o relacionarse con infecciones virales. En las necropsias de pacientes con DMID, suele observarse la presencia de "insulitis", con infiltrado in-

flamatorio del tejido insular. Se ha incriminado el desarrollo de dicho cuadro a virus como el Coxsackie B y al de la parotiditis y existen otros virus diabetógenos como el de la encefalomiocarditis N, varios reovirus que inducen la aparición de una diabetes tipo I en roedores. Estos virus también infectan directamente las células β de los islotes, en cultivos celulares, causando lisis y muerte celular.

La DMID puede ser también una enfermedad autoinmune. En tal sentido se ha demostrado en un alto porcentaje de pacientes (sobre todo al inicio de la enfermedad) la presencia de anticuerpos contra células β que se fijan a la superficie celular. Estos anticuerpos producen lisis de las células β en cultivos en presencia de complemento, lo que es compatible con lo que puede ocurrir "in vivo".

Lo más importante sin embargo es el fuerte campo genético-hereditario como causa de la DMID, demostrable en todos los casos. Los componentes extragenéticos mencionados demuestran una heterogeneidad en la patogenia de esta forma clínica y su complejidad etiológica.

2- Diabetes Mellitus NO insulino-dependiente (DMNID), o Tipo II:

Esta forma clínica, es también conocida como diabetes tardía o diabetes estable del adulto. Raramente evoluciona hacia la cetoacidosis, y a menudo se acompaña de obesidad. En los islotes de Langerhans, existen células beta funcionales, por lo que en plasma se detecta la presencia de insulina y péptido C. En este tipo de diabetes, en general, existe un aumento de la masa de células alfa, y no existen alteraciones de las células D, y PP. Las células beta, son aparentemente normales, sin embargo la respuesta secretora de insulina ante estímulos normales (administración de glucosa por ej.), es irregular y generalmente disminuida. Podrían existir alteraciones funcionales de los **glucoreceptores** de las células beta, que determinan el funcionamiento anómalo de las mismas. También se ha demostrado el desarrollo de resistencia a la insulina de diverso grado. En la DMNID, existe también frecuentemente un aumento de la secreción de glucagon por las células alfa del islote; los mecanismos de autoregulación de la secreción de glucagon, también se deterioran. por ej., la supresión de la

liberación de glucagon por la hiperglucemia, no funciona normalmente sobre todo en la cetoacidosis.

El criterio para establecer el diagnóstico de esta forma clínica se basa en los siguientes hallazgos: 1) Glucemia de ayuno mayor de 140 mg/dl, por lo menos en dos ocasiones diferentes y 2) Curva de tolerancia a la glucosa que, en cualquiera de los tiempos determinados para el control de la glucosa en sangre (30, 60 o 90 minutos), alcanza o excede 200 mg/dl. Últimamente se ha postulado que la alteración de la curva de tolerancia a la glucosa pero con glucemia de ayuno normal, tiene solo una relativa importancia ya que muchos de estos pacientes no desarrollan hiperglucemia de ayuno aún luego de largos períodos, ni tampoco los signos y síntomas clásicos de la diabetes.

En este tipo de diabetes, se ha detectado frecuentemente, una alteración de la función y número de los receptores celulares de la insulina. Por "regulación en descenso" (down regulation), el número de receptores es dinámico, se autorregula con la insulinemia existente. En general, a mayor cantidad de insulina circulante, hay un menor número de receptores. En la DMNID, y también en la obesidad, parece haber un menor número de receptores asociados a hiperinsulinemia.

3- Diabetes Mellitus NO insulino dependiente en jóvenes:

Forma clínica poco frecuente de diabetes estable, en jóvenes. Se caracteriza por la forma de comienzo con síntomas leves, como una diabetes del adulto, pero que aparece en jóvenes. Ante estímulos, el páncreas endócrino responde con secreción insulínica, aunque retardada y disminuida frecuentemente, de tal manera que existe insulina circulante en plasma. Esta forma clínica, tiene poca tendencia a la cetoacidosis, y puede ser controlada con hipoglucemiantes orales, dieta, terapia, y ejercicios físicos. Para ser considerada como tal, ésta forma clínica de diabetes, debe aparecer antes de los 25 años, tener más de 2 años de evolución, y ser controlada clínicamente sin insulina.

Diabetes Mellitus asociada a genopatías o trastornos genéticos: Estas formas de diabetes son consideradas secundarias a una enfermedad genética- hereditaria, que

constituye la enfermedad primaria. La alteración metabólica que acompaña a síndromes como el Lawrence Moon - Bield, o a la distrofia miotónica, ataxia de Friedreich, síndrome de Prader - Willi, tesaurismosis y otros padecimientos determinados genéticamente. Son poco frecuentes.

4- Diabetes secundaria:

Otras formas de diabetes secundaria se presentan como consecuencia de varias pancreatopatías: pancreatitis aguda y crónica, pancreatectomías subtotales, tumores pancreáticos. El páncreas endócrino, se altera marcadamente, como consecuencia de la pancreatopatía de base.

Las diabetes secundarias o **endocrinopatías**, como la que acompaña a la acromegalia, enfermedad de Cushing, hipertiroidismo, son en realidad diabetes que aparecen en esas circunstancias, ante el trastorno endócrino que actúa como factor desencadenante. Se interpreta que la diabetes, se desarrolla en pacientes predispuestos genéticamente, y que la endocrinopatía solo provoca la eclosión metabólica.

Lo mismo puede decirse de las **diabetes iatrogénicas** por administración indiscriminada de fármacos como los glucocorticoides, hormonas tiroideas, diuréticos tiazídicos, etc., en la que la diabetes primaria, se desencadena por la administración del fármaco. Al igual que las endocrinopatías la diabetes solo eclosiona en pacientes predispuestos.

5- Diabetes Mellitus gestacional:

Es una forma clínica que aparece en la gestación, en el segundo, o tercer trimestre, y que debido a las características tan particulares, de la enfermedad, que afecta a la madre y al feto, puede ser considerada una forma clínica propia. Se desencadena en una madre con predisposición genética para la diabetes. Ocurre un aumento de las complicaciones perinatales, y mortalidad fetal. Después del parto, un tercio de las diabéticas del embarazo desarrollan una DMNID.

TRATAMIENTO DE LA DIABETES

Es complejo, e incluye medidas terapéuticas, farmacológicas, y no farmacológicas.

Los objetivos generales del tratamiento son básicamente los siguientes:

1. Corregir las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.
2. Corregir el dismetabolismo general, proteico, lipídico e hidroelectrolítico.
3. Mantener un correcto estado de nutrición del paciente.
4. Evitar las complicaciones de la diabetes.
5. Facilitar una vida plena.

Las medidas terapéuticas antes mencionadas, son las siguientes:

1- Tratamiento dietético: Es la base fundamental del tratamiento. Se estima, que aproximadamente la mitad de los pacientes diabéticos, podrían conseguir un correcto control metabólico simplemente con un régimen adecuado. La prescripción del régimen dietético, debe ser realizada por el médico, y ajustada a las necesidades metabólicas de cada paciente. El objetivo primordial, es mantener el peso corporal del paciente, muy próximo a su peso teórico ideal. El **valor calórico** total del régimen, es un dato elemental. Se calcula que la dieta debe proporcionar, 25 calorías por Kg. de peso, para pacientes de vida sedentaria, 30 calorías, para pacientes de vida ligera; 35 calorías para actividad moderada, y 40 calorías por Kg. para pacientes con actividad intensa. En cuanto a la proporción de los distintos principios alimentarios, la tendencia actual, es la de proporcionar un porcentaje de hidratos de carbono, similar a lo que recibe la persona normal, reduciendo el aporte graso, en especial las grasas saturadas, y el colesterol. El régimen dietético, y la reducción de un excesivo peso corporal, son medidas fundamentales en la diabetes tipo II.

2- Ejercicio físico: Constituye otra medida no farmacológica fundamental, en el paciente diabético. El esfuerzo físico controlado, incrementa la utilización de glucosa por el músculo, y mejora la sensibilidad hística a la insulina. En enfermos insulino-dependientes, los ejercicios físicos, mejoran la absorción de la insulina de los depósitos hísticos subcutáneos. La actividad física, es importante en todos los diabéticos, pero los mismos deben programarse especialmente en forma individualizada para cada enfermo, a fin de evitar posibles

hipoglucemias que pueden sobrevenir en las prácticas físicas y deportivas.

3- Educación sanitaria: Es otra medida de gran importancia, el paciente debe conocer su enfermedad, sus causas, la fisiopatología de la diabetes, y las complicaciones que pueden aparecer como consecuencia de los descuidos en la terapéutica, el médico tratante, tiene la misión fundamental de informar y enseñar al paciente los aspectos mencionados, y como detectar rápidamente signos y síntomas alarmantes referentes a reacciones de hipoglucemia o hiperglucemia. El paciente debe saber como determinar básicamente una glucosuria, el manejo de la insulina o los hipoglucemiantes orales, los regímenes dietéticos, y otras medidas complementarias a fin de alcanzar el objetivo N 5: Facilitar una vida plena y feliz.

4- Las medidas farmacológicas: se relacionan básicamente con las insulinas y los hipoglucemiantes orales .

INSULINAS

Las acciones de la **insulina** son complejas, al igual que sus mecanismos de acción, aún no completamente dilucidados. El desarrollo de algunos de sus efectos, se lleva a cabo, en solo algunos minutos (oxidación de la glucosa), mientras que otras acciones necesitan varias horas, como la incorporación de la timidina al DNA, estímulo de la síntesis proteica.

Las acciones de la insulina, pueden clasificarse en dos grandes grupos: a) acciones de crecimiento (estímulo de la síntesis de DNA), y b) Acciones metabólicas.

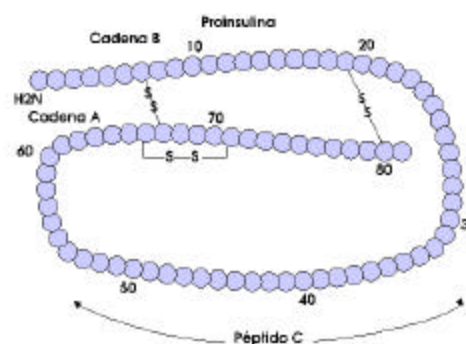
También pueden clasificarse estas acciones, en aquellas que significan : a- Estímulo al transporte de nutrientes (aminoácidos, glucosa, iones), a través de las membranas celulares y b- Modulación de la actividad de enzimas intracelulares que intervienen en los procesos metabólicos más importante

QUÍMICA

La insulina es un polipéptido de peso molecular 5800, compuesto por dos cadenas de aminoácidos, que en total tienen 51 aminoácidos. La **cadena A**, tiene 21 aminoácidos, y la **cadena B** 30 aminoácidos. Ambas cadenas se encuentran unidas por

2 puentes de disulfuro ubicados entre los aminoácidos A-7/ B-7, y A-20/ B-19. Además la cadena A, tiene también un puente interno de disulfuro entre los aminoácidos A-6/ A-11. La integridad de la molécula es indispensable para ejercer las acciones farmacológicas. Las cadenas A o B, separadas luego de la destrucción enzimática de los puentes de disulfuro, carecen completamente de acciones farmacológicas . Los aminoácidos de las posiciones B-22 y B-30, son indispensables para el mantenimiento de las acciones metabólicas de la insulina. Las acciones de crecimiento, se relacionan con los aminoácidos A-4; A-20, A-21, B-10, B-13, y B-26.

BIOSÍNTESIS: La síntesis de la insulina, se lleva a cabo en los islotes de Langerhans, del páncreas. En el islote, se han distinguido, por lo menos cuatro tipos celulares: **células alfa:** secretoras del glucagon pancreático (también es producido por las células argentafines de la mucosa gastrointestinal). **Células beta:** productoras de insulina, **Células D:** secretoras de la somatostatina pancreática, que inhibe a la hormona del crecimiento, la secreción de insulina, glucagon, renina, gastrina, secretina, pepsina, y colecistoquinina. La somatostatina, también se produce en hipotálamo, cerebro, médula, ganglios, y mucosa gastrointestinal. **Células PP:** secretoras del polipéptido pancreático.



La insulina se sintetiza en los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso de las células beta de los islotes, como **pre-proinsulina**, que tiene 109 a.a. Este precursor pierde enzimáticamente algunos aminoácidos, y se transforma en **proinsulina** de 83 aminoácidos de cadena única en espiral. La proinsulina, se transforma en **insulina** en el aparato de Golgi de las células beta, por un proceso enzimático,

dando lugar a la **insulina** y a un **péptido conector o péptido C** de 32 aminoácidos, que se acumula en gránulos secretorios ligados al Golgi, en el citoplasma celular. Los gránulos que contienen cantidades equimoleculares de insulina y péptido C, son liberados por **exocitosis**, con participación del calcio como activador de los microtúbulos y K, y Zn. La proinsulina posee una serie de acciones similares a la insulina. El péptido C, en cambio carece de acciones, desconociéndose su rol fisiológico. Tanto la proinsulina (en pequeñas cantidades), como el péptido C, circulan en el plasma sanguíneo. La insulina circula en plasma formando dímeros o hexámeros, los que se separan en moléculas individuales para ~~actuar como~~ **actuar como** el secretagogo más importante de la insulina, activa un receptor de membrana en la célula beta, **glucorreceptor**. En general, todos los agentes que activan el AMPc intracelular, ya sea por activación de la adenilciclase (glucagon, ~~estim.~~ **estim.** beta), o por inhibición de la fosfodiesterasa (sulfonilureas, teofilina), estimulan la secreción de insulina.

Receptores de la insulina

El receptor de la insulina (R), es una glucoproteína de la membrana celular, de PM 360 000, cuya función primaria es el reconocimiento e interacción con la insulina. Tienen una estructura similar a las inmunoglobulinas, y están constituidas por dos subunidades alfa (PM 125. 000) y dos subunidades beta (PM 90. 000 aproximadamente). Estas subunidades se disponen en forma simétrica. Las subunidades alfa se ligan entre sí por puentes de disulfuro, en tanto las subunidades beta, también, a través de puentes de disulfuro, se unen a cada subunidad alfa.

En el R de insulina existiría un componente de elevado PM, regulador de la **afinidad** (o dominio de la afinidad), que estaría dado por la subunidad alfa y un componente de bajo PM constituido por la subunidad beta, responsables de la eficacia o la actividad intrínseca del complejo R- insulina. Luego de la interacción de la insulina con las subunidades alfa, ocurre una movilización o desplazamiento lateral de los R, que conduce a una agregación de los mismos, fenómeno indispensable para el desarrollo de la acción biológica de la insulina. En la **agregación**, se unen tam-

bién algunos receptores libres, no ligados a insulina, posiblemente activados por la hormona por un contacto previo.

Si no se produce la agregación, la unión de la insulina al R, es lábil, reversible, puede ser desplazada por competición. En cambio luego de la agregación, la unión se vuelve irreversible. Aunque el mecanismo íntimo de la agregación de R, no se conoce bien, parece ser evidente que ocurre un gasto de energía.

Luego de la agregación el complejo R- insulina sufre la **INTERNALIZACIÓN** o **endocitosis**. Este proceso ocurre solo en lugares especiales de la célula, llamados "hoyos tapizados o revestidos" (coated pits), con una proteína llamada **clatrina**. Estos sitios de la membrana carecen de colesterol lo que disminuye la rigidez de la membrana. En el interior, el complejo R- insulina (complejo agregados), que incluso incluye un trozo de membrana celular, forma una unidad citoplasmática llamada **receptosoma**, que se liga al aparato de Golgi, el que luego se convierte en lisosoma. En el proceso, la insulina desencadena su acción fisiofarmacológica, y es degradada por proteólisis, el R, libre de insulina, es devuelto a la membrana celular.

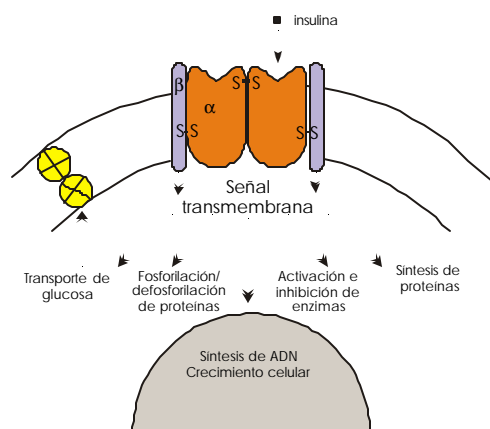
Los R de insulina, son sintetizados en el retículo endoplásmico celular, son organizados en el aparato de Golgi y mediante mecanismos similares a proteínas liberadas por células, se desplazan y ubican en la membrana celular. Otros, como vimos, vuelven también a la membrana, manteniendo su número y función apropiados.

Se ha postulado que las acciones de la insulina podrían desarrollarse gracias a la activación o participación de un mediador intracelular. Así se sugirió que la insulina podría causar una inhibición de la adenilciclase y **disminución de AMPc** intracelular. Algunas acciones de la insulina podrían tener este origen.

También el GMPc (guanosina monofosfato cíclico), fue considerado como un posible mediador de la insulina, y el catión Ca^{++} , desencadenante de numerosos procesos biológicos por su entrada o salida de las células. Pero aún no fue posible demostrar con certeza la participación de los media-

dores mencionados en el mecanismo de acción de la insulina.

Recientemente fue aislado un péptido pequeño de PM 1000- 1.500, que aparece en las células como un producto de la proteólisis parcial del R de insulina. En los procesos de internalización, movilización y posterior reinstalación del receptor en la membrana, se producirían también la reparación del R, con recuperación del péptido perdido. Este péptido sería el mediador de varias funciones intracelulares de la insulina como estímulo a desfosforilaciones (activación de ciertas fosfatasa, o a fosforilaciones (activación de quinasas) de sustratos específicos.



De cualquier manera no todos los efectos de la insulina necesitan la presencia de un mediador específico. Así por ej. el incremento del transporte de hexosas, glucosa en particular, a través de la membrana ocurriría por estímulo de transportadores de glucosa ubicados en el interior de la membrana, por la insulina. La oxidación de la glucosa tampoco necesita de un mediador específico.

Regulación de los receptores de Insulina

La actividad de los receptores y su interacción con la insulina son en general regulados por la misma insulina. Por ej. el aumento de la concentración plasmática de insulina disminuye el número de receptores a la insulina, como ocurre en la obesidad; (down regulation) mientras que el descenso produce el fenómeno inverso (up regulation).

El ayuno prolongado produce un aumento de afinidad de los receptores de la insulina y también aumento del número de los

FACTORES QUE REGULA LA SECRECIÓN DE INSULINA

ESTIMULAN	INHIBEN
Glucosa	Diuréticos tiazídicos
Fructuosa	diasóxido
Aminoácidos	Beta bloqueantes
Acidos grasos	
Estimulantes	Estimulantes alfa
Beta 2 adrenérgicos (salbutamol)	adrenérgicos: Nora-
Sulfonilureas	drenalina, etilfedrina
Agonistas colinérgicos	somastostatina
Estimulación vagal	Colchicina
Teofilina	Manoheptulosa
Pancreatina	Insulina
Secretina	Vagotomía
Glucagon	Deoxiglucosa
Prostaglandinas	

mismos.

Cuando los cambios del nivel plasmático de insulina ocurren rápidamente (administración de glucosa i.v.) se producen modificaciones en la afinidad del receptor a la insulina. Si los cambios se producen lentamente, se modifican parcialmente el número de R celulares.

Factores Insulino-símiles de crecimiento: "Insulin-like Growth Factors" (ILGFs):

Son un grupo de polipéptidos similares a la insulina que interaccionan con receptores específicos, propios, desencadenando acciones relacionadas con el crecimiento, como aumento de la síntesis de DNA. También son capaces de interaccionar con el R de insulina, aunque con menor afinidad. Los diferentes factores han sido individualizados:

- ILGF-1(insulin-like growth factor -1)
- ILGF-2(insulin-like growth factor-2)
- Somatomedina A y C
- NGF (nerve growth factor)
- EGF (epidermal growth factor)

La insulina según se ha sugerido, produciría acciones de crecimiento interaccionando con los receptores específicos de los IGFs y a su vez éstos reproducirían los efectos metabólicos de la insulina interaccionando, no con sus propios receptores, sino con el receptor de insulina.

Resistencia a la insulina.

Se define como tal a la situación por la que un paciente requiere 200 U.I. de insulina o más para controlar su metabolismo. Es un fenómeno complejo, frecuentemente multicausal, cuyo límite (200 UI) fue establecido empírica y arbitrariamente. En tal sentido se ha estimado que un adulto normal produce 30-40 UI de insulina diariamente para cubrir sus necesidades. Por eso es necesario aclarar que dicho límite no es racional farmacológicamente ni fisiológicamente, ya que la resistencia a la insulina ocurre en situaciones variadas y con mayor y menor intensidad.

La resistencia a la insulina puede ser **primaria**, es decir aquella relacionada exclusivamente con alteraciones de la insulina, de su producción o por dificultades con los receptores o en los efectos post-receptor intracelulares. También puede ser **secundaria**, provocada en tal caso por otras patologías concurrentes.

La diabetes tipo II del adulto, no insulino dependiente, se caracteriza por la presencia de **resistencia primaria a la insulina** y por **una alteración funcional de las células beta de los islotes**, que ocasiona una respuesta menor, disminuída, ante el estímulo secretor de la glucosa.

La resistencia primaria a la insulina puede ocurrir a su vez por múltiples causas como ser:

a) Alteraciones de los mecanismos pre-receptor: Presencia de anticuerpos anti-insulina (cuya incidencia ocurre por el uso de insulinas no humanas, bovinas o porcinas); por metabolización acelerada o anormal de la insulina, o por la secreción de una insulina químicamente anormal.

b) Alteraciones a nivel del receptor: Como autorregulación negativa anormal y disminución marcada del número de re-

ceptores, o la existencia de anticuerpos antirreceptor.

c) Alteraciones de los mecanismos postreceptor: Que producen modificaciones de los mecanismos efectores o de las vías metabólicas desencadenadas por la insulina.

La resistencia primaria a la insulina es aceptada actualmente como el principal mecanismo fisiopatológico de la diabetes tipo II.

La **resistencia secundaria** a la insulina aparece como consecuencia de la existencia de enfermedades graves, que interfieren con una función metabólica normal o con las acciones o la producción de insulina. La resistencia puede ser aguda o crónica y estar originada en graves infecciones como TBC miliar, gangrenas, endocarditis bacterianas, septicemias, pielonefritis crónicas y otras.

También puede observarse resistencia a la insulina en varias endocrinopatías que cursan con niveles secretorios elevados de hormonas hiperglucemiantes: acromegalia, Cushing, hipertiroidismo, feocromocitoma, hepatopatías graves, como cirrosis o hemocromatosis, también desarrollan una resistencia insulínica, lo mismo que situaciones de stress intenso como politraumatismos graves, angustia, cirugía o depresión intensa. En éste caso se produce también una elevada secreción de hormonas contrarreguladoras hiperglucemiantes como cortisol, glucagón o adrenalina. La diabetes lipoatrófica es una rara enfermedad metabólica, que cursa con hiperlipemia, xantomas cutáneos, cirrosis hepática, y ausencia de los depósitos grasos normales del organismo. También desencadena resistencia a la insulina.

Normalización de la insulina

La estandarización de la insulina, se realiza por titulación biológica en animales de laboratorio, principalmente el conejo, o ratón. La unidad internacional (u) de insulina, consiste en la cantidad de insulina del Standard Internacional de Referencia, capaz de reducir la glucemia de ayuno de un conejo de 2 kg de peso, al nivel capaz de desencadenar convulsiones (glucemia: 45 mg por 100 ml.), en 5 hs. Los prepara-

dos puros de insulina Zn cristalina, tienen una potencia de 25 a 30 U/mg.

Preparados de Insulina. Fuentes de elaboración.

Insulina Bovina y Porcina: Clásicamente las insulinas que se utilizan tienen un origen bovino o porcino. La pureza de estas preparaciones es en la actualidad aceptable pero químicamente difieren en algunos constituyentes de la secuencia de a.a.. La insulina bovina posee 3 diferentes componentes en la secuencia, los a.a. 8 y 10 en la cadena A y el a.a. 30 en la cadena B. La insulina porcina es mucho más parecida a la humana ya que solo se diferencia en el a.a. 30 de la cadena B de la molécula. Las diferencias constitutivas mencionadas frecuentemente originan alteraciones inmunológicas o de la acción farmacológica.

RESISTENCIA A LA INSULINA

I) PRIMARIAS

INMUNOLÓGICAS:

Anticuerpos antiinsulina (1/1000 pacientes)
Anticuerpo antirreceptor insulina.

NO INMUNOLÓGICAS:

Insulina anormal
Metabolismo acelerado de la insulina.
Disminución del N° de R de insulina (autorregulación negativa).
Disminución de la afinidad de los R por la insulina.
Alteraciones postreceptor de los mecanismos efectores intracelulares.

II) SECUNDARIAS

a. Endocrinopatías:

Hipertiroidismo
Acromegalia - Gigantismo
Enf. de Cushing
Feocromocitoma

b. Infecciones crónicas:

TBC
Septicemia (ej. estafilococcias)
Endocarditis bacteriana
Pielonefritis crónica.

c. Hepatopatías graves

Cirrosis
Hemocromatosis
Diabetes lipoatrófica

d. Stress intenso:

Gran cirugía

Politraumatismo grave

Gran angustia, intensa depresión endógena
Grandes quemados.

Insulinas humanas: La insulina humana recombinante: es producto de la ingeniería genética. El gen responsable de la síntesis de insulina ha sido aislado y clonado para su incorporación al genoma de la E.coli. En cultivos este microorganismo produce y libera al medio proinsulina humana, precursor que se purifica para la elaboración final de grandes cantidades de insulina. La insulina humana también se prepara a partir de insulina porcina, reemplazando el a.a. 30 de la cadena B, alanina en el cerdo, por treonina, componente de la insulina humana. Este tipo de insulina se llama **insulina humana sintética o semisintética**.

Las insulinas humanas sintéticas o recombinantes son esencialmente idénticas a la insulina producida endógenamente por el páncreas endócrino, no solo en su estructura sino también en su farmacología. Además son sustancialmente menos antigénicas que las insulinas de origen animal y administradas por vía subcutánea se absorben más rápidamente, actúan en menor período de tiempo y son de menor duración total. Estos parámetros farmacocinéticos deben ser considerados cuando se efectúe el cambio del tipo de insulina en los pacientes.

La tecnología DNA-recombinante ha sido también utilizada para producir **análogos de la insulina** como la **insulina monomérica** (no forma dímeros ni hexámeros) de más rápida acción, distribución y menor vida media y las **insulinas de duración prolongada**, que se obtienen sustituyendo los a.a. terminales de la cadena B. Estas insulinas, tienen una vida media de más de 24 hs. y no son más antigénicas. Los análogos de la insulina aún no tienen difusión en la terapéutica clínica.

TIPOS DE INSULINA

1. Insulina Zinc- cristalina: También llamada "regular" o de uso corriente, es de acción rápida y de corta duración **es la única que puede usarse por vía intravenosa**, ya que se trata de cristales puros de insulina, muy solubles. Se obtiene con el agregado de cloruro de zinc a la solu-

ción de insulina amorfa, al extracto inicial impuro. La insulina precipita en el medio buffer de fosfato adecuado. La solución posterior, se realiza con el agregado de agua destilada. La insulina zinc- cristalina, se puede administrar por vía S.C., o I.V. Produce una casi inmediata reducción de

la glucemia, y su duración total es de 6 hs. aproximadamente.

	Comienzo acción	Máxima acción	Duración Total
1. Insulina duración corta			
Insulina Zn cristalina	30 m	1h	6hs
Insulina semilenta	30 m	1-2hs	12-16hs
2. Insulina duración intermedia			
Insulina isofánica o NPH	2 hs.	6-8 hs	18-24 hs
Insulina Zn- globina	2 hs.	6-8 hs	18-20 hs
Insulina lenta	2 hs.	6-8 hs.	24-30 hs
3. Insulinas duración prolongada			
Insulina Zn- protamina	4-6 hs. 16 hs	16 hs	36 hs
Insulina ultralenta	4-6 hs. 16 hs	16 hs	36-48 hs

Como todas las insulinas (salvo la insulina humana recombinante), se obtiene a partir

de preparados de páncreas de animales, principalmente del bovino y del porcino.

2. Insulina Zinc-protamina: La insulina Zinc- cristalina pura, tiene el inconveniente de su corta duración de acción, lo que obliga a realizar varias inyecciones en el día. Para obviar éste inconveniente se han preparado insulinas de acción prolongada usualmente insolubles, se administran en suspensión, y están precipitadas al pH de los tejidos. La insulina zinc-protamina se prepara combinando la insulina inicial, amorfa, con una solución de protamina en la proporción de 1,25 mg de protamina por cada 100 U de insulina, fue desarrollada por Hagedorn en 1936. Al pH de los tejidos (7.3) forma un precipitado floculento, una suspensión fina, se absorbe lentamente (a medida que las moléculas de insulina entran en solución) por lo que la duración de la acción es prolongada y más uniforme. Sus efectos metabólicos se observan claramente a las 6 horas de su administración y duran 36 hs. aproximadamente. Como este efecto puede ser demasiado prolongado y no controlar adecuadamente las necesidades dinámicas y cambiantes del metabolismo hidrocarbonado originado en las ingestas alimentarias, se propuso la utilización de mezclas de insulina de acción corta (zinc-cristalina) y de acción prolongada (zinc-protamina) que puedan administrarse en forma conjunta o separada.

La insulina Zc-protamina provee así de un nivel insulínico permanente y la insulina zinc-cristalina de los niveles necesarios ante las ingestas ocasionales.

3. Insulina isofánica o NPH (Neutral protarine Hagedorn): Es también una insulina zinc-protamina modificada, que contiene menos protamina que la anterior, 0,40 mg de protamina cada 100 U de insulina. El producto es una insulina de acción intermedia cuya duración de acción es de 18-24 hs. Es una insulina muy útil, de gran utilización, que también puede mezclarse con Zn-cristalina.

4. Insulina Zinc-Globina: Esta insulina se forma por la unión de insulina+globina y cloruro de Zinc: 38mg de globina y 0,3mg de cloruro de Zn por cada 100 U de insulina. Tiene una duración intermedia de 18-20hs. Aunque posee algunas ventajas, su uso fue reemplazado poco a poco por la insulina isofánica.

5. Insulinas lentas: (suspensiones de insulina Zinc) Estas insulinas son de mayor duración de acción que la insulina regular, pero sin el agregado de ninguna sustancia proteica como la globina o protamina. La insulina zinc-cristalina se emplea en solu-

ción ácida (pH3.2). Las insulinas lentas se preparan a partir de la insulina amorfa, precipitadas con zinc y suspendidas en un pH 7.3, en un medio buffer diferente de acetato en vez de fosfato. Esto permite la obtención de cristales de un tamaño mucho mayor, que una vez inyectados s.c. se absorben lentamente. Se determinó por otra parte que el tamaño de los cristales es un factor que se relaciona directamente con la duración de la acción. Cuando mayor es el tamaño de los cristales, más tarda en entrar a los tejidos en solución y más lenta es la absorción. Existen dos variaciones del tamaño de los cristales de la insulina que se denominaron respectivamente “ insulina semilenta “ e “ insulina ultralenta “.

La insulina semilenta: es una solución de partículas finas de 2 micras de tamaño y de acción algo más lenta que la insulina zinc-cristalina. Su comienzo de acción es de 30 min. y la duración total de 12 a 16 hs.

La insulina ultralenta: consiste en una suspensión de cristales de un tamaño mucho mayor de 10 a 40 micras con un alto contenido de Zinc. La suspensión que se obtiene, se absorbe muy lentamente por vía s.c., de allí la denominación de ultralenta, con una duración total de 36-48 hs.

La insulina lenta: es una mezcla de dos insulinas precedentes en una proporción de 30% de insulina semilenta y 70% de insulina ultralenta. Es un preparado de acción intermedia con una duración de acción de 24-30 hs.

FARMACOCINÉTICA

La insulina solo puede administrarse por vía parenteral (s.c. o i.v.) ya que tratándose de un polipéptido se degrada en el aparato digestivo. La insulina Zinc-cristalina es la única que puede administrarse por i.v. Los preparados insulínicos de acción intermedia o prolongada que en realidad no son soluciones sino suspensiones, únicamente pueden administrarse por vía s.c., nunca por vía i.v.

La insulina circula en plasma enlazada a betaglobulinas. La vida media es de pocos minutos (10 min.aproximadamente) aunque sus efectos duran 4 hs. en general, ya

que las moléculas de insulina se fijan a las células efectoras que poseen receptores específicos. La mayoría de los tejidos, principalmente hígado y riñón, metabolizan la insulina. El hígado produce un efecto metabolizador intenso en el primer paso de la droga. De un 20% al 50% de la insulina es metabolizada en el hígado en el primer pasaje. La enzima metabolizadora es la glutation-insulina-transhidrogenasa que produce la inactivación de la insulina por reducción de los puentes de disulfuro y separación de las dos cadenas polipeptídicas.

En el hombre hay una producción diaria de 40-50U de insulina. Se estima que en todo el páncreas endócrino existe habitualmente 200U. La concentración plasmática es de 20uU/ml pudiendo llegar a 50-150 microunidades/ml después de una estimulación.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LA INSULINA

1. Metabolismo hidrocarbonado: La insulina estimula el transporte de la glucosa desde el medio extracelular al interior de las células, a través de las membranas celulares. Esto ocurre en músculo y tejido adiposo (adipocitos) pero no en hepatocitos y por difusión facilitada. Al penetrar en las células, la glucosa se fosforila inmediatamente por acción de la glucoquinasa o hexoquinasa formándose glucosa-6-fosfato, primer paso obligado del metabolismo.

La insulina incrementa, posiblemente por inducción sintética, el número de transportadores específicos de la glucosa y hexosas, necesarios para el mecanismo de la difusión facilitada, aumentando el índice máximo de transporte. También se ha postulado que la insulina produce una rápida translocación de transportadores específicos de glucosa de un pool intracelular hacia la membrana celular

En los hepatocitos las concentraciones intra y extracelulares de glucosa son similares y la insulina no influye significativamente en el transporte.

La insulina estimula además la actividad de las enzimas que interviene en la síntesis

sis de glucógeno (sistema glucógeno-sintetasa) en el músculo, tejido adiposo e hígado, incrementándose la glucogenogénesis, el consumo de glucosa y la glucólisis. El aumento de la glucogenogénesis ocurre también por un estímulo que produce la insulina de la actividad y de la síntesis de las enzimas glucoquinasa, piruvatoquinasa y fosfofructoquinasa. En el adipocito, la glucosa, cuyo transporte al medio intracelular fue incrementado por la insulina, se transforma en lípidos, glucógeno, o entra en el proceso glucolítico formando finalmente CO₂.

El estímulo del transporte de la glucosa en las membranas celulares parece ser selectivo ya que existen células como algunas neuronas cerebrales, glóbulos rojos, leucocitos, y células medulares renales que transportan la glucosa y en forma independiente de la insulina.

La insulina inhibe también los mecanismos enzimáticos responsables de la gluconeogénesis disminuyéndose así, la producción de glucosa. Ello ocurre principalmente en hígado (hepatocitos). Por todos estos mecanismos metabólicos, el efecto neto de la insulina es de disminución de la glucemia y de inhibición de la glucosuria.

2. Metabolismo proteico y mineral:

La insulina inhibe la gluconeogénesis por inhibición de las enzimas piruvato - carboxilasa, glucosa-6 fosfatasa, y fructosa-1-6- difosfatasa. La insulina estimula el transporte activo de aminoácidos a través de las membranas celulares con un efecto final de tipo anabólico, ya que también promueve la síntesis proteica e inhibe su degradación metabólica.

La insulina favorece el ingreso de potasio a las células, e inhibe la salida de calcio. También se demostró un aumento intracelular de magnesio y fosfatos inorgánicos. Aparentemente el estímulo de la incorporación del potasio a las células ocurre por un estímulo de la Na⁺K⁺ ATPasa. El calcio y el potasio intracelular modulan el transporte de glucosa y aminoácidos en la membrana celular y la actividad de las enzimas responsables de la glucogenogénesis y la lipogénesis.

3. Metabolismo lipídico:

Ha sido claramente demostrado que la insulina inhibe la lipasa específica que interviene en la movilización de los ácidos grasos e incrementa la síntesis de triglicéridos. Por eso tiene un efecto lipogénico e inhibidor de la lipólisis. Por eso la insulina disminuye rápidamente la hiperlipemia de los estados diabéticos y la producción de cuerpos cetónicos en el hígado. En la diabetes, por el déficit de insulina, el hígado capta grandes cantidades de ácidos grasos libres, que se producen por la acción lipolítica de las hormonas contrarreguladoras, como el glucagón o las catecolaminas y los oxida a acetilcoenzima A. Como la acetilCoA no puede seguir su camino metabólico normal, por el desequilibrio hormonal, aumenta finalmente la formación de los cuerpos cetónicos: acetona, acetoacetato, y betahidroxibutirato, capaces de llevar a la acidosis (cetoacidosis), y a la cetonuria. Todos estos procesos metabólicos alterados, presentados en la diabetes, resultan corregidos por la administración de la insulina al inhibir de entrada la lipólisis.

4. Otras acciones:

La insulina disminuye los niveles de AMPc, por inhibición de la adenilciclase e incremento de la actividad de la fosfodiesterasa. Además aumenta los niveles de GMPc.

Acciones sobre aparato cardiovascular:

Cuando a raíz de los efectos de la insulina, se produce una hipoglucemia, el stress resultante origina una descarga de adrenalina que puede producir taquicardia y efectos cardiovasculares de tipo estimulante cardíaco. Entre otras acciones parece provocar vasoconstricción coronaria, pudiendo ocurrir angina de pecho, en pacientes con patologías coronarias.

Acciones sobre el aparato gastrointestinal:

La hipoglucemia puede desencadenar una estimulación vagal, con aumento de la secreción gástrica y de la actividad motora. Estos efectos son bloqueados por la atropina.

Resumiendo: Los efectos terapéuticos de la insulina, que resultan en hipoglucemia, y mejoría del metabolismo, se deben a los siguientes mecanismos.

1- Incremento del transporte y consumo celular periférico de glucosa.
2- Incremento de la glucogenogénesis (estimula glucógeno sintetasa). Aumento de la glucólisis.

3- Inhibición de la gluconeogénesis.
4- Incremento de la lipogénesis, e inhibición de la lipólisis, disminuyendo la cetogénesis y la acidosis.
5- Incremento del anabolismo proteico, transporte e incorporación celular de aminoácidos y estímulo a la síntesis de proteínas. Inhibe degradación metabólica.
6- Incremento de la concentración celular de K, Ca, y Mg.
7- Inhibe la actividad y los niveles del AMPc y aumenta los de GMPc (el AMPc, activa las lipasas, las fosforilasas, e inhibe la glucógenosintetasa).
8- Estimulan la síntesis de DNA y RNA.

Indicaciones de la insulina

Las insulinas deben utilizarse terapéuticamente en los siguientes estados diabéticos:

Insulinas de acción corta: (insulina Zn-cristalina)

Acidosis clínica diabética, coma diabético o hiperosmolar, en el postoperatorio inmediato e intraoperatoriamente, en pacientes diabéticos, en mezclas con insulinas de acción intermedia o de acción prolongada.

Insulinas de acción intermedia y prolongada:

Diabetes infanto juvenil, (DMID o tipo I), diabetes del adulto (DMNID o tipo II), forma lábil, con tendencia a la cetosis; diabetes y embarazo; diabetes y variadas situaciones de stress, politraumatismos, infecciones graves cirugía, etc. Diabetes secundarias a pancreatopatías o endocrinopatías; Fallas primarias y secundarias a los hipoglucemiantes orales en pacientes diabéticos tipo II.

Efectos adversos de la Insulina

a)Hipoglucemia: es el efecto adverso más frecuente, sus consecuencias pueden ser muy graves por lo que todo paciente que esté bajo terapéutica con insulina debe llevar una tarjeta o medalla que contenga la información de su tratamiento con insulina. Además el paciente debe ser especialmente alertado sobre los síntomas y

signos prodrómicos o iniciales de la hipoglucemia, a fin de que rápidamente los reconozca y adopte las medidas pertinentes (ingestión de azúcar o de alimentos muy dulces). En casos graves puede administrarse glucosa por vía intravenosa.

La hipoglucemia ocurre en el 10% de los pacientes que reciben insulina y en el 25-30% de pacientes en regímenes intensivos de insulina. El 5% de las muertes de los diabéticos puede ser atribuido a hipoglucemia.

Las principales causas de hipoglucemia son:

- 1) Ejercicios físicos excesivos e intensos.
- 2) Omisiones en las comidas, ayuno.
- 3) Dosis excesivas de insulina.

También los procesos de absorción pueden ser variables en el tiempo en el mismo individuo o entre diferentes individuos con la misma dosis de insulina. Así la absorción es más rápida y completa si la inyección de insulina se ejecuta en el tejido celular subcutáneo de la piel del abdomen, que en otras regiones. Si se usan los miembros, la absorción es más rápida si se realizan ejercicios físicos por mayor flujo sanguíneo. El flujo sanguíneo subcutáneo también puede variar con la temperatura ambiente, el hábito de fumar (vasoconstricción), masajes locales y la función muscular.

El paciente tiene que saber que si no tiene apetito, o practicó deportes con mayor intensidad que lo habitual, debe disminuir la dosis de insulina o sino ingerir alimentos aunque no los quiera.

Los signos más comunes son: hambre, debilidad, sudoración, taquicardia, visión borrosa, cefaleas y temblores. Si el descenso de la glucemia es muy profundo, se observa mayor confusión e incoherencia, pérdida del conocimiento, shock hipoglucémico y coma.

A veces, si la hipoglucemia es de rápida instalación, puede aparecer convulsiones. La hipoglucemia puede afectar, sobre todo si es prolongada al SNC. El cerebro depende casi exclusivamente de la glucosa para su metabolismo oxidativo, por lo que pueden desarrollarse fenómenos neurotóxicos permanentes por la hipoglucemia; hemiparesias, confusión permanente, ata-

ataxia, corea, parkinsonismo, entre otros efectos.

El coma hipoglucémico puede ser profundo, las pupilas están dilatadas pero el reflejo fotomotor puede estar conservado. A veces el paciente no presenta síntomas prodrómicos de hipoglucemia, quizás por la falta de una adecuada reacción adrenérgica individual o por estar recibiendo beta-bloqueantes, por ejemplo.

Algunas drogas pueden potenciar la acción hipoglucemiante de la insulina: beta-bloqueantes, anestesia general, alcohol, salicilatos, tetraciclinas, EDTA y manganeso. La disminución de la dosis de un glucocorticoide (como prednisona por ejemplo) que se administra concomitantemente, puede también desencadenar la hipoglucemia.

Tratamiento de la hipoglucemia: El paciente que recibe insulina debe tener siempre acceso a unos gramos de azúcar ante los síntomas prodrómicos de hipoglucemia, la ingestión de azúcar neutralizará el cuadro inmediatamente. En el coma hipoglucémico el tratamiento de elección es la administración i.v. de 20-50 g de glucosa. Si no fuera posible la alternativa puede ser 1 mg de glucagon por v.s.c.. Ante la recuperación de la conciencia, el paciente puede seguir con glucosa por vía oral de acuerdo al monitoreo de la glucemia. Si la reacción hipoglucémica ocurre en pacientes que reciben insulina de acción intermedia o prolongada, debe continuarse con la regulación de la glucemia por largo tiempo, ya que pueden ocurrir recaídas, e incluso nuevo coma. A mayor duración del coma, el pronóstico es peor. El estado de coma persistente, aún después del tratamiento puede deberse a edema cerebral y encefalopatía. En estos casos puede indicarse manitol y glucocorticoides i.v.

Los pacientes ancianos son particularmente susceptibles a padecer hipoglucemia como complicación de la terapéutica insulínica.

b) Alergia: Un grado mínimo de alergia local se presenta en el 20% de los pacientes que reciben insulina. Se presenta luego de la primera semana de tratamiento, y usualmente desaparece en unas pocas semanas más, aunque el tratamiento no se suspenda. Las reacciones consisten

en: prurito, enrojecimiento, tumefacción ligera, calor y dolor en el lugar de la inyección, raramente aparecen reacciones más graves. En el 1% de los pacientes pueden observarse urticarias generalizadas, edema angioneurótico y ocasionalmente, ha sido descrita una reacción anafiláctica. Las reacciones alérgicas pueden ser evitadas con el uso de insulinas purificadas de bovino o porcino en vez de las mezclas de preparados o sustituyendo las suspensiones de zinc-insulina, por las que contienen protamina o globina. Puede ser necesaria la aplicación de procedimientos de desensibilización por el alergista.

c) Trastornos locales: Las inyecciones subcutáneas repetidas de insulina en el mismo lugar, pueden producir reacciones en el tejido celular subcutáneo, consistente en hipertrofia (lipomatosis), o atrofia del tejido graso (lipodistrofia), siendo ésta última situación más frecuente. Para evitar estos efectos es conveniente rotar permanentemente el sitio de la inyección, utilizando el mismo lugar solamente cada cuatro semanas.

d) Otros efectos indeseables: Edema insulínico: sobre todo en cara y miembros. Desaparece espontáneamente en 2-3 semanas y su causa no es conocida. Presbicia insulínica: Pérdida de la acomodación visual que se produce cuando la hiperglucemia es rápidamente controlada. Se le atribuye a cambios en las propiedades físicas del cristalino, como resultado de la reducción de los niveles de la glucemia. Usualmente desaparece en pocas semanas.

e) Interacciones con beta bloqueantes: Un efecto adverso poco conocido puede ocurrir por interacción de la insulina con beta bloqueantes, en caso de hipoglucemia. En esa situación, una respuesta regulatoria es la secreción de adrenalina por la médula suprarrenal, que actuando sobre los receptores beta 2 de los hepatocitos, desencadena el proceso de la glucogenólisis y un incremento de la glucemia. Si los receptores beta, están bloqueados por el propranolol o por otro beta bloqueante, esta respuesta no se produce, se incrementa la hipoglucemia, aumenta aún más la liberación de adrenalina que desarrolla efectos cardiovasculares sobre los receptores alfa, pudiendo terminar en una crisis hipertensiva por vasoconstricción intensa, vía

vía alfa estimulación. Si la hipoglucemia producida no es muy intensa, los beta bloqueantes pueden producir retardo o demora en la recuperación de la glucemia por el mismo mecanismo.

Otros efectos adversos de la terapia insulínica son la retención de líquidos, el aumento de peso y la inducción de aterogénesis. La fisiopatología de la aceleración de la aterosclerosis en diabetes no es conocida claramente, varios estudios demostraron el aumento de la incidencia de enfermedades macrovasculares aterogénicas en diabéticos y también se demostró una relación de esta patología con hiperinsulinemia. Ello, unido a las complicaciones microvasculares en diabéticos constituye un desafío a vencer en terapéutica.

HIPOGLUCEMIANTES ORALES

El tratamiento de la diabetes fue favorablemente modificado con el advenimiento de los hipoglucemiantes orales. Fue en el año 1942, cuando Janbon y col., demostraron que ciertas sulfonamidas provocaban hipoglucemia en pacientes que padecían fiebre tifoidea.

CLASIFICACION DE LOS DERIVADOS DE LAS SULFONILUREAS

I) De duración corta:

Tolbutamida (Artosin)
 *Glibenclamida (Daonil, Euglucon)
 Glipizida (Minodiat)
 Glicidona (Glurenor)
 Gliciclamida (Diaboral)

II) De duración intermedia:

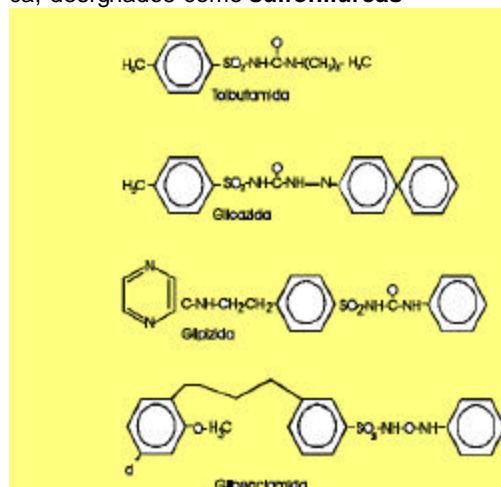
Acetoexamida (Dimelor)
 Glibormurida (Glutrid)
 *Glicazida (Diamicron)

III) De duración prolongada:

*Cloropropamida (Diabinese)
 * **Prototipos**

La utilización práctica de este hallazgo no fue sin embargo aplicado hasta el año 1955, época en la que comienza una nueva era terapéutica para la diabetes mellitus. En ese año, se comenzó a utilizar la sulfonilurea **Carbutamida**, para el tratamiento de la diabetes por sus acciones hipoglucemiantes. Sus efectos hepatotóxicos, limitaron su uso, hasta que fue sintetizado el agente **Tolbutamida**, derivado, sin actividad antibacteriana, buena acción hipoglucemiante, y mucho menos tóxico que la Carbutamida, popularizándose su uso terapéutico, como antidiabético. Perteneció al grupo de drogas hipogluce-

miantes orales de mayor utilización clínica, designados como **sulfonilureas**



Otro tipo de sustancias, derivados de biguanidas, **demostraron también importantes efectos hipoglucemiantes. La Fenformina**, prototipo de este grupo, fue introducida en el año 1957 en la terapéutica farmacológica.

En los últimos 10-15 años, este grupo de drogas fue prácticamente dejado de lado, o utilizado con muchas restricciones, por el difícil manejo de su más importante efecto adverso, la acidosis láctica.

I) HIPOGLUCEMIANTES DERIVADOS DE LA SULFONILUREA

Son compuestos sintéticos derivados de las sulfonilureas, con sustituciones en los grupos urea y benceno.

Mecanismo de acción de las Sulfonilureas: (SU)

Los derivados de las sulfonilureas, son agentes que desarrollan efectos sobre el páncreas endócrino, estimulando la secreción de insulina, efectos que parecen ser los más importantes y una serie de acciones extrapancreáticas, sobre las células que responden a la insulina, que resultan en una potenciación o mayor eficiencia de la insulina.

a. Efectos pancreáticos: Los agentes sulfonilureas promueven una mayor secreción de insulina por las células beta de los islotes Langerhans. Para ello es evidente que debe existir en el paciente páncreas endócrino funcional, situación que solo ocurre en pacientes diabéticos tipo II.

En estos pacientes la secreción de insulina ante el estímulo del secretagogo más importante, la glucosa, se encuentra alterada. Existe una pérdida total de la primera fase de la secreción de insulina, o “respuesta insulínica rápida” ante el estímulo i.v. con glucosa en las células beta. Es decir que en ésta forma clínica de la diabetes, la más común, se observa una inercia bioquímica inicial del páncreas endócrino en respuesta al estímulo con glucosa. En la diabetes tipo II, existe además una resistencia periférica a los efectos de la insulina, pero se conserva la “respuesta insulínica tardía” o de la segunda fase en la secreción de insulina.

Las drogas SU, desencadenan un estímulo en la liberación de insulina en la primera fase o respuesta insulínica rápida, y no actúa o lo hace escasamente en la segunda fase o respuesta insulínica tardía. Este efecto insulínótropo de las SU, sobre las células beta, fue demostrado tanto “in vivo” como “in vitro”.

El mecanismo insulino-secretor de las SU, parece haber sido determinado en la actualidad. Se demostró que las SU se unen a la membrana de las células beta e inhiben el flujo o la salida del potasio de las células. El transporte de K al exterior se bloquea por inhibición de la K ATPasa por las SU. En estas condiciones, las células beta, tienden a despolarizarse, y el Ca^{++} extracelular ingresa a la célula provocando la secreción de insulina. El incremento del Ca^{++} intracelular y del C^{++} , ligado a calmodulina, produce una contracción de los microtúbulos y microfilamentos, induciendo un movimiento (emiocitosis) de los gránulos secretorios de insulina, al espacio extracelular y capilares sanguíneos. Este efecto es muy evidente en las administraciones iniciales agudas de las SU, observándose un incremento de la insulinemia y de la concentración sanguínea del péptido G.

En los pacientes diabéticos tipo II, luego de 6 semanas de tratamiento con SU, ya no se observa, al contrario del período inicial, un incremento importante de la insulinemia, pero los efectos hipoglucemiantes persisten. En este período, se observa una potenciación o incremento de los efectos periféricos de la insulina, es decir, alcanzan su desarrollo los efectos extrapancreáticos de las SU.

b. Efectos extra pancreáticos: El tratamiento crónico, con cloropropamida y otras SU, resulta en una normalización del test de tolerancia a la glucosa, aunque los niveles plasmáticos de la insulina no se incrementan en la misma proporción inicial. Por eso es razonable pensar en la existencia de acciones extrapancreáticas de las SU.

c. Efectos sobre los receptores de insulina: En tratamientos crónicos con SU, se demostró un aumento del número de receptores de insulina en las “células blanco”. Este efecto puede ocurrir por mecanismos indirectos relacionados con los niveles plasmáticos de insulina, tal vez de regulación celular, y tiende a explicar el aumento de la eficiencia periférica de la insulina. Se ha postulado, para explicar este fenómeno celular, que las SU, inhiben la enzima transglutaminasa, que se encuentra ligada a la superficie interna de la membrana celular. La inhibición de esta enzima, disminuye o previene la internalización de los receptores (posiblemente de aquellos no ligados con insulina), evitando la disminución del número de receptores en la superficie celular. La transglutaminasa, no es una enzima específica de los receptores de insulina, también existe en receptores de otras hormonas polipeptídicas que pueden alterarse en su respuesta celular.

d. Efectos sobre los mecanismos post-receptor: A consecuencia de la administración de SU, se observa una inhibición de la lipólisis celular con disminución del nivel de ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos y aumento consecutivo de la oxidación de la glucosa. Este efecto podría ocurrir por inhibición de la trigliceridolipasa.

También se observó una inhibición de los mecanismos de la gluconeogénesis y una potenciación de los efectos de la insulina sobre el transporte de glucosa a las células (principalmente en la célula muscular), aumentando la captación y la oxidación de la glucosa.

Se ha postulado, además, que las SU, pueden producir un desplazamiento de la insulina de su unión con las proteínas plasmáticas transportadoras, aumentando la porción libre de la insulina circulante. Otro efecto sugerido en pacientes diabéticos tipo II, es la supresión o inhibi-

ción de la secreción del glucagon y somatotrofina, hormonas hiperglucemiantes.

Farmacocinetica de las sulfonilureas:

Absorción: Se absorben rápidamente en los tramos altos del intestino delgado. Hay, sin embargo, diferencias sustanciales interindividuales en la velocidad de absorción de los distintos agentes, y para algunas SU, como la Glicazida, se observó también diferencias intraindividuales. De ello depende en parte, la biodisponibilidad de las SU, y la concentración plasmática máxima (tiempo para alcanzar la concentración plasmática más elevada, luego de su administración oral).

Circulación y distribución: Todas las SU, se ligan en alto porcentaje a las proteínas plasmáticas, principalmente las albúminas (70 % al 99%). Pueden ocurrir interacciones entre drogas que usan el mismo transportador, sulfas antibacterianas, por ejemplo, provocándose un desplazamiento e incremento de la fracción libre de SU, y la posibilidad de una hipoglucemia.

Metabolismo: Las SU sufren un importante metabolismo hepático, excepto la cloropropamida que se metaboliza escasamente. Algunas SU se metabolizan por acetilación, otras por oxidación, carboxilación o hidrólisis. Por ejemplo la glibenclamida es convertida en hígado en 2 metabolitos hidroxilados con poca o ninguna actividad hipoglucemiante. En cambio el cloropropamida se metaboliza en menor proporción por oxidación e hidroxilación.

Excreción: La mayor vía de excreción es la renal, tanto de los metabolitos como las SU *inalteradas, con excepción de la gliquidona que es principalmente excretada con la bilis. La cloropropamida es la SU de mayor duración de acción y de mayor vida media plasmática y de eliminación.

Eficacia clínica, dosaje y esquemas de administración

De acuerdo con su mecanismo de acción y la farmacocinética, es razonable y por lo tanto recomendado, administrar los SU 30 a 45 minutos antes de las comidas. De esa manera el estímulo de la secreción de insulina ocurrirá al mismo tiempo que el aumento de la concentración de glucosa en plasma. Es una práctica habitual la

administración de 2 o 3 dosis diarias para las SU de corta duración (glibenclamida) y de una dosis diaria, o de día por medio para la cloropropamida, que es la de acción más intensa por su efecto prolongado. Es por eso que el efecto colateral hipoglucemia, se observa con mayor frecuencia con cloropropamida.

Pueden existir fallas primarias o secundarias en la respuesta farmacológica a las SU. Las mismas dependen de la correcta selección de los pacientes a recibir sulfonilureas (diabéticos tipo II, estables, sin tendencia a la cetoacidosis). La falla secundaria ocurre cuando existiendo de entrada una buena respuesta a la SU, posteriormente el efecto desaparece reapareciendo la hiperglucemia con agravación del cuadro diabético, que no mejora aunque se incrementen las dosis. El mecanismo más aceptado de este fenómeno es el de la falta de respuesta de las células beta a la acción de la insulina secretora de las SU, aunque también pueden existir otros mecanismos (Inducción enzimática y metabolismo acelerado de las SU, incremento de su excreción renal, entre otros).

Efectos adversos de las sulfonilureas

Como para todas las drogas que deben administrarse crónicamente, con las SU debe considerarse la posibilidad de desarrollo de efectos adversos.

PARAMETROS FARMACOCINETICOS DE LAS SULFONILUREAS			
	C.max hs	t ¹ / ₂ hs	%unión prot.pla sm
Glibenclamida	1-2	1.5-3	99
Glipizida	1.5	1-5	98
Tolbutamida	3-4	3.20	96
Glicazida	2-8	6-15	90
Glibornurida	2-4	5-12	95
Gliquidona	2-3	10-20	99
Acetohexamida	1-5	2-8	75
Cloropropamida	2-8	30-48	70

1. Hipoglucemia: es un efecto predecible, frecuente en diabéticos tratados con SU, que puede ser muy grave. Ocurre por un exceso de acción farmacológica (estímulo de la secreción de insulina) por sobredosis o falta de ingesta o ejercicios físicos intensos. El riesgo de que la aparición de una hipoglucemia severa se in-

crementa con la edad y debe ser tratada energicamente ya que la mortalidad es alta (11%). La hipoglucemia se puede presentar con cualquier sulfonilurea pero es más frecuente con los de acción prolongada o intermedia, cuya acción puede continuar y la hipoglucemia repetirse después de ser tratada. La hipoglucemia por exceso de acción farmacológica también se observa con frecuencia en pacientes con insuficiencia renal o hepática, por razones farmacocinéticas (alteraciones en la excreción o el metabolismo).

2. Hipersensibilidad y alergia: Consiste en erupciones urticarianas, eritematosas o pruriginosas en piel. Alguna vez se observó el síndrome de Lyell, epidermólisis tóxica hiperérgica con SU, un cuadro sumamente grave. Ocasionalmente se ha descrito fotosensibilización.

3. Trastornos gastrointestinales: Posiblemente por irritación local, náuseas, vómitos, diarrea y raramente hemorragias digestivas.

4. Trastornos hepáticos (hepatotoxicidad): Puede haber movimientos de enzimas hepáticas, fosfatasa, asociados a reacciones de hipersensibilidad hasta ictericia de tipo mixto (hepatocelular y colestásica). Parece ser más frecuente con cloropropamida.

5. Reacción disulfirámica: Se produce en algunos pacientes tratados con sulfonilureas, especialmente con cloropropamida, luego de la ingestión de alcohol, (aún con pequeñas cantidades). Consiste en palpitaciones, cefaleas, hipotensión, rubicundez de la cara, opresión precordial. Puede durar una hora o más y su mecanismo sería similar al que desarrolla el disulfiram, es decir inhibición de la enzima aldehído deshidrogenasa y acumulación de acetaldehído que es tóxico.

6. Reacciones hematológicas: Se ha observado el desarrollo de agranulocitosis, reacciones más graves con el uso de hipoglucemiantes orales. También anemia aplásica, aplasia medular, anemia hemolítica y púrpura trombocitopénica.

CONTRAINDICACIONES SULFONILUREAS

1. Diabetes mellitus insulino dependiente o tipo I.

2. Diabetes y embarazo.
3. Diabetes tipo II con tendencia a la cetoacidosis.
4. Acidosis y coma diabético.
5. Diabetes y cirugía mayor.
6. Diabetes y stress intensos: politraumatismos, infecciones graves, excitación psicomotora.

7. Otras reacciones.: Como las sulfonilureas atraviesan fácilmente la barrera placentaria tienen potencialidad teratogénica. También se observó un incremento de la incidencia de hipotiroidismo clínico y alteraciones o vicios de refracción, también observados con el tratamiento insulínico posiblemente debido a modificaciones osmóticas del cristalino.

INTERACCIONES ENTRE SULFONILUREAS Y OTRAS DROGAS

FARMACOS	Mecanismo
Diuréticos tiazídicos, de eficacia y diazóxido.	Inhiben liberación de insulina
Glucocorticoides	Actividad hiperglucemiante intrínseca
Rifampicina	Aumenta metabolismo hepático (induc.enzim.)
Fenobarbital	Idem (inducción enz)
beta adrenérgicos (adrenalina, efedrina, terbutalina, salbutamol)	aumenta glucogénesis y gluconeogénesis
Hidantoínas	Inhiben la liberación de insulina

I,HIPOGLUCEMIANTES DERIVADOS DE LA BIGUANIDA

Son un grupo de hipoglucemiantes, no relacionados con las sulfonilureas. Proviene de la unión de dos moléculas de guanidina. Los más importantes agentes son:

- Fenetilbiguanida o fenformina (DBI)
- Butilbiguanida o buformina
- Dimetilbiguanida o metformina.

En la actualidad la metformina es la biguanida en uso más frecuente, la fenformina y buformina han sido retiradas del mercado farmacéutico en muchos países.

Mecanismo de acción: Estas drogas, no actúan a través de las células del páncreas endócrino. No ejercen efectos en personas normales, y parecen requerir la presencia de alguna concentración de insulina para ejercer su acción.

Se han sugerido varios mecanismos para explicar los efectos hipoglucemiantes :

a) Inhibición del transporte y absorción de los azúcares, a nivel intestinal. b) Incremento de la utilización de glucosa e inhibición de la gluconeogénesis, lo que produce un aumento en la sangre de alanina, glicerol, y ac. láctico. El ac. láctico, es transportado al hígado para su transformación en glucosa a través del ciclo de Cori. Las biguanidas compiten en este proceso, ocasionando mayores aumentos del ac. láctico, en sangre. c) Incremento de glucólisis anaeróbica: este fenómeno ocurriría por, o , coincidentemente con una inhibición de la respiración celular, bloqueo de

DROGAS QUE POTECIAN LA ACCIÓN HIPO-GLUCEMIANTE DE LAS SULFONILUREAS	
FARMACOS	Mecanismo
Sulfonamidas.	compiten por la unión a prot. plasm. y desplazan SU
Fenilbutazona	idem además inhiben excreción renal
Cloramfenicol	Inhibe metabolismo hepático
cumarínicos	Idem
beta bloqueantes	Inhibe respuesta adrenalínica, inhibe metab hepático
Antidepresivos tricíclicos	no bien conocido
Ketoconazol	Inhibe citocromos hepáticos
cimetidina	idem + disminución flujo sanguíneo

la fosforilación oxidativa, y del transporte de energía (disminución del ATP), esto trae como consecuencia un aumento de los mecanismos metabólicos de la glucólisis anaeróbica, y aumento paralelo del ac. láctico. Como puede observarse, la acción hipoglucemiante es multifactorial, no bien conocida y coincidente con un aumento del ac. láctico en sangre, que suma importante efecto adverso.

La concentración normal del ac. láctico en sangre es 1.0 mM. por litro y se considera que existe una acidosis láctica con niveles de 7 mM/l, o más.

Farmacocinética: La fenformina, se absorbe adecuadamente en el tracto gastrointestinal. Su vida media es de 3 hs, se metaboliza en el hígado por hidroxilación (el metabolito es la hidroxifenetil-etil-biguanida). También por eliminación del grupo fenetil. Una fracción importante se excreta por orina en forma inalterada.

Efectos adversos: Son relativamente frecuentes, sobre todo los de tipo gastrointestinal, anorexia, náuseas, vómitos, gastritis, diarrea, sabor metálico, dolores cólicos.

El efecto más peligroso, es la acidosis, que alcanza una mortalidad de hasta el 50%, ello determinó que las biguanidas fueran prohibidas en numerosos países. En presencia de acidosis debe suspenderse la administración de biguanidas, tratar la acidosis, incluso aplicar hemodíalisis si fuera necesario para controlar el problema. Los síntomas clínicos de comienzo son náuseas, vómitos, diarrea. La metformina es la droga que produce menos acidosis láctica entre las biguanidas. Por esta razón, las biguanidas están absolutamente contraindicadas en caso de insuficiencia hepática y/o renal.

Las biguanidas también deben contraindicarse en pacientes con función cardiovascular alterada, en caso de insuficiencia coronaria e infarto de miocardio. Bien controlada su administración por un diabetólogo, ampliamente conocedor del mecanismo de acción de estos agentes, las biguanidas pueden todavía ocupar un lugar en el arsenal terapéutico de la diabetes, sobre todo en diabéticos obesos, aunque la tendencia actual, es de abandonar su utilización clínica-farmacológica.