Estado actual del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus. Una aproximación práctica

T. Ruiz Gracía y A.L. Calle Pascual

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

Palabras Clave:

- Memoria metabólica
- Antidiabéticos orales
- Insulina
- Terapia individualizada

Resumen

La diabetes mellitus se produce por un déficit secretor de insulina o/y por un defecto en su acción hipoglucemiante y cursa con valores de glucemia elevados de forma crónica que inducen daño vascular. Es considerada como una pandemia global que, en la próxima década, afectará a 300 millones de personas. Se ha demostrado que un tratamiento precoz de la misma es capaz de disminuir las complicaciones que conlleva. Para ello, disponemos de un amplio arsenal de fármacos dirigidos a las distintas dianas fisiopatológicas de la enfermedad que siempre deben usarse como complemento a la actividad física y a una alimentación adecuada, es decir, un estilo de vida considerado saludable. La elección de los fármacos a emplear se ha de hacer de manera individualizada, en función de cada paciente y del perfil que presente cada fármaco en materia de eficacia, tolerancia, seguridad (teniendo especial interés el riesgo de hipoglucemia) y de alteración del peso corporal. También los recursos disponibles, la participación del paciente y del centro en el tratamiento de su enfermedad deben ser considerados.

Keywords:

- Metabolic memory
- Oral anti-diabetics
- Insulin
- Individualized therapy

Abstract

Current status of the pharmacological treatment of diabetes mellitus. A practical approach

Diabetes Mellitus is caused by an insulin secreting deficit and/or by a defect in its glucose lowering action, which occurs with chronically elevated glucose values that cause vascular damage. It is considered to be a global pandemic that will affect 300 million persons in the next decade. It has been demonstrated that its early treatment can decrease the complications it entails. To do so, we have a wide arsenal of drugs and at the different pathophysiological targets of the disease and which should always be used as complements to physical activity and adequate eating, that is, to a healthy style of life. The choice of the drugs to be used must be done individually based on each patient and the profile of each drug in regards to efficacy, tolerability, safety (the risk of hypoglycemia being of special interest) and body weight alteration. In addition, the resources available, participation of the patient and center in the treatment of the disease should be considered.

Introducción

Por diabetes mellitus (DM) conocemos una serie de síndromes que se producen como consecuencia de un déficit secretor de insulina o por un defecto en su acción hipoglucemiante. Tienen en común cursar con niveles elevados de glucosa plasmática que, si se mantiene a largo plazo, puede producir daño vascular. Los factores etiopatogénicos que inducen hipoinsulinemia o resistencia a la insulina son múltiples y pueden coexistir simultáneamente. Conforme se han ido conociendo los factores involucrados tanto en la secreción de la insulina como en su acción, se han conocido nuevas dianas terapéuticas y desarrollado nuevos fármacos en consecuencia. Sin embargo, a pesar del gran auge farmacológico de las últimas dos décadas, la diabetes sigue siendo la principal causa de ceguera por enfermedad no ocular, de insuficiencia renal por encima de 40 años y de amputación de origen no traumático de miembros inferiores. Además, la incidencia y prevalencia de esta enfermedad continúa en aumento como consecuencia de una alimentación poco saludable y del sedentarismo propio de las sociedades desarrolladas, siendo considerada una pandemia. Según datos de la Federación Internacional de Diabetes, afectará en la próxima década a más de 300 millones de personas en el mundo. La aparición y la gravedad de las complicaciones dependen fundamentalmente del control metabólico y del tiempo de evolución, por lo que se considera necesario un abordaje precoz e individualizado dirigido al control estricto de la glucemia y del resto de factores de riesgo cardiovascular de forma simultánea. El tratamiento farmacológico se considera complementario de la alimentación y la actividad física, y debe ser individualizado en función del estilo de vida del paciente, de los objetivos terapéuticos "pactados" con el paciente y de las características del fármaco. Los objetivos fundamentales del tratamiento son alcanzar oscilaciones en los niveles de glucosa diarios lo más parecidas posible a las oscilaciones que presentan los sujetos sin diabetes, sin provocar hipoglucemias. Las hipoglucemias representan la primera barrera importante para lograr alcanzar los objetivos de control glucémico, y son un aspecto crucial a la hora de considerar cualquier fármaco. Al fármaco "ideal" se le exige que sea eficaz para lograr un control glucémico estricto (lo más cercano posible a los valores que presentan las personas sin diabetes), que permita reducir las complicaciones microvasculares asociadas a la diabetes, que tenga un riesgo nulo o bajo para inducir hipoglucemia, que sea seguro, que prevenga la mortalidad cardiovascular, que sea bien tolerado, que mejore la calidad de vida de los pacientes con diabetes y que tenga efectos añadidos favorables sobre el control de los factores de riesgo cardiovascular, sobre todo con el peso corporal. Este fármaco "ideal" no existe en estos momentos, por lo tanto, cuando se planifica un tratamiento farmacológico hay que balancear el riesgo y el beneficio que corren los pacientes. Esta revisión resume el estado actual de las distintas opciones terapéuticas para el tratamiento de la diabetes, haciendo especial hincapié en su eficacia, efectos sobre el peso e hipoglucemias, efectos adversos y seguridad. Inicialmente abordaremos un aspecto muy relevante como es la precocidad en el inicio del tratamiento.

La memoria metabólica

En estudios aleatorizados amplios tanto en DM1[1-3] como en DM2[4] se ha establecido que un control glucémico estricto en etapas iniciales de la enfermedad, incluso en estadio de prediabetes, reduce el riesgo de complicaciones diabéticas, tanto microvasculares como macrovasculares y la mortalidad cardiovascular a largo plazo. Este hecho respalda la existencia del fenómeno denominado "memoria metabólica"[5]. Los posibles mecanismos para la propagación de esta "memoria" están asociados a la glucosilación no enzimática de proteínas y lípidos celulares, y el exceso de especies reactivas del oxígeno (ROS) y de nitrógeno, particularmente aquellas originadas en las proteínas mitocondriales glucosiladas que actúan de forma coordinada entre sí para mantener las señales de estrés. Además, la aparición de esta "memoria metabólica" sugiere la necesidad de un tratamiento enérgico temprano destinado a "normalizar" el control metabólico para reducir los efectos nocivos de las proteínas glucosiladas y disminuir las especies reactivas, las cuales tienen un impacto directo sobre el ADN mitocondrial generando cambios epigenéticos que se podrían perpetuar en generaciones futuras[6]. Además, la aparición de este fenómeno sugiere que debemos recomendar no solo un buen control glucémico, sino que también debemos instaurar un tratamiento de manera precoz para evitar complicaciones diabéticas a largo plazo.

Tratamiento farmacológico

Actualmente se habla del *octeto patogénico en la génesis de la diabetes*[7] que engloba los siguientes elementos: a) secreción de insulina alterada por fallo de la célula beta; b) disminución en la captación periférica de glucosa; c) aumento de la producción hepática de glucosa; d) sobreexpresión de la producción de glucagón por célula alfa pancreática; e) disminución del efecto incretina; f) lipólisis incrementada; g) disfunción de neurotransmisores a nivel central y h) aumento de la reabsorción tubular de glucosa. En la figura 1 se muestra la patogénesis de la hiperglucemia en la diabetes. Los tratamientos actuales están dirigidos hacia estas ocho dianas y, por esto, en numerosas ocasiones es precisa una terapia combinada de manera precoz con el objeto de actuar sobre los defectos fisiopatológicos subyacentes. *Se recomienda un control metabólico con niveles de HbA1c inferiores al* 7 % *(46 mmol/mol)*[8] *sin que ello derive en hipoglucemias incapacitantes*. Para ello los objetivos del tratamiento deben individualizarse y acordarse con el paciente, valorando riesgos y beneficios. Paralelamente, son necesarios cambios en el estilo de vida (prescripción dietética y de ejercicio físico), una adecuada educación diabetológica, así como un control de factores de riesgo cardiovascular. Si tras instaurar cambios en el estilo de vida durante un periodo razonable, de tres a seis meses, persiste un mal control metabólico se deben iniciar medidas farmacológicas. En primer lugar, un antidiabético oral. Siguiendo las recomendaciones de las últimas guías[8-10], *metformina es la terapia inicial de elección*, incluso con anterioridad, de forma simultánea al tratamiento sobre el estilo de vida. Alternativas a esta primera opción son sulfonilureas (SU), gliptinas (iDPP4), metiglinidas,

Download English Version:

https://daneshyari.com/en/article/3809442

Download Persian Version:

https://daneshyari.com/article/3809442

Daneshyari.com