

# INSULINA, HIPOGLUCEMIANTES ORALES Y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DEL PÁNCREAS ENDOCRINO

*Stephen N. Davis*

## INSULINA

En años recientes, las naciones desarrolladas han sido testigos del incremento explosivo de la prevalencia de diabetes mellitus (DM), vinculada predominantemente con modificaciones del modo de vida y el aumento extraordinario en la obesidad que lleva consigo. Las consecuencias metabólicas de la hiperglucemia y la dislipidemia duraderas que incluyen aceleración de la aterosclerosis, nefropatías crónicas y ceguera, imponen una carga extraordinaria a las personas con diabetes mellitus y al sistema de salud pública. Son de suma importancia para superar este grave reto, ampliar los conocimientos sobre la patogenia de la enfermedad y sus complicaciones, así como sobre el tratamiento y la prevención de la diabetes.

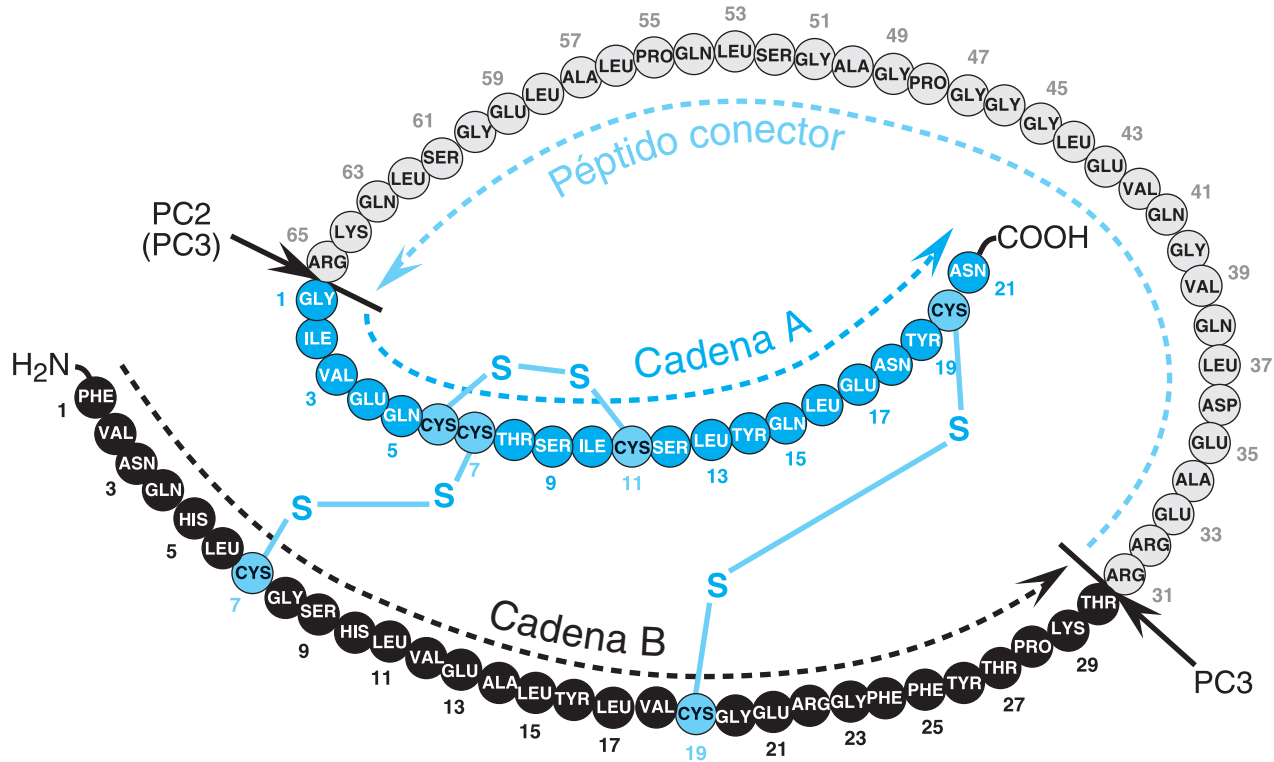
**Historia.** Pocos sucesos en la historia de la medicina son más notorios que el descubrimiento de la insulina. Aun cuando el descubrimiento se atribuye de manera apropiada a Banting y Best, otros investigadores y colaboradores proporcionaron observaciones y técnicas importantes que lo hicieron posible. En 1869, un estudiante de medicina alemán, Paul Langerhans, notó que el páncreas contiene dos grupos de células: las acinares, que secretan enzimas digestivas, y las que están agrupadas en islas, o islotes, que sugirió tenían una segunda función. Las pruebas directas de esta función se obtuvieron en 1889, cuando Minkowski y von Mering mostraron que los perros con pancreatometomía muestran un síndrome similar al de la diabetes en seres humanos.

Se hicieron muchos intentos por extraer la sustancia pancreática que se encarga de la regulación de la glucemia. A principios del decenio de 1900, Gurg Zuelzer, un internista en Berlín, intentó tratar a un diabético con extractos de páncreas. Si bien el paciente mostró mejoría temporal, volvió a caer en coma y murió cuando se agotó el abasto de extracto. Un estudiante en la University of Chicago, E. L. Scott, hizo otro intento temprano por aislar un principio activo en 1911. Con el uso de extractos alcohólicos del páncreas (no muy diferentes de los usados a la postre por Banting y Best), Scott trató a varios perros diabéticos con resultados alentadores; empero, careció de medidas claras de control de la

glucemia, y su profesor consideró que los experimentos no eran concluyentes en el mejor de los casos. Entre 1916 y 1920, un fisiólogo rumano, Nicolas Paulesco, efectuó una serie de experimentos en los cuales se encontró que las inyecciones de extractos pancreáticos redujeron el azúcar y las cetonas urinarias en perros diabéticos. Aunque publicó los resultados de sus experimentos, su importancia sólo se apreció por completo muchos años más tarde.

Frederick G. Banting, un joven cirujano canadiense que desconocía gran parte de este trabajo previo, convenció a un profesor de fisiología en Toronto, J.J.R. Macleod, para que le permitiera tener acceso a un laboratorio con el fin de investigar el principio antidiabético del páncreas. Banting supuso que los tejidos de los islotes secretaban insulina, pero que la hormona quedaba destruida por digestión proteolítica antes de la extracción o durante la misma. Junto con un estudiante de medicina de 40 años, Charles Best, intentó superar el problema al atar los conductos pancreáticos. El tejido acinar mostró degeneración y los islotes quedaron sin alteraciones; a continuación, se extrajo el tejido restante con etanol y ácido. De este modo, Banting y Best obtuvieron un extracto pancreático que fue eficaz para disminuir la glucemia en perros diabéticos.

El primer paciente que recibió los extractos activos preparados por Banting y Best fue Leonard Thompson, de 14 años de edad. Este sujeto acudió al Toronto General Hospital con glucemia de 500 mg/100 ml (28 mM) y estaba excretando 3 a 5 L/día de orina. A pesar de control rígido de la dieta (450 kcal/día), siguió excretando cantidades grandes de glucosa y, sin insulina, el pronóstico más probable era la muerte después de algunos meses. La administración de los extractos fabricados por Banting y Best indujo reducción de la concentración plasmática de glucosa y de la excreción urinaria de la misma. Se aplicaban inyecciones diariamente. La excreción de glucosa disminuyó de más de 100 a incluso 7.5 g/día y la persona mostró mejoría clínica extraordinaria. De este modo, el tratamiento de restitución con la hormona recién descubierta, insulina, había interrumpido lo que era claramente un trastorno metabólico por lo demás letal. Banting y Best encararon muchos estudios y tribulaciones durante el año subsecuente. Fue difícil obtener extractos activos de manera reproducible. Esto condujo a una mayor participación de Macleod; Banting también buscó la ayuda de J.B. Collip, un químico con experiencia en la extracción de adrenalina y la purificación de la misma. A la postre se obtuvieron extractos estables, y pacientes de muchas regiones de la parte no latina de América pronto recibieron tratamiento



**Figura 60-1. Proinsulina humana y su conversión en insulina.** Se muestra la secuencia de aminoácidos de la proinsulina humana. Mediante desdoblamiento proteolítico, se eliminan cuatro aminoácidos básicos (residuos 31, 32, 64, 65) y el péptido conector, lo que convierte a la proinsulina en insulina. Se muestran los sitios de acción de las endopeptidasas PC2 y PC3.

con insulina de fuentes porcinas y bovinas. En la actualidad, como resultado de la tecnología de DNA recombinante, se utiliza insulina humana para la terapéutica.

En 1923 se otorgó con notoria rapidez el Premio Nobel de Medicina o Fisiología a Banting y Macleod, y de inmediato surgió un furor por el crédito. Banting anunció que compartiría la mitad de su premio con Best, y Macleod hizo lo mismo con Collip.

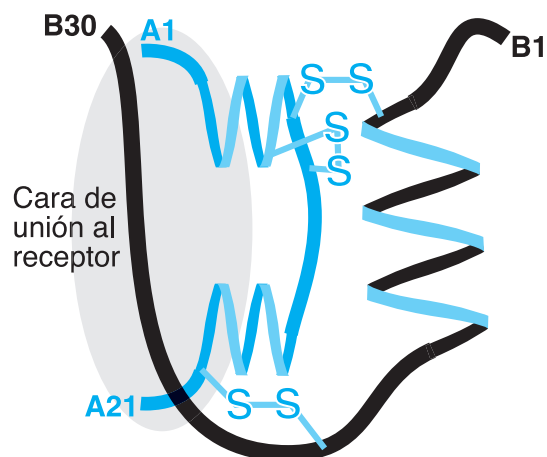
**Propiedades clínicas.** La insulina fue purificada y cristalizada por Abel unos años después de haber sido descubierta. Sanger definió la secuencia de aminoácidos de dicha hormona en 1960 y fue sintetizada en 1963; en 1972 Hodgkin *et al.*, dilucidaron su estructura tridimensional. La insulina fue la hormona con la cual Yalow y Berson crearon su técnica de radioinmunoensayo (Kahn y Roth, 2004).

Las células  $\beta$  (o B) de los islotes pancreáticos sintetizan insulina a partir de un precursor de cadena única de 110 aminoácidos llamado *preproinsulina*. Después de translocación a través de la membrana del retículo endoplásmico rugoso, el péptido señal N-terminal de 24 aminoácidos de la preproinsulina se desdobla con rapidez hasta formar proinsulina (fig. 60-1). Aquí, la molécula se pliega y se forman enlaces disulfuro. En el momento de la conversión de la proinsulina humana en insulina en el complejo de Golgi, se eliminan mediante proteólisis cuatro aminoácidos básicos y el conector restante o péptido C. Esto da lugar a las dos cadenas de péptidos (A y B) de la molécula de insulina, que contiene un enlace disulfuro al interior de la subunidad (A) y dos entre ambas subunidades (A y B). La cadena A por lo general está compuesta de 21 residuos de aminoácidos y la cadena B tiene 30; de este modo, la masa molecular es de unos 5 734 daltones. Aun cuando la secuencia de aminoácidos de la insulina ha conservado mucha homogeneidad en el transcurso de la evolución, hay variaciones importantes que explican

diferencias tanto de la potencia biológica como de la inmunogenicidad (De Meyts, 1994). En casi todas las especies hay un gen único que codifica para la insulina, y un producto proteínico único. Empero, las ratas y los ratones tienen dos genes que codifican para la insulina y sintetizan dos moléculas que difieren entre sí por dos residuos de aminoácidos en la cadena B.

La estructura cristalina revela que las dos cadenas de insulina forman una estructura muy ordenada, con varias regiones helicoidales  $\alpha$  en las cadenas tanto A como B. Las cadenas aisladas de insulina son inactivas. En solución, la insulina puede existir como un monómero, dímero o hexámero. Dos moléculas de  $Zn^{2+}$  están coordinadas en el hexámero, y esta forma de insulina quizá se almacena en los gránulos de la célula  $\beta$  pancreática. Se cree que el  $Zn^{2+}$  tiene una participación funcional en la formación de cristales, y que la cristalización facilita la conversión de proinsulina en insulina, así como el almacenamiento de la hormona. Tradicionalmente, la insulina es hexamérica en las preparaciones demasiado concentradas que se utilizan en terapéutica. Cuando la hormona se absorbe, y la concentración disminuye hasta cifras fisiológicas (nanomolares), se disocia hacia monómeros, y lo más probable es que el monómero sea la forma biológicamente activa de la insulina. Ahora se dispone de insulina monomérica para tratamiento.

Por medio de estudios de insulinas purificadas a partir de una amplia variedad de especies, y mediante modificación de la molécula, se ha obtenido mucha información acerca de la relación entre estructura y actividad de la insulina. Una docena de residuos no variables en las cadenas A y B forman una superficie que interactúa con el receptor de insulina (fig. 60-2). Esos residuos,  $Gln^{A1}$ ,  $Glu^{A4}$ ,  $Gln^{A5}$ ,  $Tyr^{A19}$ ,  $Asn^{A21}$ ,  $Val^{B12}$ ,  $Tyr^{B16}$ ,  $Gln^{B23}$ ,  $Phe^{B24}$ ,  $Phe^{B25}$  y  $Tyr^{B26}$ , se superponen con dominios que también participan en la dimerización de la insulina (De Meyts, 1994). Los residuos  $Leu^{A13}$  y  $Leu^{B17}$  quizá formen parte de una



**Figura 60-2.** Modelo de la estructura tridimensional de la insulina. El área sombreada indica la cara de unión a receptor de la molécula de insulina.

segunda superficie de unión. La insulina se une a superficies localizadas en las regiones N-terminal y C-terminal de la subunidad  $\alpha$  del receptor, incluida una región con alto contenido de cisteína en la cadena  $\alpha$  del receptor. En la mayor parte de los casos hay correlación muy estrecha entre la afinidad de una insulina por el receptor de la misma y su potencia para desencadenar efectos sobre el metabolismo de la glucosa. Las insulinas humana, bovina y porcina son equipotentes; la de cobayo sudamericano es mucho menos potente, en tanto algunas provenientes de aves son mucho más.

La insulina es miembro de una familia de péptidos relacionados denominada *factores del crecimiento insulinoides (insulinlike growth factors, IGF)*. Dos de estos factores (1 y 2) tienen masas moleculares de unos 7 500 daltones, y estructuras homólogas a la de la proinsulina. Empero, los equivalentes cortos del péptido C en la proinsulina no se eliminan a partir los IGF. En contraste con la insulina, dichos factores se producen en muchos tejidos y pueden tener una función de mayor importancia en la regulación del crecimiento que en la del metabolismo. Esos péptidos, en particular el IGF-1, son los mediadores probables del efecto de la hormona del crecimiento, originalmente llamados *somatomedinas*. La *relaxina*, hormona uterina, pudiera ser un pariente lejano en esta familia de polipéptidos, aunque netamente su receptor es diferente de los de la insulina y del factor del crecimiento insulinoides 1.

Los receptores para insulina y el IGF-1 también muestran relación estrecha (Nakae *et al.*, 2001). De este modo, la insulina puede unirse al receptor de IGF-1 con afinidad baja y *viceversa*. Las acciones de la insulina favorecedoras del crecimiento parecen estar mediadas en parte por el receptor de IGF-1, y es posible que haya discordancia entre la potencia metabólica de un análogo de la insulina y su capacidad para favorecer el crecimiento. Por ejemplo, la proinsulina sólo tiene 2% de la potencia metabólica de la insulina *in vitro*, pero tiene 50% menos potencia que la insulina como estimulante de la mitogénesis.

## Síntesis, secreción, distribución y desintegración de la insulina

**Producción de insulina.** Los fenómenos moleculares y celulares que participan en la síntesis, el almacenamiento y la secreción de insulina por la célula  $\beta$ , y la desintegración final de la hormona por sus tejidos blanco se han estudiado en gran

detalle y han servido como un modelo en el estudio de otros tipos de células en los islotes pancreáticos. El islote de Langerhans está compuesto de cuatro tipos de células, cada una de las cuales sintetiza y secreta una hormona polipeptídica distinta: insulina en la célula  $\beta$  (B), *glucagon* en la célula  $\alpha$  (A), *somatostatina* en la célula  $\delta$  (D), y polipéptido pancreático en la célula PP o F. Las células  $\beta$  conforman hasta 60 a 80% del islote y constituyen su centro. Las células  $\alpha$ ,  $\beta$  y F forman un manto discontinuo, de una a tres células de grosor, alrededor de este centro.

Las células en el islote están conectadas por uniones estrechas que permiten el paso de moléculas pequeñas y hacen posible el control coordinado de grupo de las células. Las arteriolas entran en los islotes y se ramifican hacia la masa capilar parecida a glomérulo en el centro de las células  $\beta$ . A continuación, los capilares pasan al anillo del islote y presentan coalescencia hacia vénulas recolectoras. La sangre fluye en el islote desde las células  $\beta$  hacia las  $\alpha$  y  $\delta$ . De este modo, la célula  $\beta$  es el detector primario de glucosa para el islote, y los otros tipos de células probablemente quedan expuestas a concentraciones en particular altas de insulina.

Como se mencionó, la insulina se sintetiza como un precursor de cadena única en el cual las subunidades A y B están conectadas por el péptido C. El producto de traducción inicial, proinsulina, contiene una secuencia de 24 residuos de aminoácidos principalmente hidrófobos, fijos al amino terminal N de la cadena B. Esta secuencia señal se requiere para la relación y penetración de la proinsulina naciente en la luz del retículo endoplásmico rugoso; se desdobra con rapidez, y a continuación se transporta la proinsulina en vesículas pequeñas hacia el complejo de Golgi, donde se tapona en gránulos secretores junto con la enzima o las enzimas que se encargan de su conversión en insulina.

La conversión de proinsulina en insulina empieza en el complejo de Golgi, continúa en los gránulos secretores, y es casi completa en el momento de la secreción. De este modo, se liberan hacia la circulación volúmenes equimolares de péptido C e insulina. El péptido C no posee función biológica identificada, pero constituye un índice útil de secreción de insulina para diferenciar entre los individuos que se han aplicado en forma facticia insulina, y los tumores insulinógenos. A partir de las células  $\beta$  también se liberan pequeñas cantidades de proinsulina y de proinsulina des-31,32. Esto quizá manifiesta dos fenómenos: exocitosis de gránulos en que la conversión de proinsulina en insulina no es completa, o secreción por otra vía. Puesto que la vida media de la proinsulina en la circulación es mucho más prolongada que la de la insulina, hasta 20% de la insulina inmunorreactiva en plasma es, en realidad, proinsulina e intermediarios.

Dos endopeptidasas dependientes de  $\text{Ca}^{2+}$ , que se encuentran en los gránulos de las células de los islotes y en otras células neuroendocrinas, se encargan de la conversión de proinsulina en insulina. Esas endoproteasas, PC2 y PC3, tienen dominios catalíticos relacionados con los de la subtilisina y causan desdoblamiento en las secuencias de lisina-arginina (Lys-Arg) o arginina-arginina (Arg-Arg) (Steiner *et al.*, 1996). La PC2 desdobra de modo selectivo la unión entre el péptido C y la cadena A (fig. 60-1). La PC3 desdobra de modo preferencial la unión entre el péptido C y la cadena B, pero también posee alguna acción en la unión con la cadena A. Aunque hay al menos otros dos miembros de la familia de las endoproteasas (PC1 y furina), PC2 y PC3 parecen ser las enzimas de las cuales depende el procesamiento de proinsulina hacia insulina.

**Regulación de la secreción de insulina.** La secreción de insulina es un proceso regulado de manera estrecha, diseñado para proporcionar concentraciones estables de glucosa en la sangre tanto en ayuno como en la alimentación. Esta regulación se logra por medio de la interrelación coordinada de diversos nutrimentos, hormonas gastrointestinales, hormonas pancreáticas y neurotransmisores del sistema nervioso

autónomo. La glucosa, los aminoácidos, los ácidos grasos y los cuerpos cetónicos favorecen la secreción de insulina. Los islotes de Langerhans poseen una abundante inervación por nervios tanto adrenérgicos como colinérgicos. La estimulación de receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  inhibe la secreción de insulina, en tanto los agonistas de los receptores adrenérgicos  $\beta_2$  y la estimulación del nervio vago aumentan la liberación. En general, cualquier circunstancia que activa al sistema nervioso autónomo, como hipoxia, hipoglucemia, ejercicio, hipotermia, intervención quirúrgica o quemaduras graves, suprime la secreción de insulina mediante estimulación de los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$ . Es predecible que los antagonistas de estos últimos receptores aumenten las cifras plasmáticas basales de insulina, y que los antagonistas de los receptores adrenérgicos  $\beta_2$  las disminuyan.

La glucosa es el principal estímulo para la secreción de insulina en seres humanos y es un factor permisivo esencial en los efectos de muchos otros secretagogos (Matschinsky, 1996). El azúcar es más eficaz para desencadenar secreción de insulina cuando se administra por vía oral que por vía intravenosa porque la ingestión de glucosa (o alimentos) induce la liberación de hormonas gastrointestinales y estimula la actividad vagal. Varias hormonas gastrointestinales favorecen la secreción de insulina. Las más potentes de esas son el péptido inhibitorio gastrointestinal (*gastrointestinal inhibitory peptide*, GIP) y el péptido parecido a glucagon 1 (*glucagonlike peptide 1*, GLP-1). La liberación de insulina también es estimulada por gastrina, secretina, colecistocinina, péptido intestinal vasoactivo, péptido liberador de gastrina y enteroglucagon.

La secreción de insulina es bifásica cuando es desencadenada por glucosa: la primera fase alcanza un máximo después de 1 a 2 min y es de corta duración, en tanto la segunda fase tiene inicio tardío pero duración más prolongada.

Los datos de investigaciones recientes han permitido tener una idea general de la forma en que la glucosa estimula la secreción de insulina. En forma básica, la célula  $\beta$  en reposo está hiperpolarizada, y su despolarización es el fenómeno que culmina en la secreción de insulina. La serie de fenómenos que culminan en la despolarización comienza con el incremento en la concentración de glucosa plasmática. La glucosa penetra en la célula  $\beta$  por medio de transporte facilitado, mediado por GLUT2, subtipo específico de transportador de glucosa, y como paso siguiente, por acción de la glucocinasa, dicho carbohidrato es fosforilado hasta la forma de glucosa-6-fosfato (*glucose-6-phosphate*, G-6-P). El incremento en la cantidad de sustrato oxidable (glucosa y G-6-P) incrementa la producción de trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP), y con ello aumenta la proporción entre ATP y el difosfato de adenosina (*adenosine diphosphate*, ADP) y tal situación inhibe un conducto de potasio sensible a ATP. Esa disminución en la conductancia de potasio hace que aumente  $E_m$ , con lo cual se abre un conducto de calcio sensible al voltaje.

El calcio intracelular actúa como secretagogo de insulina y también tiene la misma acción en la secreción de muchos productos vesiculares. La penetración de calcio en la célula también activa a varias fosfolipasas, con lo cual se producen eicosanoides y trifosfato de inositol (*inositol triphosphate*,  $IP_3$ ) y se movilizan las reservas intracelulares de calcio.

El conducto de potasio sensible a ATP en células secretoras de insulina es un octámero compuesto de cuatro subunidades Kir 6.2 y cuatro SUR1. Ambos tipos de subunidades contienen dominios de unión a nucleótido; Kir 6.2 al parecer media la respuesta inhibitoria a ATP; SUR1 se liga a ADP, al *diazóxido* activador de conducto, y a las sulfonilureas y meglitinida inhibitorias de conductos (y promotores de la secreción de insulina). Las mutaciones en las proteínas del conducto pueden hacer que se altere la secreción de insulina (véase Proks *et al.*, 2004).

También aumentan las concentraciones de calcio libre en reacción a la estimulación de la fosfolipasa C por acción de acetilcolina y colecistocinina y por hormonas que incrementan las concentraciones intracelulares de monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP)

cíclico. En el interior de la célula los receptores acoplados a proteína G (*G protein-coupled receptors*, GPCR) respecto a glucagon, GIP y GLP-1 se acoplan a  $G_s$  para estimular la adenililciclasa; la somatostatina y los agonistas del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  se acoplan a  $G_i$  para disminuir la producción celular de AMP cíclico.

La hexocinasa que interviene en tal proceso es una isoforma específica, la glucocinasa, cuya expresión se circunscribe más bien a las células y los tejidos que intervienen en la regulación del metabolismo de glucosa, como el hígado y las células pancreáticas. Su  $K_m$  relativamente grande (10 a 20 mM) le confiere una participación reguladora importante en las concentraciones fisiológicas de glucosa. La capacidad de los azúcares para experimentar fosforilación y más adelante glucólisis guarda relación íntima con su facultad de estimular la liberación de insulina. La participación de la glucocinasa como sensor de la glucosa se dedujo del vínculo de las mutaciones del gen de dicha enzima con una forma de diabetes del adulto de inicio juvenil (*maturity-onset diabetes of the young*, MODY2); véase más adelante en este capítulo), una forma genética rara de la enfermedad. Dichas mutaciones que menoscaban la capacidad de la glucocinasa para fosforilar la glucosa aumentan el "nivel umbral" para la liberación de insulina estimulada por glucosa.

Casi todos los nutrimentos y las hormonas que estimulan la secreción de insulina también aumentan la biosíntesis de la hormona. Aun cuando hay correlación estrecha entre los dos procesos, algunos factores influyen sobre una vía, pero no sobre la otra. Por ejemplo, la disminución de las concentraciones extracelulares de  $Ca^{2+}$  bloquea la secreción de insulina sin influir sobre la biosíntesis.

Por lo general hay una relación recíproca entre las velocidades de secreción de insulina y glucagon a partir del islote pancreático. Esta reciprocidad refleja tanto la influencia de la insulina sobre la célula  $\alpha$  como la concentración de glucosa y otros sustratos (véase más adelante en este capítulo). Además, la somatostatina, una tercera hormona de las células de los islotes, puede regular la secreción de ambas hormonas (véase más adelante en este capítulo). El glucagon estimula la liberación de somatostatina, y esta última puede suprimir la secreción de insulina, pero no constituye una influencia fisiológica importante. Dado que el aporte de sangre en el islote fluye desde el centro de células  $\beta$  hacia las células  $\alpha$  y  $\delta$ , la insulina puede actuar como una hormona paracrina que inhibe la liberación de glucagon, pero la somatostatina debe pasar por la circulación para llegar a las células  $\alpha$  y  $\beta$ . De este modo, en tanto que la insulina afecte la secreción de glucagon y polipéptido pancreático, no está clara la participación de la somatostatina de los islotes.

**Distribución y desintegración de insulina.** La insulina circula en la sangre como el monómero libre y su volumen de distribución se aproxima al volumen de líquido extracelular. En situaciones de ayuno, el páncreas secreta unos 40  $\mu$ g (1 unidad [U]) de insulina por hora hacia la vena porta, para alcanzar una concentración de la hormona en la sangre portal de 2 a 4 ng/ml (50 a 100  $\mu$ U/ml), y en la circulación periférica de 0.5 ng/ml (12  $\mu$ U/ml) o alrededor de 0.1 nM. Después de ingerir una comida, hay aumento rápido de la concentración de insulina en la sangre portal, seguida por un incremento paralelo pero más pequeño en la circulación periférica. Un objetivo de la terapéutica con insulina es imitar este modelo, pero esto es difícil lograrlo con inyecciones por vía subcutánea.

La vida media de la insulina en plasma es de unos 5 a 6 min en sujetos normales y en pacientes con diabetes no complicada. Esta cifra puede estar aumentada en diabéticos que presentan anticuerpos contra insulina. La vida media de la proinsulina es más prolongada que la de la insulina (unos

17 min), y esta proteína suele explicar alrededor de 10% de la “insulina” inmunorreactiva en el plasma. En pacientes con insulinoma, el porcentaje de proinsulina en la circulación suele hallarse aumentado y puede ser de hasta 80% de inmunorreactividad. Dado que la proinsulina sólo tiene alrededor de 2% de la potencia de la insulina, la concentración de insulina biológicamente eficaz es un poco más baja que la estimada por medio de inmunovaloración. El péptido C se secreta en cantidades equimolares con la insulina; empero, su concentración molar en el plasma es más alta debido a su depuración hepática más baja y vida media mucho más prolongada (unos 30 min). El péptido C sirve como un marcador para la secreción de insulina aguda.

La insulina se desintegra principalmente en hígado, riñones y músculo (Duckworth, 1988). Alrededor de 50% de la que llega al hígado por medio de la vena porta se destruye y nunca llega a la circulación general. Se filtra en los glomérulos renales, y se resorbe en los túbulos, lo que también la desintegra. El deterioro grave de la función renal parece afectar más la velocidad de desaparición de la insulina circulante que la hepatopatía. La desintegración de la insulina en hígado opera cerca de su capacidad máxima y no puede compensar la desintegración renal disminuida de la hormona. Los tejidos periféricos como la grasa también inactivan a la insulina, pero esto posee menor importancia desde el punto de vista cuantitativo.

La desintegración proteolítica de la insulina en hígado ocurre de manera primaria después de internalización de la hormona y su receptor y, en menor grado, en la superficie celular. La vía primaria para la internalización es la endocitosis mediada por receptor. El complejo de insulina y su receptor se internaliza hacia vesículas pequeñas denominadas *endosomas*, donde se inicia la desintegración (Duckworth, 1988). También se libera algo de insulina hacia los lisosomas para desintegración.

El grado en que la célula desintegra la insulina internalizada varía mucho con el tipo de célula. En los hepatocitos, más de 50% de la insulina internalizada se desintegra, en tanto la mayor parte se libera intacta a partir de las células endoteliales. Este fenómeno parece relacionarse con la participación de dichas células en la transcitosis de moléculas de insulina desde el espacio intravascular hacia el extravascular. La transcitosis tiene importancia en la liberación de insulina hacia sus células blanco en tejidos donde las células endoteliales forman uniones estrechas, entre ellos el músculo estriado y el tejido adiposo.

Varias enzimas han quedado comprendidas en la desintegración de la insulina. La enzima primaria desintegradora de ésta es una tiolmetaloproteínasa, que se localiza principalmente en los hepatocitos, pero también se han encontrado moléculas relacionadas desde el punto de vista inmunitario en músculo, riñones y cerebro (Duckworth, 1988). Casi toda la actividad de enzima desintegradora de insulina parece citosólica, lo cual genera la pregunta con respecto al modo en que la insulina vesicular internalizada se relaciona con la enzima desintegradora, aunque esta actividad también se ha encontrado en endosomas. También se ha descrito una segunda enzima desintegradora de insulina (Authier *et al.*, 1994). No se han establecido las participaciones relativas de tales enzimas. La enzima desintegradora de insulina también puede participar en la desintegración de otras hormonas, entre ellas glucagon.

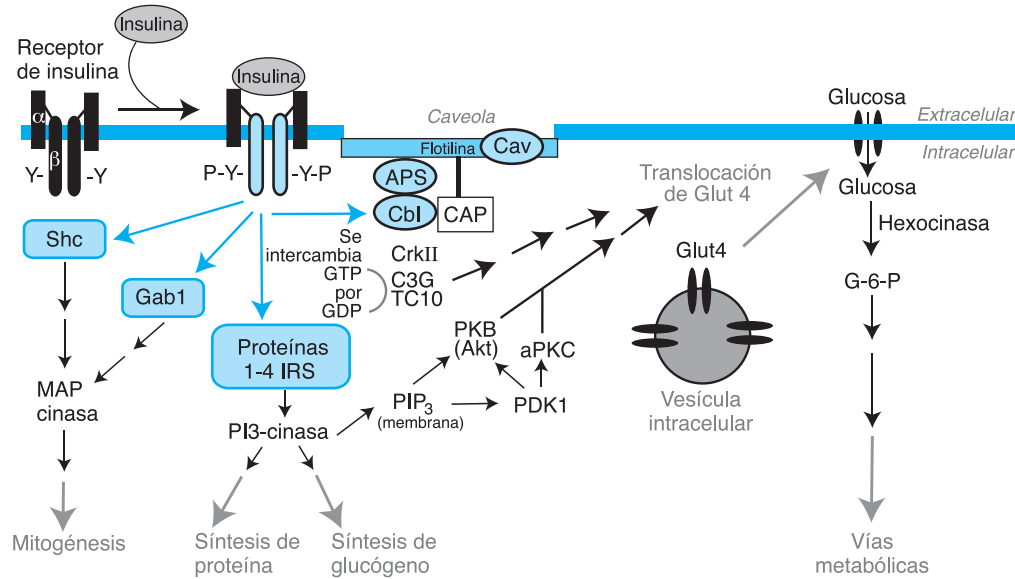
**Acciones celulares de la insulina.** La insulina desencadena una notoria gama de respuestas biológicas. Los tejidos blanco de importancia para la regulación de la homeostasia

de glucosa por la insulina son hígado, músculo y grasa, pero la insulina también ejerce potentes efectos reguladores sobre otros tipos de células. La insulina es la hormona primaria que se encarga de controlar la captación, utilización y almacenamiento de nutrimentos celulares. Sus acciones anabólicas incluyen la estimulación del uso y almacenamiento intracelulares de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos, en tanto que bloquea procesos catabólicos, como la desintegración de glucógeno, grasa y proteína. Logra esos propósitos generales por medio de estimulación del transporte de sustratos y iones hacia las células, favorecimiento de la translocación de proteínas entre compartimientos celulares, activación e inactivación de enzimas específicas, y modificación de las cantidades de proteínas al alterar la velocidad de transcripción de genes y traducción de mRNA específico (fig. 60-3).

Algunos efectos de la insulina aparecen en el transcurso de segundos o minutos, entre ellos la activación de los sistemas de transporte de glucosa y iones, la modificación covalente (esto es, fosforilación o desfosforilación) de enzimas, y algunas acciones sobre la transcripción de genes (o sea, inhibición del gen que codifica para la carboxicinas de fosfoenolpiruvato) (O'Brien y Granner, 1996). Otros efectos, como los que influyen sobre la síntesis de proteínas y la transcripción de genes, pueden requerir algunas horas. Las acciones de la insulina sobre la proliferación de células y la diferenciación de las mismas pueden tomar días. No está claro si esas diferencias cinéticas dependen del uso de diferentes vías mecánicas, o de la cinética intrínseca de los diversos procesos.

**Regulación del transporte de glucosa.** La estimulación del transporte de glucosa hacia tejidos muscular y adiposo es un componente crucial de la respuesta fisiológica a la insulina. La glucosa entra a las células por difusión facilitada mediante uno de una familia de transportadores de glucosa. Se cree que cinco de esos (GLUT1 a GLUT5) participan en la difusión facilitada independiente de  $\text{Na}^+$  de glucosa hacia las células (Shepherd y Kahn, 1999). Los transportadores de glucosa son glucoproteínas de membrana integrales, con masas moleculares de unos 50 kDa, y cada uno posee 12 dominios helicoidales  $\alpha$  que abarcan la membrana. La insulina estimula el transporte de glucosa, al menos en parte, al favorecer la translocación dependiente de energía de vesículas intracelulares que contienen los transportadores de glucosa GLUT4 y GLUT1 hacia la membrana plasmática (fig. 60-3). Este efecto es reversible; los transportadores vuelven al fondo común intracelular en el momento en que se elimina la insulina. La regulación fallida de este proceso tal vez contribuya a la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 (Shepherd y Kahn, 1999).

**Regulación del metabolismo de la glucosa.** La fosforilación de la glucosa asegura la difusión facilitada de esta última hacia las células a favor de un gradiente corriente abajo. Esta reacción enzimática, la conversión de glucosa en glucosa-6-fosfato (G-6-P) se logra por medio de una familia



**Figura 60-3. Vías del envío de señales por parte de la insulina.** La unión de la insulina con su receptor en la membrana plasmática activa una cascada de señales corriente abajo. La unión de la hormona promueve la actividad intrínseca de tirosinasa propia del dímero receptor, con lo cual hay fosforilación de la tirosina (Y-P) de las subunidades  $\beta$  del receptor y de un corto número de sustratos específicos (contornos en azul claro): las proteínas del Sustrato del Receptor de Insulina (Insulin Receptor Substrate, IRS), que son Gab-1 y SHC; en el interior de la membrana un “acervo” caveolar del receptor insulínico fosforila la caveolina (Cav), APS y Cbl. Estas proteínas con fosforilación de tirosina interactúan con cascadas de señales a través de los dominios SH2 y SH3, para mediar los efectos de la insulina, y según cada vía surgen efectos específicos de la hormona. En tejidos “efectores” como el músculo de fibra estriada y los adipocitos, un fenómeno decisivo es la translocación del transportador de glucosa Glut4 desde las vesículas intracelulares hasta la membrana plasmática; tal translocación es estimulada por las vías caveolares y no caveolares. En las segundas la activación de PI3K es crucial y participan PKB/Akt (anclada en la membrana por acción de PIP3), una forma típica de PKC o ambas formas. En la vía caveolar la flotilina, proteína caveolar, localiza el complejo de señales hasta la caveola; la vía de señales incluye series de interacciones con dominio SH2 que agregan las proteínas adaptadora CrkII, de intercambio del nucleótido guanina C3G y pequeña de unión con trifosfato de guanosina (GTP), TC10. Las vías son inactivadas por fosfatasa ser/tir. Además de las acciones mostradas, la insulina también estimula la  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -trifosfatasa de adenosina (ATPasa) de la membrana plasmática o de un mecanismo no dilucidado; como consecuencia, se incrementa la actividad de bomba y hay acumulación neta de potasio en el interior de la célula. Abreviaturas: APS, proteína adaptadora con dominios PH y SH2 (adaptor protein with PH and SH2 domains); CAP, proteína asociada a Cbl (Cbl associated protein); CrkII, regulador del virus tumoral de pollo de la cinasa II (chicken tumor virus regulator of kinase II); Glut4, transportador de glucosa 4 (glucose transporter 4); Gab-1, ligador asociado a Grb-2 (Grb-2 associated binder); MAP cinasa, proteincinasa activada por mitógeno (mitogen-activated protein kinase); PDK, cinasa dependiente de fosfoinosítido (phosphoinositide-dependent kinase); PI3-cinasa, fosfatidilinositol-3-cinasa (phosphatidylinositol-3-kinase); PIP3, trifosfato de fosfatidilinositol (phosphatidylinositol triphosphate); PKB, proteincinasa B (llamada también Akt) (protein kinase B); aPKC, isoforma atípica de la proteincinasa C (atypical isoform of protein kinase C); Y, residuo tirosínico (tyrosine residue); Y-P, residuo tirosínico fosforilado (phosphorylated tyrosine residue).

de hexocinasas. Las cuatro hexocinasas (I a IV), al igual que los transportadores de glucosa, están distribuidas de manera diferente en los tejidos, y dos están reguladas por la insulina. La hexocinasa IV, una enzima de 50 kDa, denominada más a menudo *glucocinasa*, se encuentra en relación con el GLUT2 en el hígado y las células  $\beta$  pancreáticas. Hay un gen que codifica para la glucocinasa, pero en los dos tejidos se utilizan diferentes primeros exones y promotores (Printz *et al.*, 1993). La insulina regula el gen que codifica para la glucocinasa en hígado. La hexocinasa II, una enzima de 100 kDa, se encuentra en relación con GLUT4 en los músculos estriado y cardíaco, así como en el tejido adiposo. Al igual que el GLUT4, la insulina regula a la hexocinasa II a nivel transcripcional.

La glucosa-6-fosfato (G-6-P) es un sustrato de punta ramificada que puede seguir varias vías metabólicas. En consecuencia, después de la isomerización hasta la forma de G-1-P, G-6-P puede ser almacenado en la forma de glucógeno (la insulina intensifica la actividad de la sintasa de glucógeno); G-6-P puede seguir la vía glucolítica (que culmina en la producción de ATP) o como otra posibilidad, ingresar en la vía de fosfato de pentosa (que aporta fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina [*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*, NADPH], la forma reducida de NADP para las sintasas reductoras, para las actividades de metabolismo de xenobióticos por parte de citocromo P450 [*cytochrome P450*, CYP] y para conservar el glutatión reducido). Son innumerables los efectos de la insulina en las enzimas metabó-

licas celulares y por lo común son mediadas por actividades de las proteincinasas y de las fosfatasa de fosfoproteína que se activan después de la administración de insulina. La figura 60-3 indica la serie de “señales” iniciales después de que se une la insulina a su receptor en la membrana.

**Regulación de la transcripción génica.** Una actividad importante de la insulina es regular la transcripción de genes específicos. Se sabe que más de 100 de ellos son regulados por la hormona (O'Brien y Granner, 1996), aunque se investigan aún los mecanismos de la regulación. Por ejemplo, la insulina inhibe la transcripción de la carboxicinas de fosfoenolpiruvato y contribuye así a su acción inhibitoria de la gluconeogénesis; tal efecto de la insulina puede explicar por qué el hígado produce excesivamente glucosa en el estado de insulinoresistencia característica de la diabetes mellitus de tipo 2.

**Receptor de insulina.** La insulina inicia sus efectos por medio de unión a un receptor de superficie celular. Esos receptores se encuentran en casi todas las células de mamíferos, incluso no sólo los objetivos clásicos para la acción de la insulina (hígado, músculo y grasa), sino también objetivos no clásicos como las células sanguíneas circulantes, las cerebrales y las gonadales. El número de receptores varía desde apenas 40 por célula en los eritrocitos hasta, 300 000 por célula en los adipocitos y hepatocitos.

El receptor de insulina es una glucoproteína transmembranal grande compuesta de dos subunidades  $\alpha$  de 135 kDa (719 ó 731 aminoácidos, dependiendo de si ha ocurrido una inserción de 12 aminoácidos por medio de empalme alternativo de RNA) y dos subunidades  $\beta$  de 95 kDa (620 aminoácidos); las subunidades están unidas por medio de enlaces disulfuro hasta formar un heterotetrámero  $\beta$ - $\alpha$ - $\alpha$ - $\beta$  (fig. 60-3) (Virkamäki *et al.*, 1999). Ambas subunidades se derivan de una molécula precursora de cadena única que contiene la secuencia completa de las subunidades  $\alpha$  y  $\beta$ , separadas por un sitio de procesamiento que consta de cuatro residuos de aminoácidos básicos. Las subunidades  $\alpha$  son del todo extracelulares y contienen el dominio de unión a insulina (véase antes en este capítulo), en tanto las subunidades  $\beta$  son proteínas transmembranales que poseen actividad de cinasa de proteína tirosina. Después que se une la insulina, los receptores se agregan y se internalizan con rapidez. Dado que los anticuerpos bivalentes (pero no monovalentes) contra la insulina muestran enlace cruzado con receptores adyacentes e imitan los efectos rápidos de la insulina, se ha sugerido que la agregación del receptor es esencial para la transducción de señal. Después de la internalización, el receptor se puede desintegrar o reciclar de regreso a la superficie celular.

**Fosforilación de tirosina y cascada de acción insulínica.** Los receptores de insulina y de IGF-1 pertenecen a la familia del receptor de tirosincinasas, que tiene puntos comunes con muchos receptores del factor de crecimiento.

Los receptores activados experimentan autofosforilación lo cual, al parecer, activa su actividad de tirosincinasa respecto a otros sustratos, principalmente los cuatro sustratos del receptor de insulina IRS-1 a 4 y Shc (White, 2002). Las proteínas IRS fosforiladas de tirosina dirigen el reclutamiento de cascadas de señales a través de la interacción de los dominios de SH2 con fosfotirosinas, reclutando así proteínas como SHP2, Grb2 y SOS. Con ello se activan las cinasas de proteína activada por mitógenos (*mitogen-activated protein*, MAP) y la cinasa de  $PI_3$ , que transducen muchos de los efectos celulares de la insulina.

El envío de señales por parte de la insulina se complica porque el receptor de IGF-1 se asemeja al que corresponde a la insulina y utiliza rutas de envío de señales semejantes; además, los dos receptores se unen a un ligando mutuo, aunque con menor afinidad. Por añadidura, los heterodímeros de IGF-1 y del receptor de insulina se combinan para formar heterotetrámeros híbridos.

La transducción de señal parece requerir la actividad de tirosincinasa del receptor de insulina. La mutación del receptor de insulina con modificación del sitio de unión a ATP, o reemplazo de los residuos de tirosina en sitios importantes de autofosforilación origina un decremento tanto de la actividad de la cinasa estimulada por insulina, como de la respuesta celular a esta última. Un receptor de insulina, incapaz de autofosforilación, es inerte desde el punto de vista biológico. Un polimorfismo (G972R) en IRS-1 del ser humano se vincula con la resistencia a la insulina y mayor peligro de que surja DM tipo 2; tal IRS-1 polimórfico al parecer actúa como inhibidor de la tirosincinasa de receptor insulínico (McGettrick *et al.*, 2005). En células intactas, dicho receptor insulínico también es fosforilado en sus residuos serina y treonina, tal vez por las proteincinasas C (*protein kinase C*, PKC) y A (PKA). La fosforilación comentada inhibe la actividad de tirosincinasa del receptor insulínico.

## Diabetes mellitus y los efectos fisiológicos de la insulina

La diabetes mellitus (DM) está compuesta de un grupo de síndromes que se caracterizan por hiperglucemia; alteración del metabolismo de lípidos, carbohidratos y proteínas, y un mayor peligro de complicaciones por vasculopatía. Casi todos los enfermos se clasifican sobre bases clínicas, en los tipos 1 y 2 de diabetes mellitus (Expert Committee on the Diagnosis and Treatment of Diabetes Mellitus, 2003). La diabetes mellitus o intolerancia a carbohidratos también se vincula con otros cuadros o síndromes (cuadro 60-1). Varias organizaciones médicas han planteado criterios para el diagnóstico de la diabetes. Los criterios de the American Diabetes Association (ADA) incluye síntomas de diabetes (como poliuria, polidipsia y pérdida ponderal no explicada) y una concentración de glucosa en plasma obtenido no sistemáticamente, que exceda de 200 mg/100 ml (11.1 mM), una concentración de glucosa plasmática con sujeto en ayunas que rebasa los 126 mg/100 ml (7 mM) o una concentración de glucosa plasmática superior a 200 mg/100 ml (11 mM) 2 h después de ingerida una carga de glucosa (Expert Committee on the Diagnosis and Treatment of Diabetes Mellitus, 2003).

La incidencia de cada tipo de diabetes varía mucho en todo el mundo. En Estados Unidos, alrededor de 5 a 10% de los diabéticos son insulino dependientes tipo 1, con una incidencia de 18 por 100 000 habitantes por año. Esto es similar a la incidencia que se encuentra en el Reino Unido. La incidencia de diabetes tipo 1 en Europa varía con la latitud. Las tasas más altas ocurren en el norte de Europa (en Finlandia es de 43 por 100 000) y las más bajas en el sur (en Francia e Italia es de ocho por 100 000). La excepción a esta regla es la pequeña isla de Cerdeña, cerca de Italia, donde la incidencia es de 30 por 100 000. Sin embargo, la incidencia relativamente baja de diabetes tipo 1 en el sur de Europa es mucho más alta que la que se observa en Japón, donde es sólo de casi uno por 100 000 habitantes.

La mayoría de los diabéticos tiene diabetes tipo 2. En Estados Unidos, un 90% de los diabéticos presenta diabetes tipo 2. La incidencia de

**Cuadro 60-1****Formas de la diabetes mellitus****General: no se han definido con exactitud factores genéticos y de otra índole****Diabetes mellitus de tipo 1** (llamada anteriormente diabetes insulino dependiente)

Diabetes mellitus autoinmunitaria tipo 1 (tipo 1A)

Diabetes mellitus tipo 1 no autoinmunitaria o idiopática (tipo 1B)

**Diabetes mellitus tipo 2** (llamada anteriormente diabetes mellitus insulino independiente)**Específicas: con mutaciones genéticas definidas**

Diabetes del adulto, de inicio juvenil (MODY)

MODY 1, por mutaciones del gen del factor nuclear de hepatocitos 4 $\alpha$  (*HNF4A*)MODY 2, por mutaciones en gen de glucocinasa (*GCK*)MODY 3, mutaciones en el gen del factor nuclear de hepatocitos 1 $\alpha$  (*TCF1*)MODY 4, mutaciones del gen del factor del promotor insulínico 1 (*IPF1*)MODY 5, mutaciones del gen del factor nuclear de hepatocitos 1 $\beta$  (*HNF1 $\beta$* )MODY 6, por mutación del gen de diferenciación neurógena 1 (*NEUROD1*)

MODY X, por mutaciones en genes no identificados

Diabetes y sordera heredados de la madre (MIDD)

Mutaciones en el gen de tRNA de leucina mitocondrial

Mutaciones en el gen de insulina

Mutaciones en el gen del receptor de insulina

**Diabetes que surge después de alguna pancreatopatía**

Pancreatitis crónica

Operaciones

Diabetes tropical (pancreatitis crónica vinculada con factores nutricionales, tóxicos, o de ambas especies)

**Diabetes que es consecuencia de otras endocrinopatías**

Enfermedad de Cushing

Administración de glucocorticoides

Acromegalia

**Diabetes secundaria a supresión inmunitaria****Diabetes que acompaña a síndromes genéticos como el de Prader-Willi****Diabetes que surge por farmacoterapia (véase cuadro 60-5)**

HNF4A, factor nuclear de hepatocitos 4 $\alpha$  (*hepatic nuclear factor 4 $\alpha$* ); GCK, glucocinasa (*glucokinase*); IPF1, factor del promotor insulínico 1 (*insulin promoter factor 1*); HNF1 $\beta$ , factor nuclear de hepatocitos 1 $\beta$  (*hepatic nuclear factor 1 $\beta$* ); NEUROD1, diferenciación neurógena 1 (*neurogenic differentiation 1*); MIDD, diabetes y sordera heredados de la madre (*maternally inherited diabetes and deafness*).

esta última aumenta con la edad, con una tasa media de alrededor de 440 por 100 000 por año hacia el sexto decenio en varones estadounidenses. La etnicidad dentro de un país también puede influir sobre la incidencia de diabetes tipo 2; la tasa media en varones afroestadounidenses es de

540 por 100 000, y la que se observa en indios Pima es de casi 5 000 por 100 000. Al contrario de la incidencia de diabetes tipo 1, la de la diabetes tipo 2 es más baja en el norte de Europa (100 a 250 por 100 000) que en el sur (800 por 100 000). Se cuenta con datos de prevalencia respecto a DM tipo 2, pero tales cifras casi es seguro que sean menores de las reales, porque no se efectúa el diagnóstico en 33% de todos los enfermos.

En el mundo hoy día hay más de 125 millones de diabéticos y para 2010 se calcula que dicha cifra se acercará a 220 millones (Amos *et al.*, 1997). La frecuencia de los tipos 1 y 2 de diabetes va en aumento y se desconoce la razón por la que se ha incrementado la frecuencia de la diabetes tipo 1. Las bases genéticas de DM tipo 2 no pueden cambiar en un lapso tan breve; por tal razón, deben explicar tal aumento impresionante otros factores contribuyentes como serían la población cada vez más vieja, obesidad, modo de vida sedentario y bajo peso natal. Además, DM tipo 2 se diagnostica con frecuencia extraordinaria en preadolescentes y adolescentes. Incluso 45% de los niños y adolescentes recién diagnosticados tienen el tipo 2 de la enfermedad.

En algunos países tropicales la causa más frecuente de diabetes es la pancreatitis crónica relacionada con factores nutricionales o tóxicos (una forma de diabetes secundaria). Asimismo, en muy raras circunstancias la diabetes sobreviene por mutaciones de punto en el gen que codifica para la insulina (Chan *et al.*, 1987). Las sustituciones de aminoácidos por ese tipo de mutaciones pueden producir insulinas con potencia más baja, o alterar el procesamiento de la proinsulina hacia insulina (véase antes en este capítulo). Otras mutaciones de gen único causan los varios tipos de MODY (Hattersley, 1998), así como diabetes y sordera heredadas desde la madre (van den Ouweland *et al.*, 1992) (cuadro 60-1).

La DM tipos 1 y 2 tiene componentes genéticos y ambientales. Un antecedente familiar es predictivo de la enfermedad. Estudios de gemelos idénticos muestran concordancia de 70 a 80% para la aparición de diabetes tipo 2. Además, hay prevalencia alta (más de 70%) de este último tipo de diabetes en la descendencia de personas con la enfermedad, así como en hermanos de los afectados. Los sujetos que pesan 20% más del peso corporal ideal también poseen mayor riesgo de diabetes tipo 2. En realidad, 80 a 90% de los individuos con esta última en Estados Unidos son obesos. Algunos grupos étnicos tienen incidencia más alta de diabetes tipo 2 (indios estadounidenses, afroestadounidenses, hispanos, personas provenientes de las Islas Polinesias). Además, la identificación previa de alteraciones de la tolerancia a la glucosa, diabetes gestacional, hipertensión, o hiperlipemia importante se relacionan con incremento del riesgo de la variante 2. Esos datos sugieren que hay una fuerte base genética para dicho tipo de diabetes, pero se desconoce el o los mecanismos genéticos. Se requieren tanto un defecto de las células  $\beta$  pancreáticas, como una reducción de la sensibilidad de los tejidos a la insulina antes que la diabetes tipo 2 fenotípica se manifieste. Empero, se trata de una enfermedad en extremo heterogénea y tal vez participen diversos genes. Además, los factores ambientales podrían intervenir. De este modo, la diabetes tipo 2 se considera una enfermedad multifactorial. Cualquier combinación de factores genéticos y del entorno que exceda un umbral puede resultar en diabetes tipo 2. Se ha establecido su base genética en un pequeño subgrupo de pacientes. MODY2 es un trastorno raro que se hereda por medio de un rasgo dominante autosómico y es causado por mutaciones del gen de glucocinasa. Dada la menor actividad de la enzima en cuestión, los pacientes tienen un mayor "nivel umbral" glucémico para la liberación de insulina, lo cual origina hiperglucemia leve y persistente; la forma mencionada y otras formas genéticas raras de MODY son totalmente diferentes del tipo 2 usual de DM (cuadro 60-1).

Con la diabetes tipo 1, la tasa de concordancia para gemelos idénticos es de sólo 25 a 50%; esto sugiere que las influencias tanto ambientales como genéticas poseen importancia en la enfermedad. Aun así, los factores genéticos ante diabetes tipo 1 se encuentran bien caracterizados y se relacionan con los genes que controlan la respuesta inmunitaria. Hay pruebas considerables de que la diabetes tipo 1 puede depender de una enfermedad autoinmunitaria de las células  $\beta$  pancreáticas. Hasta en



80% de los individuos con diabetes tipo 1 se detectan anticuerpos contra componentes de las células de los islotes, en etapas tempranas durante el inicio, o antes que empiece la enfermedad clínica. Los anticuerpos se dirigen contra antígenos tanto citoplásmicos como unidos a membrana e incluyen anticuerpos contra células de los islotes, y anticuerpos dirigidos contra insulina (*insulin against antibodies*, IAA), descarboxilasa de ácido glutámico 65 y 67 ([*glutamic acid decarboxylase-65*, GAD-65] y GAD-67), proteína de choque por calor 65 (*heat-shock protein 65*, HSP-65), albúmina de suero bovino y proteína parecida a la fosfatasa de tirosina (IA-2 o IA-2B).

Aun cuando esos anticuerpos se correlacionan con la expresión clínica de diabetes tipo 1, hay controversias con respecto a si la presencia de autoanticuerpos predice o no la aparición de diabetes clínica. Casi todos los estudios prospectivos diseñados para conocer si la diabetes tipo 1 puede predecirse con base en anticuerpos, se han llevado a cabo en familiares de primer grado saludables de diabéticos. En esos estudios se ha determinado que la presencia de autoanticuerpos contra la insulina (IAA) sólo confiere un pequeño riesgo para la aparición de diabetes tipo 1. Por otro lado, la existencia de títulos altos de anticuerpos contra células de los islotes (*islet-cell antibodies*, ICA) y anticuerpos contra descarboxilasa de ácido glutámico (GAD), o contra células de los islotes combinados con IAA, confiere un riesgo muy alto de aparición de diabetes tipo 1 en familiares de primer grado (Verge *et al.*, 1996).

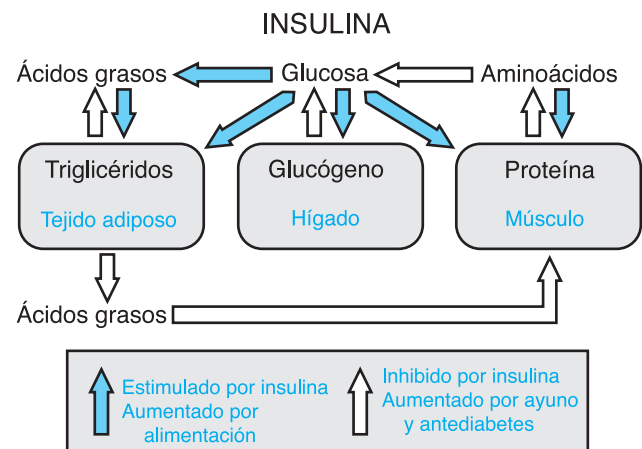
Dado que la mayor parte de los estudios dirigidos a predecir la aparición de diabetes tipo 1 se ha llevado a cabo en familiares de primer grado de diabéticos, se desconoce si la aparición de células de los islotes en individuos de la población general confiere un riesgo similar para la aparición de diabetes clínica. La mayor parte de los datos disponibles indica que la presencia de células de los islotes en individuos de la población general se relaciona con riesgo más bajo de aparición de diabetes tipo 1. Con todo, como en familiares de primer grado de pacientes con diabetes tipo 1, puede ser que la presencia de más de una forma de autoanticuerpos en individuos de la población general sea un factor predictivo más potente de la aparición de diabetes clínica. Las personas con diabetes tipo 1 también tienden a presentar anticuerpos dirigidos contra otros tejidos endocrinos, entre ellos las suprarrenales, paratiroides y tiroides, y muestran una incidencia más alta de otras enfermedades autoinmunitarias.

La diabetes tipo 1 se vincula con alelos específicos del antígeno leucocitario humano (*human leukocyte antigen*, HLA), en particular en los loci B y DR (Florez *et al.*, 2003). En promedio, 90% de sujetos con el tipo 1 de la enfermedad poseen los antígenos HLA-DR3 o -DR4, en comparación con 40% únicamente, de lo observado en la población general. Están expuestos a riesgo particular los heterocigotos “compuestos”. En contraste, el haplotipo HLA-DR2 parece mostrar relación negativa con la aparición de la enfermedad. Un polimorfismo de la cadena HLA-DQβ en la posición 57 se correlaciona de manera aún más estrecha con sensibilidad a diabetes (Todd *et al.*, 1987). La diabetes tipo 1 muestra vínculo con alelos que codifican para alanina, valina o serina en la posición 57 en la cadena HLA-DQβ, en tanto el ácido aspártico en esta posición se correlaciona de modo negativo con la enfermedad en caucásicos. Esos datos indican que hay mecanismos inmunitarios tanto humorales como mediados por células en la causa de la diabetes tipo 1.

Aún se desconoce el desencadenante de la respuesta inmunitaria. Es difícil identificar agentes desencadenantes, puesto que la destrucción autoinmunitaria de las células β pancreáticas puede ocurrir durante un periodo de muchos meses a varios años antes del inicio de enfermedad manifiesta. En alrededor de 10% de los nuevos pacientes con DM tipo 1 no hay pruebas de insulinitis autoinmunitaria (Imagawa *et al.*, 2000). La American Diabetes Association (ADA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) subdividen esta enfermedad en subtipos autoinmunitario (1A) e idiopático (1B). Cualquiera que sean las causas, el resultado final en la diabetes tipo 1 es una pérdida extensa y selectiva de las células β pancreáticas, y un estado de deficiencia absoluta de insulina.

En la diabetes tipo 2, la situación no es tan clara. Casi todos los estudios indican que en pacientes con dicho tipo de diabetes hay reducción de la masa de células β. La obesidad, duración de la diabetes e hiperglucemia prevaleciente en potencia pueden desorientar la interpretación de los datos, pero en estudios en los cuales se ha ejercido control para esas variables, hay informes de reducción de alrededor de 50% del volumen de células β en pacientes con diabetes tipo 2 en comparación con testigos no diabéticos. Debido a la naturaleza heterogénea de la diabetes tipo 2, se ha informado que las concentraciones plasmáticas de insulina durante 24 h en pacientes varían de bajas, pasando por normales, a incluso elevadas en comparación con las cifras en testigos. Como aspecto destacable, los radioinmunoensayos corrientes de insulina detectan la proinsulina y “procesan” las formas intermediarias. Los datos de estudios que han utilizado cuantificaciones específicas de insulina y proinsulina (Temple *et al.*, 1989) han indicado que los valores de insulina “verdaderos” en sujetos “hiperinsulinémicos” con DM tipo 2 no son netamente mayores ni menores que las cifras en sujetos testigo. Por tal motivo, las mayores cantidades de proinsulina han entorpecido la apreciación de los niveles subnormales de la hormona en sujetos con diabetes tipo 2. Además, incluso las cifras aparentemente “normales” de insulina plasmática en el paciente hiperglucémico con diabetes mellitus tipo 2 muestran disminución considerable en relación con los niveles de insulina que cabría observar en una persona no diabética que en forma similar es hiperglucémica.

En personas saludables, la contribución de la proinsulina a las cifras basales de insulina inmunorreactiva es baja. Los intermediarios de proinsulina constituyen alrededor de 10% de la insulina inmunorreactiva total en la vena porta. Comoquiera que sea, debido a su vida media prolongada (casi 44 min) y depuración metabólica 10 veces más baja, la proinsulina y los intermediarios constituyen alrededor de 20% de la in-



**Figura 60-4. Generalidades del efecto de la insulina.** La insulina estimula el almacenamiento de la glucosa en el hígado como glucógeno, y en el tejido adiposo como triglicéridos, así como el almacenamiento de aminoácidos en los músculos como proteína; también favorece la utilización de glucosa en el músculo para la obtención de energía. Esas vías, que también aumentan mediante alimentación, están indicadas por las flechas de color azul. La insulina bloquea el desdoblamiento de triglicéridos, glucógeno y proteína, y la conversión de aminoácidos en glucosa (gluconeogénesis), según lo indican las flechas blancas. Esas vías están aumentadas durante el ayuno y en estados de diabetes. La conversión de aminoácidos en glucosa, y de esta última en ácidos grasos ocurre de manera primaria en el hígado.

**Cuadro 60-2****Efectos hipoglucemiantes de la insulina**

HÍGADO	MÚSCULO	TEJIDO ADIPOSO
Inhíbe la producción hepática de glucosa (disminuye la gluconeogénesis y la glucogenólisis)	Estimula la captación de glucosa	Estimula la captación de glucosa (la cantidad es pequeña en comparación con el músculo)
Estimula la captación hepática de glucosa	Bloquea el flujo de precursores gluconeogénicos hacia el hígado ( <i>p. ej.</i> , alanina, lactato y piruvato)	Inhíbe el flujo de precursor gluconeogénico hacia el hígado (glicerol), y reduce el sustrato de energía para la gluconeogénesis hepática (ácidos grasos no esterificados)

ulina inmunorreactiva circulante. Esta cantidad es trivial desde el punto de vista fisiológico, puesto que la proinsulina sólo posee alrededor de 5% del efecto metabólico de la insulina (Davis *et al.*, 1991). No obstante, las moléculas parecidas a proinsulina plasmáticas están aumentadas en presencia de DM tipo 2 hacia alrededor de 20% o más de la insulina inmunorreactiva total. Además, las cifras de proinsulina aumentan en respuesta a cualquier estimulación de las células  $\beta$ .

La diabetes tipo 2 también se relaciona con varios defectos de la secreción de insulina. En el momento del diagnóstico, la mayoría de las personas con diabetes tipo 2 presenta un defecto profundo de la primera fase de la secreción de insulina en respuesta a una exposición a glucosa por vía intravenosa. Las reacciones a otros secretagogos (*p. ej.*, isoprote-renol o arginina) están preservadas, aunque hay menos potenciación por la glucosa. Algunas de esas anomalías de la célula  $\beta$  en la diabetes tipo 2 dependen en parte de desensibilización por hiperglucemia crónica. La relación entre glucemia e insulinemia en ayuno en sujetos con diabetes tipo 2 es compleja. Los pacientes que tienen glucemia en ayuno de 6 a 10 mM (108 a 180 mg/100 ml) presentan valores de insulina en ayuno y estimulados iguales a los de testigos euglucémicos. Los individuos con hiperglucemia más grave muestran hipoinsulinemia manifiesta.

Casi todas las formas de diabetes mellitus se deben a decremento de la concentración de insulina en la circulación (deficiencia de insulina) y una disminución de la respuesta de los tejidos periféricos a esta sustancia (resistencia a la insulina). Esas anomalías conducen a alteraciones del metabolismo de carbohidratos, lípidos, cetonas y aminoácidos; la característica central del síndrome es la hiperglucemia (*fig. 60-4*).

La insulina disminuye la glucemia al inhibir la producción de glucosa en el hígado y al estimular la captación de glucosa y el metabolismo de la misma por músculo y tejido adiposo (*cuadro 60-2*). Esos dos importantes efectos ocurren a distintas concentraciones de insulina. La producción de glucosa queda inhibida hasta 50% del máximo por una concentración de insulina de aproximadamente 20  $\mu$ U/ml, en tanto la utilización de glucosa queda estimulada a casi 50% del máximo a casi 50  $\mu$ U/mililitro.

En ambos tipos de diabetes, el glucagon (cuyas cifras están altas en personas no tratadas) se opone al efecto de la insulina sobre el hígado al estimular la glucogenólisis y la gluconeogénesis, pero posee relativamente poco efecto sobre la utilización periférica de glucosa. De este modo, en diabé-

ticos con deficiencia de insulina o resistencia a esta última e hiperglucagonemia, hay un aumento de la producción de glucosa en hígado, disminución de la captación periférica de glucosa, y decremento de la conversión de glucosa en glucógeno en el hígado (DeFronzo *et al.*, 1992).

Las alteraciones de la secreción de insulina y glucagon también originan profundas acciones sobre el metabolismo de lípidos, cetonas y proteínas. A concentraciones por debajo de las necesarias para estimular la captación de glucosa, la insulina inhibe a la lipasa sensible a hormona en el tejido adiposo y, así, bloquea la hidrólisis de triglicéridos almacenados. Esto contrarresta el efecto lipolítico de catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento y reduce las concentraciones del glicerol (un sustrato para la gluconeogénesis) y ácidos grasos libres (un sustrato para la producción de cuerpos cetónicos y un factor necesario en la gluconeogénesis). Esos efectos de la insulina son deficientes en diabéticos, lo que da pie a incremento de la gluconeogénesis y cetogénesis.

El hígado produce cuerpos cetónicos mediante oxidación de ácidos grasos libres hacia acetil-coenzima A (CoA), que a continuación se convierte en acetoacetato y hidroxibutirato  $\beta$ . El paso inicial de la oxidación de ácidos grasos es el transporte del ácido graso hacia la mitocondria. Esto comprende la interconversión de la CoA y los ésteres de carnitina de ácidos grasos por la transferasa de acilcarnitina, cuya actividad queda bloqueada por la malonil-CoA intramitocondrial, uno de los productos de la síntesis de ácidos grasos. Bajo situaciones normales la insulina inhibe la lipólisis, estimula la síntesis de ácidos grasos (con lo que aumenta la concentración de malonil-CoA) y disminuye la concentración hepática de carnitina; todos esos factores aminoran la producción de cuerpos cetónicos. Por el contrario, el glucagon estimula la generación de estos últimos al incrementar la oxidación de ácidos grasos y disminuir las cifras de malonil-CoA. En diabéticos, particularmente en aquellos con diabetes tipo 1, las consecuencias de la deficiencia de insulina y del exceso de glucagon proporcionan un medio hormonal que favorece la cetogénesis y, en ausencia de tratamiento apropiado, puede originar cetonemia y acidosis.

Asimismo, la insulina aumenta la transcripción de lipasa de lipoproteína en el endotelio capilar. Esta enzima hidroliza

los triglicéridos presentes en lipoproteínas de muy baja densidad (*very low density lipoproteins*, VLDL) y quilomicrones, lo que produce liberación de partículas de lipoproteína de densidad intermedia (*intermediate-density lipoproteins*, IDL) (véase cap. 35). Las partículas de IDL se convierten en el hígado en lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoproteins*, LDL) con contenido más alto de colesterol. De este modo, en diabéticos no tratados o con terapéutica subóptima, a menudo sobrevienen hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Además, la deficiencia de insulina puede relacionarse con aumento de la producción de lipoproteínas de muy baja densidad.

La importante participación de la insulina en el metabolismo de proteínas por lo general sólo queda de manifiesto en clínica en diabéticos con control persistentemente inadecuado de la enfermedad. La insulina estimula la captación de aminoácidos y la síntesis de proteína y bloquea la desintegración de esta última en músculos y otros tejidos; de esta manera, causa decremento de las cifras circulantes de casi todos los aminoácidos. La glutamina y la alanina son importantes precursores aminoácidos para la gluconeogénesis. La insulina disminuye las concentraciones de alanina durante estados de hiperinsulinemia con euglucemia. La velocidad de aparición de alanina se conserva en parte por la velocidad aumentada de transaminación de piruvato hacia alanina. Sin embargo, la utilización de alanina excede mucho la producción (debido a incremento de la captación y extracción fraccionaria hepática del aminoácido), y esto genera un decremento de las concentraciones periféricas de alanina. En un diabético hiperglucémico mal controlado hay aumento de la conversión de alanina en glucosa, lo cual contribuye a la velocidad aumentada de gluconeogénesis. La conversión de cantidades más grandes de aminoácidos en glucosa también da por resultado incremento de la producción y excreción de urea y amoníaco. Además, hay aumento de las cifras circulantes de los aminoácidos de cadena ramificada como resultado de incremento de la proteólisis, disminución de la síntesis de proteína y aumento de la liberación de aminoácidos de cadena ramificada a partir del hígado.

Una característica casi patognomónica de la diabetes es el engrosamiento de la membrana basal capilar y otros cambios que sobrevienen en el transcurso de la enfermedad. El efecto acumulativo es el estrechamiento progresivo de la luz de los vasos, lo que causa riesgo inadecuado de regiones críticas de ciertos órganos. La matriz está expandida en muchas paredes vasculares, en la membrana basal de la retina, y en las células mesangiales de los glomérulos (McMillan, 1997). La proliferación celular en muchos vasos de gran calibre contribuye más al estrechamiento de la luz. Esos cambios anatomopatológicos contribuyen a algunas de las principales complicaciones de la diabetes, entre ellas aterosclerosis prematura, glomeruloesclerosis intercapilar, retinopatía, neuropatía, así como ulceración y gangrena de las extremidades.

Se ha emitido la hipótesis de que el factor del cual depende la aparición de casi todas las complicaciones de la diabetes es la exposición prolongada de los tejidos a concentraciones

altas de glucosa. La hiperglucemia prolongada origina la formación de productos terminales de glucación avanzados (Beisswenger *et al.*, 1995). Se cree que estas macromoléculas inducen muchas de las anormalidades vasculares que suscitan las complicaciones de la diabetes (Brownlee, 1995). Los resultados del Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) han respondido en definitiva esta pregunta: casi todas las complicaciones de la diabetes surgen por exposición prolongada de los tejidos a concentraciones altas de glucosa.

El DCCT (DCCT Research Group, 1993) fue un estudio clínico multicéntrico, con asignación aleatoria, diseñado para comparar la terapéutica intensiva de la diabetes con el tratamiento ordinario, en lo que se refiere a sus acciones sobre la aparición de las complicaciones vasculares y neurológicas tempranas de la diabetes tipo 1, y la progresión de las mismas. El régimen de terapéutica intensiva se diseñó para alcanzar glucemia tan cercana al límite normal como fue posible, con tres o más inyecciones diarias de insulina, o con una bomba externa de insulina. El tratamiento común constó de una o dos inyecciones de insulina al día. Se estudiaron dos grupos de pacientes para responder preguntas separadas pero relacionadas; la primera fue si la terapéutica intensiva podría prevenir o no la aparición de complicaciones de la diabetes, como retinopatía, nefropatía y neuropatía (prevención primaria). El segundo fue si el tratamiento intensivo podría hacer lenta o no la progresión de complicaciones existentes de la diabetes (intervención secundaria).

En el grupo bajo prevención primaria, la terapéutica intensiva redujo el riesgo medio para la aparición de retinopatía a 76% en comparación con el tratamiento ordinario. En el grupo que recibió intervención secundaria, la terapéutica intensiva tornó lenta la progresión de la retinopatía a 54%. Dicha terapéutica aminoró el riesgo de nefropatía hacia 34% en el grupo bajo prevención primaria, y a 43% en el que recibió intervención secundaria. De modo similar, la neuropatía se redujo a casi 60% en los grupos tanto bajo prevención primaria como con intervención secundaria. La terapéutica intensiva disminuyó la aparición de hipercolesterolemia a 34% en los grupos combinados. Debido a que los enfermos eran relativamente jóvenes, se predijo que sería poco probable detectar diferencias (relacionadas con el tratamiento) de las tasas de fenómenos macrovasculares. Empero, la terapéutica intensiva disminuyó el riesgo de enfermedad macrovascular hacia 41% en los grupos combinados. Estos resultados establecieron de manera inequívoca que la mejoría del control cotidiano de la glucemia en pacientes con diabetes tipo 1 puede reducir de modo notorio la aparición de complicaciones de la diabetes, así como hacerla lenta. Un estudio de vigilancia mostró que la disminución del riesgo de retinopatía y nefropatía progresivas persiste al menos cuatro años, aun cuando no se haya mantenido bien el control de la glucemia (DCCT Research Group, 2000).

Una complicación grave del tratamiento intensivo fue un incremento de la incidencia de hipoglucemia grave. Los pacientes que recibieron terapéutica intensiva tuvieron incidencia tres veces mayor de hipoglucemia grave (glucosa sanguínea por debajo de 50 mg/100 ml o 2.8 mM, y que requirieron asistencia de reanimación externa), así como de coma hipoglucémico, que los sujetos que recibieron terapéutica corriente. Por ende, los lineamientos actuales para el tratamiento emitidos por la American Diabetes Association incluyen una contraindicación para instituir control metabólico estrecho de menos de dos años, y precaución extrema en niños de dos a siete años de edad, puesto que la hipoglucemia puede alterar el desarrollo cerebral. Los pacientes de mayor edad con aterosclerosis importante también pueden ser vulnerables a lesión permanente por hipoglucemia.

El Diabetes Control and Complications Trial se llevó a cabo en pacientes con diabetes tipo 1 relativamente jóvenes. Se ha emitido la pregunta de si la terapéutica intensiva proporcionaría o no beneficios similares a la persona de edad media o anciana característica con dia-

betes tipo 2. De hecho, se ha observado que los resultados del DCCT se aplican a pacientes con DM tipo 2 (UK Prospective Diabetes Study, 1998a,b). Las anomalías oculares, renales y de nervios parecen similares en la diabetes tipo 1 y en la diabetes tipo 2, y es probable que se apliquen los mismos mecanismos fundamentales de enfermedad, u otros similares. Empero, debido a una prevalencia más alta de enfermedad macrovascular, los individuos de mayor edad con diabetes tipo 2 pueden ser más vulnerables a las consecuencias graves de la hipoglucemia. De este modo, como sucede en todo diabético, el tratamiento de sujetos con diabetes tipo 2 debe individualizarse. Aun así, los resultados del Diabetes Control and Complications Trial y UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) sugieren que en muchos pacientes con dicho tipo de diabetes, por lo demás saludables, debe intentarse el control metabólico estrecho.

Los efectos tóxicos de la hiperglucemia pueden depender de acumulación de productos glucosilados de manera no enzimática, y de alcoholes derivados de azúcar osmóticamente activos como el sorbitol en los tejidos; también es posible que participen las acciones de la glucosa sobre el metabolismo celular (Brownlee, 1995). La reacción covalente de la glucosa con hemoglobina proporciona un método conveniente para determinar un índice integrado del estado de glucemia. La hemoglobina sufre glucosilación en su residuo de valina amino terminal hasta formar el aducto de glucosilvalina de hemoglobina, denominado *hemoglobina A<sub>1c</sub>*, (Brownlee, 1995). La vida media de la hemoglobina modificada es igual a la del eritrocito (unos 120 días). Dado que la cantidad de proteína glucosilada que se forma es proporcional a la concentración de glucosa en el momento de la exposición de la proteína a la glucosa, la concentración de hemoglobina *A<sub>1c</sub>*, en la circulación refleja la gravedad del estado de glucemia durante un periodo prolongado (cuatro a 12 semanas) antes del muestreo. De este modo, un aumento de la hemoglobina *A<sub>1c</sub>*, desde 5 hasta 10% sugiere duplicación prolongada de la glucemia media. Aun cuando esta valoración se aplica ampliamente, la medición de la glucosilación de proteínas con tiempos de supervivencia un poco más breves (p. ej., albúmina) también ha resultado útil en la terapéutica de diabéticas embarazadas.

Los productos glucosilados se acumulan en los tejidos y es posible que a la postre formen proteínas con enlace cruzado, denominadas *productos terminales avanzados de la glucosilación* (Beiswenger *et al.*, 1995). Tal vez la expansión de la matriz vascular y las complicaciones vasculares de la diabetes dependan de manera directa de la glucosilación no enzimática. La actividad proliferativa celular modificada en lesiones vasculares de diabéticas también podría explicarse por este proceso, dado que los macrófagos parecen tener receptores para productos terminales avanzados de la glucosilación. La unión de ese tipo de proteínas a macrófagos en esas lesiones puede estimular la producción de citocinas, como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y la interleucina 1 (IL-1), que a su vez inducen cascadas de desintegración y de proliferación en células mesenquimatosas y endoteliales, respectivamente.

Es posible que haya otras explicaciones para las manifestaciones tóxicas de la hiperglucemia. La glucosa intracelular

se reduce a su alcohol de azúcar correspondiente, sorbitol, mediante la reductasa de aldosa, y la tasa de producción de sorbitol está determinada por la concentración de glucosa en el ambiente. Esto es en particular cierto en tejidos como cristalino, retina, paredes arteriales y células de Schwann de nervios periféricos. En seres humanos y roedores diabéticos, esos tejidos muestran concentraciones intracelulares aumentadas de sorbitol, que pueden contribuir a un incremento del efecto osmótico y daño hístico (tisular). Los inhibidores de la reductasa de aldosa se encuentran bajo valoración para tratamiento de neuropatía y retinopatía de origen diabético. Hasta el momento en que se escribió este capítulo, los resultados de los estudios con esos compuestos habían sido un poco contradictorios y no concluyentes (revisado por Frank, 1994).

En el tejido neural y quizás en otros tejidos la glucosa compete con el mioinositol por el transporte hacia las células. La reducción de las concentraciones celulares de mioinositol puede contribuir a las alteraciones de la función de nervios y a la neuropatía. La hiperglucemia también puede aumentar la síntesis *de novo* de diacilglicerol, lo cual facilitaría la activación persistente de la proteincinasa C.

## Tratamiento con insulina

La insulina es la piedra angular de la terapéutica de la mayor parte de los enfermos con diabetes tipo 1, y de muchos con diabetes tipo 2. Cuando se requiere, la insulina puede administrarse por vía intravenosa o intramuscular; de cualquier modo, el tratamiento a largo plazo se fundamenta de modo predominante en la inyección de la hormona por vía subcutánea. La administración de insulina por vía subcutánea difiere de su secreción fisiológica, al menos en dos aspectos principales: la cinética no reproduce el aumento y declinación rápidos normales de la secreción de insulina en respuesta a la ingestión de nutrimentos, y la insulina se difunde hacia la circulación periférica en lugar de liberarse hacia la circulación portal; de este modo, se elimina el efecto directo de la insulina secretoria sobre los procesos metabólicos hepáticos. Sin embargo, cuando ese tipo de terapéutica se lleva a cabo con sumo cuidado, se logran resultados satisfactorios considerables.

Las preparaciones de insulina se clasifican de acuerdo con la duración de su acción: corta, intermedia y prolongada, y según la especie de origen: humana o porcina. La insulina humana (HUMULIN, NOVOLIN) se encuentra ampliamente disponible como resultado de su producción por medio de técnicas de DNA recombinante. La insulina porcina difiere de la humana por un aminoácido (alanina en lugar de treonina en el carboxilo terminal de la cadena B, esto es, en la posición B30). En la primera mitad del decenio de 1970, las preparaciones de insulina disponibles en el comercio contenían sustancias parecidas a proinsulina o glucagon, polipéptido pancreático, somatostatina y péptidos intestinales vasoactivos. Esos contaminantes se evitaron con el advenimiento de insulinas porcinas de monocomponentes. A finales del mismo decenio se llevaron a cabo investigaciones intensas acerca de la creación de insulina humana biosintética. En los

**Cuadro 60-3**

*Propiedades de los preparados insulínicos distribuidos actualmente*

TIPO	ASPECTO	PROTEÍNA AGREGADA	CONTENIDO DE ZINC EN, mg/100 U	AMORTIGUADOR*	Acción en horas <sup>†</sup>		
					COMIENZO	PUNTO MÁXIMO	DURACIÓN
<b>Rápida</b>							
Simple soluble (cristalina)	Transparente	Ninguna	0.01-0.04	Ninguno	0.5-0.7	1.5-4	5-8
Lispro	Transparente	Ninguna	0.02	Fosfato	0.25	0.5-1.5	2-5
Aspart	Transparente	Ninguna	0.0196	Fosfato	0.25	0.6-0.8	3-5
Glulisina	Transparente	Ninguna	Ninguno	Ninguno	—	0.5-1.5	1-2.5
<b>Intermedia</b>							
NPH (isofánica)	Turbia	Protamina	0.016-0.04	Fosfato	1-2	6-12	18-24
Lenta	Turbia	Ninguna	0.2-0.25	Acetato	1-2	6-12	18-24
<b>Lenta</b>							
Ultralenta	Turbia	Ninguna	0.2-0.25	Acetato	4-6	16-18	20-36
Zinc y protamina	Turbia	Protamina	0.2-0.25	Fosfato	4-6	14-20	24-36
Glargina	Transparente	Ninguna	0.03	Ninguno	2-5	5-24	18-24

\*Casi todos los preparados insulínicos tienen pH de 7.2 a 7.4. El pH de glargina es de 4.0. †Son cifras aproximadas. Se advierte notable variación de un paciente a otro, y de un momento a otro en un paciente particular.

últimos 10 años la insulina humana se ha tornado el producto estándar para usar en la terapia, y en Estados Unidos ya no se distribuyen los preparados de insulina de bovinos.

Las propiedades fisicoquímicas de las insulinas humana y porcina difieren debido a sus secuencias de aminoácidos distintas. La insulina humana, producida por medio del uso de tecnología de DNA recombinante, es más soluble que la insulina porcina en soluciones acuosas debido a la presencia de treonina (en lugar de alanina) con su grupo hidroxilo adicional. En la actualidad, todas las preparaciones se surten a pH neutro, lo cual mejora la estabilidad y permite el almacenamiento durante varios días a la vez a temperatura ambiental.

**Definición de unidades.** Para propósitos terapéuticos, las dosis de insulina y las concentraciones de la misma se expresan en unidades (U). Esta tradición se remonta a la época en que las preparaciones de la hormona eran impuras, y fue necesario estandarizarlas por medio de biovaloración. Una unidad de insulina es igual a la cantidad que se requiere para disminuir la glucemia en un conejo en ayuno a 45 mg/100 ml (2.5 mM). El estándar internacional actual es una mezcla de insulinas bovina y porcina y contiene 24 U/mg. Las preparaciones homogéneas de insulina humana contienen 25 a 30 U/mg. Casi todas las preparaciones comerciales de insulina se surten en solución o suspensión a concentración de 100 U/ml, lo que equivale a alrededor de 3.6 mg/ml de insulina (0.6 mM). La insulina también está disponible en una solución más concentrada (500 U/ml) para individuos resistentes a la hormona.

**Clasificación de las insulinas.** Las insulinas de acción corta o rápida son soluciones de insulina de zinc cristalina regular (insulina para inyección) disueltas por lo general en un amortiguador a pH neutro. Esas preparaciones poseen el inicio de acción más rápido, pero la duración más breve (cuadro 60-3). La insulina de acción corta (p. ej., regular o

soluble) por lo general debe inyectarse 30 a 45 min antes de las comidas. La insulina regular también puede aplicarse por vía intravenosa o intramuscular. Después de inyección por vía intravenosa, hay disminución rápida de la glucemia, que suele alcanzar una cifra más baja en 20 a 30 min. En ausencia de suministro sostenido de insulina, la hormona se elimina con rapidez y las hormonas contrarreguladoras (glucagon, adrenalina, noradrenalina, cortisol y hormona del crecimiento) restituyen la glucosa plasmática hasta la basal en 2 a 3 h. En ausencia de una respuesta contrarreguladora normal (p. ej., en diabéticos con neuropatía del sistema nervioso autónomo) la glucosa plasmática permanecerá suprimida durante muchas horas después de una dosis de insulina de 0.15 U/kg por vía intravenosa rápida, porque los efectos celulares de la insulina se prolongan mucho después de su depuración del plasma. Los usos de insulina por vía intravenosa son útiles en pacientes con cetoacidosis o cuando los requerimientos de esta sustancia pueden cambiar con rapidez, como durante el perioperatorio, el trabajo de parto y el parto, y en situaciones de cuidado intensivo (véase más adelante en este capítulo).

Cuando las condiciones metabólicas son estables, la insulina regular casi siempre se administra por vía subcutánea en combinación con una preparación de acción intermedia o prolongada. La insulina de acción corta es la única forma de la hormona que puede usarse en bombas de administración subcutánea. Para este último propósito se han fabricado presentaciones amortiguadas especiales de insulina regular; tienen menos probabilidades de cristalizarse en los tubos durante el suministro lento relacionado con este tipo de tratamiento.

Los monómeros de insulina nativa están asociados en la forma de hexámeros en los preparados insulínicos de que se dispone; tales hexámeros lentifican la absorción y disminuyen los “picos” o incrementos repentinos posprandiales de la hormona aplicada por vía subcutánea. Estos rasgos farmacocinéticos estimularon la obtención de análogos de insulina de acción breve que conservan una configuración monomérica o dimérica. Se han estudiado diversos compuestos y se dispone para uso en humanos (Hirsch, 2005) de dos: insulinas *lispro* (HUMALOG) y *aspart* (NOVOLOG). Estos análogos se absorben con rapidez tres veces mayor que la insulina humana desde sitios subcutáneos. En consecuencia, hay

aumento más rápido de las concentraciones plasmáticas de la hormona y una respuesta hipoglucemiante más temprana. La inyección de los análogos 15 min antes de una comida proporciona control similar de la glucemia al que se obtiene con una inyección de insulina humana administrada 30 min antes de la comida. El primer análogo de acción breve disponible en el comercio fue la insulina humana lispro. Este análogo es idéntico a la insulina humana salvo en las posiciones B28 y B29, donde se ha revertido la secuencia de los dos residuos para igualar la secuencia en el IGF-1, un polipéptido que no se autorrelaciona. Al igual que la insulina regular, la lispro existe como un hexámero en las presentaciones disponibles en el comercio. Al contrario de la variante regular, la lispro se disocia hacia monómeros de manera casi instantánea después de la inyección. Esta propiedad da por resultado la absorción rápida y duración de acción más breve características en comparación con la insulina regular. Han surgido dos ventajas terapéuticas con la lispro en comparación con la regular. En primer lugar, la prevalencia de hipoglucemia se reduce a 20 a 30% con la lispro; en segundo lugar, el control de la glucosa, según se valora mediante la hemoglobina A<sub>1c</sub>, muestra mejoría modesta pero significativa (0.3 a 0.5%) con la lispro en comparación con la regular.

La insulina aspart se forma mediante el reemplazo de la prolina en B28 con ácido aspártico. Esto reduce la autorrelación que se observa con la lispro. Al igual que la insulina lispro, la aspart se disocia con rapidez hacia monómeros después de la inyección. La comparación de una sola dosis subcutánea de insulinas aspart y lispro en un grupo de personas con diabetes tipo 1 indicó perfiles de insulina plasmática similares. En investigaciones en seres humanos las dos formas de insulina mencionada ejercen efectos similares en el control de la glucosa y la frecuencia de hipoglucemia, y se detectan índices menores de hipoglucemia nocturna en comparación con lo observado con la insulina simple (revisada por Hirsch, 2005).

Se ha aprobado en Estados Unidos para uso en personas un tercer análogo insulínico de acción rápida llamado insulina *glulisina*. En tal compuesto hay una sustitución de la lisina en B29 por ácido glutámico, y la lisina sustituye a la asparagina en B23. Tal como se observa con otros dos análogos de acción rápida, ello disminuye la "autoasociación" y la disociación rápida en monómeros activos. El perfil de la insulina *glulisina* respecto a tiempo/acción es semejante a los de las insulinas aspart y lispro. A semejanza de la forma aspart, en Estados Unidos la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el uso de *glulisina* para goteo subcutáneo continuo de la hormona (*continuous subcutaneous insulin infusion*, CSII) por medio de bomba. Dado su comienzo rápido de acción, es posible inyectar los análogos insulínicos de acción rápida inmediatamente antes o después de una comida, y ello puede representar grandes ventajas clínicas. Muchos diabéticos consumen cantidades menores de alimentos de las que se han planeado originalmente; tal situación, en presencia de una dosis ya inyectada de insulina calculada con base en una comida de mayor magnitud, podría resultar en hipoglucemia posprandial. De tal manera, en individuos que tienen gastroparesia o inanición, la inyección de un análogo de acción rápida en fase posprandial con base en la cantidad del alimento realmente consumido permitiría un control más uniforme de la glucemia.

En diversos países están en marcha investigaciones de insulina inhalada en personas. Los resultados tempranos demuestran que tal forma de administración y la de la hormona de acción breve inyectada en plano subcutáneo permiten un control similar de la glucemia posprandial en sujetos con diabetes mellitus de tipo 1 y tipo 2. Siempre es grande la satisfacción del paciente con la insulina inhalada y no es mayor la prevalencia de hipoglucemia (incluso puede disminuir) en comparación con lo obtenido con insulina simple (soluble). El tabaquismo incrementa la absorción de insulina inhalada y el asma la disminuye. Se espera obtener más datos de inocuidad a largo plazo antes de que las autoridades competentes aprueben el registro del compuesto.

Las *insulinas de acción intermedia* están formuladas de modo que se disuelvan de manera más gradual cuando se proporcionan por vía sub-

cutánea; así, la duración de acción es más prolongada. Las dos preparaciones que se utilizan con mayor frecuencia son la *insulina Hagedorn de protamina neutra (neutral protamine Hagedorn, NPH) (suspensión de insulina isófana)* e *insulina lenta (suspensión de zinc de insulina)*. La insulina NPH es una suspensión de insulina en un complejo con zinc y protamina en un amortiguador fosfato. La insulina lenta es una mezcla de insulinas cristalizadas (ultralenta) y amorfa (semilenta) en un amortiguador acetato, lo que minimiza la solubilidad de la insulina. Las propiedades farmacocinéticas de las insulinas de acción intermedia humanas difieren un poco de las preparaciones porcinas. Las insulinas humanas tienen inicio de acción más rápido y duración de acción más breve que las porcinas. Dicha diferencia puede relacionarse con la naturaleza más hidrófoba de la insulina humana, o las insulinas humana y porcina pueden interactuar de modo diferente con los cristales de protamina y de zinc. Tal discrepancia puede crear un problema con la cronología óptima para la terapéutica vespertina; las preparaciones de insulina humana que se toman antes de la comida quizá no generen una duración de acción suficiente para prevenir hiperglucemia por la mañana. Cabe resaltar que no hay pruebas de que la insulina lenta o la NPH tenga acciones farmacodinámicas diferentes cuando se utiliza en combinación con insulina regular (soluble) en un régimen de dosificación de dos veces al día. Las insulinas de acción intermedia regularmente se administran una vez al día antes del desayuno, o dos veces al día. En pacientes con diabetes tipo 2, la insulina de acción intermedia aplicada al acostarse puede ayudar a normalizar la glucemia en ayuno. Cuando la insulina lenta se combina con la regular, parte de esta última forma un complejo con la protamina o el Zn<sup>2+</sup> después de varias horas, y esto puede hacer lenta la absorción de la insulina de acción rápida. La insulina NPH no retrasa el efecto de la insulina regular cuando el paciente las mezcla de manera vigorosa, o cuando están disponibles en el comercio como una combinación (*véase más adelante en este capítulo*) (Davis *et al.*, 1991).

La insulina ultralenta (suspensión de zinc de insulina extendida) y la suspensión insulínica de zinc y protamina son insulinas de acción prolongada; poseen inicio de acción muy lento, así como un máximo de acción prolongado y relativamente "plano". Ambas insulinas se han recomendado para proporcionar una concentración basal baja de insulina durante todo el día. La vida media prolongada de la insulina ultralenta dificulta determinar la dosificación óptima, puesto que se requieren varios días de tratamiento antes que se alcance una concentración de estado estable de insulina circulante. Las dosis utilizadas una o dos veces al día se ajustan según la glucemia en ayuno. La insulina de zinc y protamina rara vez se usa en la actualidad debido a su evolución de acción muy impredecible y prolongada, y ya no está disponible en Estados Unidos. En el cuadro 60-4 se muestran las preparaciones de insulina disponibles para uso clínico en dicho país.

En la mayoría de los enfermos la restitución a base de insulina incluye las formas de acción intermedia o larga. En la búsqueda de una insulina ideal de acción intermedia se identificó a la *proinsulina humana (human proinsulin, HPI)* como candidata promisoría. Estudios con administración de *proinsulina de origen porcino* en animales indicaron que el compuesto era un agonista de la insulina de acción intermedia, soluble, que tuvo un efecto supresor mayor sobre la producción hepática de glucosa que sobre la estimulación de la eliminación periférica de glucosa. Este perfil de acción pareció favorable para uso clínico en sujetos diabéticos, porque la producción hepática no restringida de glucosa es un dato característico de la enfermedad, y la insulina haploespecífica para el hígado tendería a reducir la hiperinsulinemia periférica y el riesgo acompañante de hipoglucemia. Estudios tempranos con HPI en seres humanos confirmaron su acción relativamente específica para el hígado, y demostraron que tuvo una duración de acción similar a la de la insulina NPH. Con todo, resultados preliminares de estudios clínicos indicaron que la HPI no confirió beneficio adicional en comparación con las insulinas humanas disponibles en la actualidad, y todos los estudios clínicos pronto se suspendieron debido a una incidencia alta de infarto de miocardio en sujetos tratados con proinsulina humana.

**Cuadro 60-4****Preparados de insulina que se distribuyen en Estados Unidos**

TIPO	HUMANA	PORCINA
<b>Rápida</b>		
Insulina inyectable (simple)	R, C	P, S
Lispro	R	—
Aspart	R	—
Glulisina	R	—
<b>Intermedia</b>		
Suspensión de insulina isofánica (NPH)	R	P
Suspensión de zinc de insulina (lenta)	R	P
<b>Lenta</b>		
Suspensión de zinc de insulina extendida (ultralenta)	R	—
Insulina glargina	R	—
<b>Mezclas</b>		
70% de NPH/30% de insulina simple	R	—
50% de NPH/50% de insulina simple	R	—
75% de protamina lispro/25% de lispro	R	—
70% de protamina aspart/30% de aspart	R	—

ABREVIATURAS: S, insulinas corrientes (*standard*); P, insulinas purificadas; C, insulina concentrada; R, insulinas humanas obtenidas por bioingeniería o semisintéticas (*recombinant*).

Las limitaciones farmacocinéticas de la insulina ultralenta han impulsado los intentos para contar con un análogo de insulina cuya acción no muestre un incremento (pico) significativo. Se ha dirigido considerable investigación a la creación de un producto de ese tipo. La insulina *glargina* (LANTUS) es el primer análogo de la insulina humana, de acción prolongada, que se aprobó para uso clínico en Estados Unidos y Europa; se produce después de dos alteraciones de la insulina humana (Hirsch, 2005). Se agregan dos residuos de arginina al C terminal de la cadena B, y una molécula de asparagina en la posición A21 en la cadena A se reemplaza con glicina. La *glargina* es una solución transparente con un pH de 4.0. Este pH estabiliza el hexámero de insulina y suscita absorción prolongada y previsible a partir de tejidos subcutáneos. Debido al pH ácido de la insulina *glargina*, no puede mezclarse con las preparaciones de insulina de acción breve disponibles en la actualidad (insulina regular, aspart o lispro) que están formuladas a un pH neutro. En estudios en humanos la insulina *glargina* origina hipoglucemia con menor frecuencia, tiene un perfil de absorción sostenido “con una menor cantidad de picos o incrementos” y permite una protección mejor durante 24 h con insulina una vez al día, que la hormona ultralenta o la de tipo NPH. La *glargina* se puede administrar en cualquier momento del día, su eficacia es equivalente y no muestra diferencia en la frecuencia de episodios hipoglucémicos. Al parecer no se acumula después de varias inyecciones. Un estudio reciente ha demostrado que su duración de acción persiste unas 24 h y que en realidad la variación de un sujeto a otro mejora después de siete inyecciones, en comparación con una sola inyección.

La insulina *glargina* se puede combinar con diversos antihiperoglucemiantes orales (véase más adelante en este capítulo) para disminuir eficazmente los niveles de glucosa plasmática. La combinación de *glargina* y *sulfonilureas*, *metformina* o ambos fármacos, permitirá disminuir los niveles de glucosa en ayunas (basal) y posprandial. Hay que destacar que el uso de la sola insulina basal de larga acción no controlará las elevaciones de glucosa posprandiales en la diabetes tipo 1 o tipo 2 con deficiencia de insulina. En estudios en humanos se ha demostrado que la *glargina* normaliza los niveles de glucosa en ayunas (posabsorción) después de administrarla una sola vez al día en personas con diabetes mellitus de tipo 2. En raras ocasiones se necesita fraccionar la dosis de *glargina* en individuos muy delgados con diabetes tipo 1 sensible a insulina y así obtener niveles de glucemia (basales) satisfactorios en el ayuno. A diferencia de los preparados tradicionales de insulina que se absorben con mayor rapidez desde el abdomen que desde el brazo o la pierna, el sitio de administración no influye en el perfil de tiempo/acción de la *glargina*. De manera semejante, el ejercicio no influye en la cinética de absorción peculiar propia de dicha insulina, incluso si se le inyecta en una extremidad activa. La *glargina* se liga con una afinidad un poco mayor a los receptores de IGF-1, que la insulina humana. Sin embargo, esta unión levemente mayor, aún es de dos escalas logarítmicas más abajo o inferiores que las de IGF-1. El deterioro de la retinopatía en unos cuantos pacientes de DM tipo 2 en los estudios clínicos originales con *glargina* hizo que surgiera la preocupación de que tal hormona podría intervenir en la génesis de la retinopatía. Sin embargo, en ninguno de los enfermos se advirtió edema del disco óptico, que es un signo patognomónico de los efectos de IGF-1, y ello sugirió que tal signo probablemente provenía del conocido fenómeno de “reentrada de glucosa” que surge cuando mejora el control de la glucemia y no por acción de la sola insulina.

Están en estudio otras estrategias para prolongar la acción de análogos solubles de insulina. Una de ellas sería adicionar un ácido graso saturado al grupo  $\epsilon$  amino de LysB29 y así se generaría una insulina miristoilada llamada *insulina detemir* (Hirsch, 2005).

Si la insulina *detemir* se inyecta en plano subcutáneo, se liga a la albúmina a través de su cadena de ácidos grasos. Los estudios en personas con diabetes tipo 1 han demostrado que cuando se aplica dos veces dicha insulina al día, tienen un perfil de tiempo/acción más uniforme y una menor prevalencia de hipoglucemia, en comparación con la insulina NPH. Están en marcha más estudios clínicos orientados a obtener el registro de la insulina *detemir* en Estados Unidos.

Es necesario hacer hincapié en la amplia variabilidad de la cinética del efecto de la insulina entre los individuos e incluso en los mismos sujetos. El tiempo necesario para el efecto hipoglucémico y las concentraciones de insulina máximas puede variar hacia 50%. Esta variabilidad depende, al menos en parte, de variaciones grandes de la velocidad de absorción subcutánea y a menudo se ha afirmado que dicha variabilidad es más notable con las insulinas de acción intermedia y prolongada. Empero, datos más recientes han mostrado que la administración de insulina regular puede originar variabilidad similar. Cuando se agregan a esta variabilidad las variaciones normales de la dieta y el ejercicio, a veces sorprende el número de enfermos en quienes se logra control adecuado de la glucemia.

**Indicaciones del tratamiento y objetivos del mismo.**

La administración de insulina por vía subcutánea es la terapéutica primaria para todo paciente con diabetes tipo 1, para individuos con diabetes tipo 2 que no se controlan de manera adecuada por medio de dieta, o hipoglucemiantes orales, o ambos, y para personas con diabetes pospancreatectomía o diabetes gestacional (American Diabetes Association, 1999). Además, la insulina es crítica en el tratamiento de la cetoacidosis diabética y posee importancia en la terapéutica del

coma hiperglucémico no cetósico, así como en la terapéutica perioperatoria de enfermos tanto con diabetes tipo 1 como con tipo 2. El objetivo siempre es la normalización no sólo de la glucemia, sino también de todos los aspectos del metabolismo; esto último es difícil de alcanzar. El tratamiento óptimo exige un método coordinado con dieta, ejercicio y administración de insulina. A continuación se proporcionan generalidades breves de los principios de la terapéutica (para una descripción más detallada, véase LeRoith *et al.*, 2000).

En individuos que reciben múltiples dosis diarias de insulina o en quienes se utiliza la bomba de goteo se puede alcanzar un estado cercano a la normoglicemia. El objetivo es que la concentración de glucosa en sangre con el sujeto en ayunas esté entre 90 y 120 mg/100 ml (5 a 6.7 mM) y una cifra posprandial a las 2 h, menor de 150 mg/100 ml (8.3 mM). Las cifras buscadas de hemoglobina A<sub>1C</sub> deben estar por debajo de 7%, y algunas autoridades recomiendan que estén por debajo de 6.5%. En pacientes menos disciplinados o en aquellos con respuestas deficientes en las hormonas contrarreguladoras se necesita a veces aceptar glucemias más altas en el ayuno (como 140 mg/100 ml [7.8 mM]) y posprandial a las 2 h (como 200 a 250 mg/100 ml [11.1 a 13.9 mM]).

**Requerimientos diarios.** La producción de insulina por una persona normal, delgada y saludable es de 18 a 40 U/día, o alrededor de 0.2 a 0.5 U/kg de peso corporal/día. Alrededor de 50% de esta cantidad se secreta en el estado basal, y casi 50% como reacción a las comidas. De este modo, la secreción basal es de alrededor de 0.5 a 1 U/h; después de una carga de glucosa por vía oral, la secreción de insulina puede aumentar a 6 U/h. En individuos no diabéticos, obesos, con resistencia a la insulina, la secreción de esta última puede estar aumentada cuatro veces o más. La hormona se secreta hacia la circulación portal y aproximadamente 50% queda destruido en el hígado antes de llegar a la circulación sistémica.

En una población mixta de pacientes con diabetes tipo 1, la dosis promedio de insulina regularmente es de 0.6 a 0.7 U/kg de peso corporal/día, con límites de 0.2 a 1 U/kg/día. Los obesos por lo general requieren más (alrededor de 2 U/kg/día) debido a resistencia de los tejidos periféricos a la insulina. Los individuos que requieren insulina a dosis menores de 0.5 U/kg/día pueden tener algo de producción endógena, o son más sensibles a la hormona debido a condición física adecuada. Como sucede en no diabéticos, el requerimiento diario puede dividirse en necesidades basales y posprandiales. La dosis basal suprime la producción hepática de glucosa; por lo general es de 40 a 60% de la dosis diaria. La dosis que se requiere para el manejo de nutrimentos después de las comidas regularmente se administra antes de estas últimas. La insulina a menudo se ha administrado como una dosis diaria única de una insulina de acción intermedia, sola o en combinación con insulina regular. Esto rara vez basta para alcanzar euglicemia verdadera; dado que la hiperglicemia es el principal determinante de las complicaciones a largo plazo de la diabetes, para alcanzar este objetivo se utilizan regímenes más complejos que incluyen combinaciones de insulinas de acción intermedia o prolongada con insulina regular.

En la figura 60-5 se describen diversos regímenes de dosificación que se utilizan con frecuencia, en los que se emplean mezclas de insulina utilizados en dos o tres inyecciones diarias (LeRoith *et al.*, 2000). El régimen que se utiliza más a menudo es el llamado "mixto dividido", que comprende la inyección antes del desayuno y antes de la cena, de una mezcla de insulinas regular y de acción intermedia (fig. 60-5A). Cuando la insulina NPH o lenta antes de la cena no basta para controlar la hiperglicemia durante toda la noche, la dosis vespertina puede dividirse en una dosis de insulina regular antes de la cena, seguida

por insulina NPH o lenta al acostarse (fig. 60-5B). Los individuos tanto normales como diabéticos muestran incremento del requerimiento de insulina temprano por la mañana; esto se ha denominado el *fenómeno del amanecer*, y confiere importancia extrema a la cinética y cronología de la dosis vespertina de insulina.

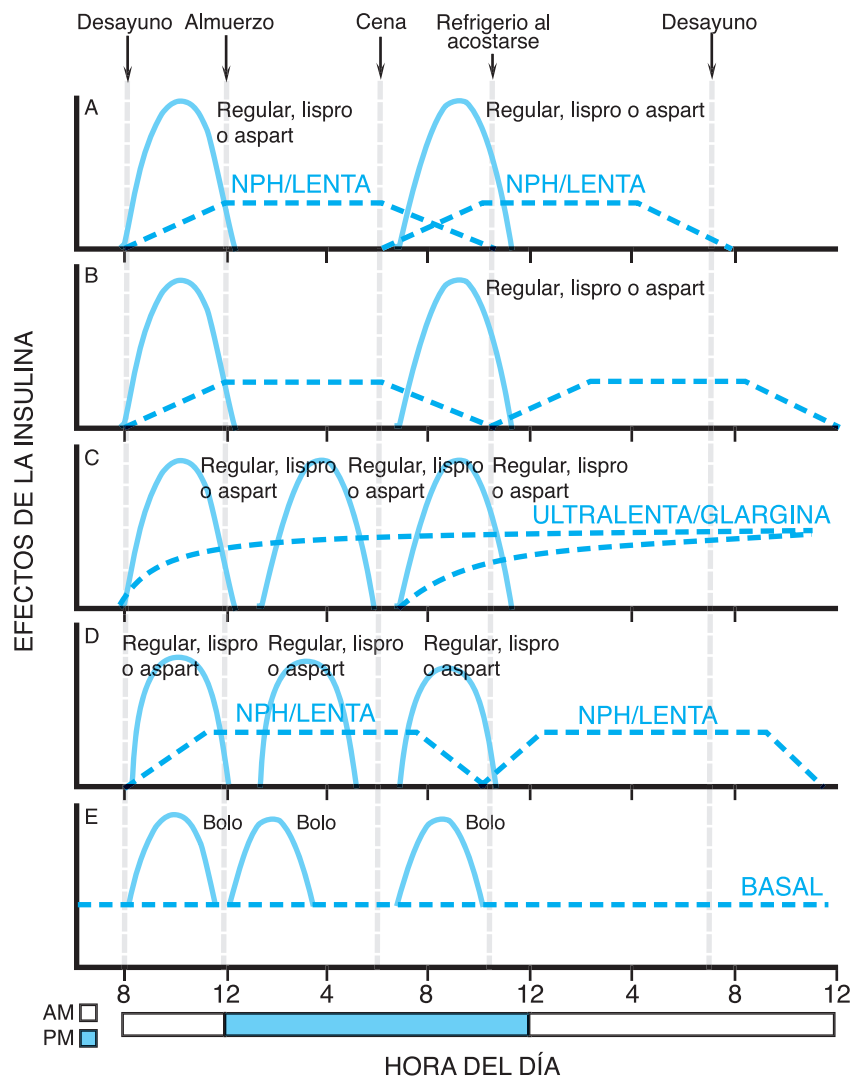
Un régimen alternativo que está alcanzando uso difundido comprende inyecciones diarias múltiples que constan de administración basal de una insulina de acción intermedia o prolongada (insulina glargina) (antes del desayuno o de la hora de acostarse, o ambos) e inyecciones preprandiales de una insulina de acción breve (fig. 60-5C). El método anterior ha recibido el nombre de *basal/bolo* y es muy similar al perfil de administración de insulina que se alcanza con una bomba de goteo subcutáneo (fig. 60-5E). Después de la demostración satisfactoria de que el control intensivo de la glucemia disminuye el peligro de complicaciones microvasculares y macrovasculares en sujetos con diabetes tipo 2, se reforzó el interés por utilizar la insulina en fase más temprana en el tratamiento de dichos pacientes. Los datos provenientes de UKPDS indican que la mitad de la capacidad secretora relativa de insulina por parte de células  $\beta$  se pierde con cada seis años de que el paciente tiene la diabetes tipo 2. Tal deficiencia progresiva de insulina conforme evoluciona la diabetes tipo 2 torna cada vez más difícil alcanzar un control glucémico preciso (hemoglobina A<sub>1C</sub> <7.0%), que con los hipoglucemiantes orales. Una forma de mejorar el control en tal situación es introducir insulina de acción basal en combinación con los hipoglucemiantes orales. La combinación exacta de tratamientos debe ser orientada por la reserva secretora de las células  $\beta$  en cada paciente. Sobre tal base, en una persona con moderada capacidad de secreción exógena de insulina, es decir, un nivel de péptido C circulante medible, la combinación de un secretagogo de insulina oral (véase más adelante en este capítulo) con la insulina basal, permitiría lograr un control uniforme y eficiente de la glucemia. La adición de un segundo agente oral como un sensibilizador de insulina (véase más adelante en este capítulo) solo o combinado con un secretagogo de insulina ingerible, también permite obtener mejores resultados terapéuticos. La combinación mencionada permite que los agentes orales ejerzan un control glucémico posprandial, en tanto que la insulina basal aporta la "sustento" para normalizar los niveles de glucosa en ayuno o "basales".

En todos los enfermos, la dosis exacta de insulina se elige mediante vigilancia cuidadosa de los puntos terminales terapéuticos. Este método se facilita mediante el uso de monitores de glucosa y mediciones de las cifras de hemoglobina A<sub>1C</sub>, en el hogar. Es necesario ejercer especial cuidado en presencia de otras enfermedades subyacentes, deficiencias de otros sistemas endocrinos (p. ej., insuficiencia adrenocortical o hipofisaria), o resistencia sustancial a la insulina.

**Factores que influyen sobre la absorción de insulina.** El grado de control de las concentraciones plasmáticas de glucosa puede modificarse por cambios de la absorción de insulina, factores que alteran el efecto de esta última, dieta, ejercicio y otros aspectos. Los factores que determinan la velocidad de absorción de insulina después de administración por vía subcutánea comprenden sitio de inyección, tipo de insulina, flujo sanguíneo subcutáneo, actividad muscular regional en el sitio de la inyección, volumen y concentración de la insulina inyectada, y profundidad de la inyección (el inicio de acción será más rápido en la administración por vía intramuscular que por vía subcutánea).

Cuando la insulina se inyecta por vía subcutánea, puede haber una "fase de retraso" inicial, seguida por una velocidad de absorción lenta pero cada vez mayor. La fase de retraso inicial desaparece casi por completo cuando se inyecta insulina con concentración o volumen reducido.





**Figura 60-5.** Regímenes de insulina con múltiples dosis, de uso frecuente. **A**, Régimen “mixto dividido” típico, que consta de inyecciones dos veces al día de una mezcla de insulina regular (regular, lispro o aspart) y de acción intermedia (NPH o lenta). **B**, Una variación en la cual la dosis vespertina de insulina de acción intermedia se retrasa hasta la hora de acostarse, para aumentar la cantidad de insulina disponible la mañana siguiente. **C**, Régimen que incorpora una ultralenta o insulina glargina. **D**, Una variación que incluye insulina de acción breve antes de las comidas con insulina de acción intermedia en el momento del desayuno y al acostarse. **E**, Tipos de aplicación de insulina con un régimen de administración continua y lenta por vía subcutánea.

La insulina regularmente se inyecta en los tejidos subcutáneos de abdomen, nalgas, parte anterior del muslo o porción dorsal del brazo. La absorción por lo general es más rápida a partir de la pared abdominal, seguida por brazos, nalgas y muslos. Tradicionalmente se ha recomendado rotación de los sitios de inyección de insulina para evitar lipohipertrofia o lipoatrofia, aunque es menos probable que sobrevengan esos padecimientos con las preparaciones de insulina altamente purificadas. Si un paciente está dispuesto a recibir inyecciones en la región abdominal, estas últimas se pueden distribuir en toda esa zona, lo cual elimina al sitio de inyección como una causa de variabilidad de la velocidad de absorción. En la actualidad, el abdomen es el sitio de inyección preferido para la mañana, puesto que la insulina se absorbe alrededor de 20 a 30% más rápido a partir de ese lugar que del brazo. Si el

enfermo se rehúsa a recibir inyecciones en la zona abdominal, es preferible seleccionar un sitio de inyección constante para cada componente de la terapéutica con insulina (p. ej., la dosis previa al desayuno en un muslo, y la dosis vespertina en un brazo).

Otros factores pueden afectar la absorción de insulina. En un grupo pequeño de pacientes se ha observado degradación subcutánea de la hormona, lo cual ha obligado a inyectarla en grandes cantidades para obtener control metabólico adecuado. El flujo sanguíneo subcutáneo aumentado (por masaje, baños calientes y ejercicio) incrementa la velocidad de absorción. En posición erecta, el flujo sanguíneo subcutáneo disminuye mucho en las piernas y en menor grado en la pared abdominal. Un volumen o concentración alterado de la insulina que se inyecta afecta la velocidad de absorción y la

duración de acción. Cuando la insulina regular se mezcla con insulina lenta, parte de la primera se modifica, lo que origina pérdida parcial del componente de acción rápida. Este problema es aún más intenso si la insulina regular se mezcla con insulina ultralenta. De este modo, las inyecciones de mezclas de preparaciones de insulina deben efectuarse sin retraso. Hay menos retraso de la absorción de la insulina regular cuando se mezcla con insulina NPH. Se dispone en el comercio de combinaciones estables de insulina NPH y regular, en proporciones de 50:50, 60:40, 70:30 y 80:20, respectivamente; en Estados Unidos sólo se dispone de las combinaciones 70:30 y 50:50 y se distribuyen también combinaciones de protamina lispro-Lispro (75/25, HUMALOG) y de protamina aspart-aspart (70/30, NOVOLOG MIX) (cuadro 60-4). Han tenido gran difusión entre muchos diabéticos algunas “presentaciones en forma de lápiz” que contienen combinaciones “prellenadas” de insulina simple, lispro, NPH, glargina o NPH-simple premezcladas, protamina lispro-lispro o protamina aspart-aspart.

Están disponibles sistemas inyectores a chorro que permiten a los enfermos recibir “inyecciones” de insulina por vía subcutánea sin una aguja. Esos dispositivos son más bien costosos y engorrosos, pero un pequeño número de pacientes los prefiere. La dispersión de insulina en un área de tejido subcutáneo debe aumentar la velocidad de absorción de las variantes tanto regular como intermedia; no obstante, no siempre se ha observado este resultado.

La administración de insulina por vía subcutánea da por resultado formación de anticuerpos IgG contra esta hormona. Las preparaciones impuras más antiguas de insulinas de origen animal dieron por resultado producción mucho mayor de anticuerpos que las preparaciones más recientes de insulina porcina purificada y de insulina humana recombinante. Hay controversias con respecto a si el tratamiento prolongado con insulina humana reduce o no la producción de anticuerpos en comparación con la insulina porcina monocomponente. Independientemente de esto, está claro que la insulina humana es inmunógena. En la mayor parte de quienes reciben terapéutica con insulina, los anticuerpos circulantes contra insulina no alteran la farmacocinética de la hormona inyectada.

En los raros pacientes que presentan títulos altos de anticuerpos contra insulina, la cinética de acción de la insulina regular puede semejar la de una insulina de acción intermedia, que en sí puede hacerse de acción más prolongada. Esos efectos incrementan la hiperglucemia posprandial (por acción disminuida de la insulina regular), pero también hiperglucemia nocturna (por el efecto prolongado de la insulina intermedia).

Los anticuerpos IgG pueden cruzar la placenta, lo cual posibilita que los anticuerpos contra insulina causen hiperglucemia fetal al neutralizar la insulina del feto. Por otro lado, la liberación indeseable e impredecible de insulina a partir de complejos de insulina y anticuerpo tal vez genere hipoglucemia fetal o neonatal. Se ha demostrado que el cambio de preparaciones de insulina bovina/porcina a preparaciones de monocomponente reduce los anticuerpos contra insulina, lo cual da pie a la recomendación de que en el transcurso del embarazo únicamente se utilice insulina humana.

**Administración continua de insulina por vía subcutánea.** Se dispone de diversas bombas para administración continua de insulina por vía subcutánea (*continuous subcutaneous insulin infusion*, CSII). El tratamiento con CSII o “bomba” no es idóneo para todos los pacientes, puesto que demanda considerable atención, en especial durante las fases iniciales de la terapéutica. Sin embargo, en individuos inte-

resados por el tratamiento intensivo con insulina, una bomba puede constituir una alternativa atractiva en lugar de varias inyecciones diarias. Casi todas las bombas modernas proporcionan una administración basal constante de insulina, y tienen la opción de velocidades de administración diferentes durante el día y la noche para ayudar a evitar el fenómeno del amanecer, así como de inyecciones por vía intravenosa rápida programadas según el tamaño de una comida y la naturaleza de la misma.

La terapéutica con bomba plantea algunos problemas singulares. Dado que toda la insulina que se utiliza es de acción corta, y que en cualquier momento hay una cantidad mínima de insulina en el fondo común subcutáneo, es posible que sobrevengan con rapidez deficiencia de la misma y cetoacidosis con cifras inesperadamente altas de potasio cuando el tratamiento se interrumpe de manera accidental. Aun cuando las bombas modernas poseen dispositivos de aviso que detectan cambios de la presión de la línea, pueden sobrevenir problemas mecánicos como falla de la bomba, desprendimiento de la aguja, agregación de insulina en el catéter de administración, o acortamiento accidental del catéter de suministro. También hay una posibilidad de abscesos y celulitis subcutáneos. La selección de los pacientes más apropiados tiene importancia extrema para obtener buenos resultados mediante la terapéutica con bomba. Una vez que se contrarrestan los problemas potenciales mencionados, el tratamiento con bomba tiene la capacidad para producir un perfil de reemplazo de insulina más fisiológico durante ejercicio (situación en la cual la producción de insulina está disminuida), y por ende menos hipoglucemia que las inyecciones tradicionales de insulina por vía subcutánea.

**Reacciones adversas. Hipoglucemia.** Es la reacción adversa más frecuente a la insulina. Puede depender de una dosis inapropiadamente grande, desproporción entre el tiempo de liberación máxima y la ingestión de alimentos, o de superposición de otros factores que incrementan la sensibilidad a la insulina (insuficiencia suprarrenal, insuficiencia hipofisaria) o que aumentan la captación de glucosa independiente de insulina (ejercicio). Los episodios de hipoglucemia son más frecuentes cuando se hacen intentos más vigorosos por lograr euglucemia. En el Diabetes Control and Complications Trial, la incidencia de reacciones hipoglucémicas fue tres veces más alta en el grupo que recibió terapéutica intensiva con insulina que en el grupo bajo tratamiento ordinario (DCCT Research Group, 1993). Se observaron mucho más a menudo episodios de hipoglucemia leves pero importantes, que reacciones graves, y su frecuencia también aumentó con la terapéutica intensiva. La hipoglucemia es el principal riesgo que debe sopesarse contra cualesquier beneficios del tratamiento intensivo.

Hay una jerarquía de respuestas fisiológicas a la hipoglucemia. La reacción inicial consta de decremento de la secreción de insulina endógena, después de lo cual, a una concentración plasmática de glucosa de alrededor de 70 mg/100 ml (3.9 mM), se liberan las hormonas reguladoras adrenalina,

glucagon, hormona del crecimiento, cortisol y noradrenalina. Los síntomas de hipoglucemia se notan por vez primera a una cifra plasmática de glucosa de 60 a 80 mg/100 ml (3.3 a 4.4 mM). Por lo general ocurren primero sudación, hambre, parestesias, palpitaciones, temblor y ansiedad, principalmente originados en el sistema nervioso autónomo. Las dificultades para concentrarse, la confusión, debilidad, somnolencia, sensación de calor, desvanecimiento, visión borrosa y pérdida del conocimiento se denominan *síntomas neuroglucopénicos* y, por lo general, aparecen ante concentraciones plasmáticas más bajas de glucosa que los síntomas del sistema nervioso autónomo. En un individuo normal hay regulación estrecha de las cifras plasmáticas de glucosa y sólo rara vez sobreviene hipoglucemia.

El glucagon es la hormona contrarreguladora que predomina en la hipoglucemia aguda en sujetos con diagnóstico reciente de diabetes tipo 1 y seres humanos normales. En individuos con diabetes tipo 1 de mayor duración, la reacción secretora de glucagon a la hipoglucemia se hace deficiente; empero, ocurre contrarregulación eficaz de glucosa porque la adrenalina posee una función compensadora. De este modo, los enfermos con diabetes tipo 1 se hacen dependientes de la adrenalina para la contrarregulación, y si dicho mecanismo se torna deficiente, la incidencia de hipoglucemia grave aumenta. Esto ocurre en personas con diabetes de larga duración que tienen neuropatía del sistema nervioso autónomo. La falta tanto de glucagon como de adrenalina puede conducir a hipoglucemia prolongada, en particular nocturna, cuando algunos sujetos pueden presentar cifras plasmáticas en extremo bajas de glucosa durante varias horas. Es posible que la hipoglucemia grave genere crisis convulsivas y coma.

Además de la neuropatía del sistema nervioso autónomo, varios síndromes relacionados de contrarregulación deficiente contribuyen a la incidencia aumentada de hipoglucemia grave en diabéticos tipo 1 tratados de manera intensiva. Incluyen falta de percepción de la hipoglucemia, alteración de los umbrales para la liberación de hormonas contrarreguladoras y secreción deficiente de las mismas (revisado por Cryer, 1993).

Con la disponibilidad fácil de vigilancia de la glucosa en el hogar, es posible documentar hipoglucemia en la mayoría de los pacientes que presentan síntomas sospechosos. Detectar la hipoglucemia durante el sueño puede ser difícil, pero debe sospecharse cuando hay antecedentes de cefaleas matutinas, sudores nocturnos o síntomas de hipotermia. La hipoglucemia nocturna se ha propuesto como una causa de hiperglucemia matutina en personas con diabetes tipo 1. Se cree que este síndrome, conocido como *el fenómeno de Somogyi*, se debe a incremento de las hormonas contrarreguladoras en reacción a hipoglucemia nocturna, pero varios grupos de investigadores no han logrado reproducirlo. Más aún, en la actualidad se sabe que las respuestas contrarreguladoras neuroendocrinas disminuyen mucho con la duración de la enfermedad y el control intensivo. En consecuencia, es poco probable que en sujetos con reacciones neuroendocrinas disminuidas a la hipoglucemia, las respuestas contrarreguladoras nocturnas a esta última originen hiperglucemia matutina. De este modo, en la actualidad es imposible recomendar la práctica de reducir las dosis nocturnas de insulina en pacientes con diabetes tipo 1 e hiperglucemia matutina. En cambio, el método terapéutico recomendado actual para tratar hiperglucemia matutina consta de

administración de más insulina de acción intermedia la noche anterior, quizás al acostarse, o aumentar la velocidad basal de una bomba para administración continua de insulina por vía subcutánea (CSII) entre las 3:00 y 7:00 horas.

Todo diabético que recibe insulina debe conocer los síntomas de hipoglucemia, así como portar alguna forma de glucosa fácilmente ingerible, y una tarjeta o brazaletes de identificación, que contenga información médica pertinente. Cuando sea posible, los pacientes que sospechen presencia de hipoglucemia deben documentar la concentración de glucosa con una medición. La hipoglucemia leve a moderada puede tratarse simplemente con ingestión de glucosa. Cuando la hipoglucemia es grave, se tratará con glucosa por vía intravenosa o una inyección de glucagon (*véase* más adelante en este capítulo).

**Alergia y resistencia a la insulina.** Si bien con el uso de insulina humana o de preparaciones altamente purificadas de la hormona se ha observado un decremento notorio de la incidencia de resistencia a la insulina y de reacciones alérgicas a la misma, esas reacciones todavía sobrevienen como resultado de respuestas a las pequeñas cantidades de insulina agregada o desnaturalizada en todas las preparaciones, a contaminantes menores, o debido a sensibilidad a uno de los componentes que se agregan a la insulina en su presentación (protamina,  $Zn^{2+}$ , fenol y otros). Las manifestaciones alérgicas más frecuentes son reacciones cutáneas locales mediadas por IgE, aunque en raras ocasiones los enfermos pueden presentar reacciones sistémicas que ponen en peligro la vida, o resistencia a la insulina debido a anticuerpos IgG. Es necesario hacer intentos por identificar la causa subyacente de la respuesta de hipersensibilidad al medir anticuerpos IgG e IgE específicos para insulina. Las pruebas cutáneas también son útiles; con todo, muchos pacientes muestran reacciones positivas a insulina por vía intradérmica, sin mostrar cualesquiera acciones adversas por administración de insulina por vía subcutánea. Si aparecen reacciones alérgicas a insulina porcina, se utilizará insulina humana. Cuando persiste la alergia, se intenta la desensibilización; da buen resultado en alrededor de 50% de los enfermos. Los antihistamínicos proporcionan alivio en personas con reacciones subcutáneas, ya que se han utilizado glucocorticoides en sujetos con resistencia a la insulina o reacciones sistémicas más graves.

**Lipoatrofia y lipohipertrofia.** La atrofia de la grasa subcutánea en el sitio de la inyección de insulina (lipoatrofia) tal vez constituye una variedad de una reacción inmunitaria a la insulina, en tanto la lipohipertrofia (aumento de los depósitos de grasa subcutánea) se ha atribuido al efecto lipógeno de las concentraciones altas locales de insulina (LeRoith *et al.*, 2000). Esos dos problemas pueden relacionarse con algún contaminante en la insulina y son poco frecuentes con las preparaciones más purificadas. Aun así, la hipertrofia es común con la administración de insulinas humanas si los individuos se inyectan a sí mismos repetidas veces en el mismo sitio. Esos problemas pueden causar absorción irregular de insulina, así como una alteración estética. La terapéutica recomendada consta de evitar las áreas hipertróficas mediante el uso de otros sitios de aplicación e inyectar insulina en la periferia de las regiones atróficas en un intento por restituir el tejido adiposo subcutáneo.

**Edema por insulina.** En muchos diabéticos con hiperglucemia o cetoacidosis grave que se controla con insulina aparece algún grado de edema, meteorismo y visión borrosa. Esto se relaciona con aumento de peso de 0.5 a 2.5 kg. El edema regularmente desaparece solo en el transcurso de varios días a una semana, a menos que haya enfermedad cardíaca o renal fundamental. El edema se atribuye de modo primario a retención de  $Na^+$ , aunque la permeabilidad capilar aumentada relacionada con control metabólico inadecuado también puede contribuir.

**Tratamiento con insulina de cetoacidosis y otras situaciones especiales.** Los diabéticos con enfermedad aguda pueden presentar alteraciones metabólicas cuya gravedad o labilidad basta para justificar administración de insulina por

vía intravenosa. Ese tipo de terapéutica es más apropiado en sujetos con cetoacidosis. Aun cuando han surgido algunas controversias con respecto a la dosificación adecuada, la administración de una dosis relativamente baja de insulina (0.1 U/kg/h) producirá concentraciones plasmáticas de alrededor de 100  $\mu$ U/ml (suficientes para inhibir por completo la lipólisis y la gluconeogénesis, y para producir estimulación casi máxima de la captación de glucosa en individuos normales). En la mayoría de los pacientes con cetoacidosis, la glucemia disminuirá hacia casi 10%/h; la acidosis se corrige con mayor lentitud. A medida que procede el tratamiento, tal vez sea necesario proporcionar glucosa con insulina para evitar hipoglucemia, pero permitiendo la depuración de todas las cetonas. Algunos médicos prefieren iniciar la terapéutica con una dosis de saturación de insulina, pero esta táctica no parece necesaria, puesto que en el transcurso de 30 min de administración por vía intravenosa lenta y constante se alcanzan concentraciones de estado estable de la hormona. Los individuos en coma hiperglucémico no cetósico suelen ser más sensibles a la insulina que aquellos con cetoacidosis. El reemplazo apropiado de líquidos y electrolitos es una parte integral del tratamiento en ambas situaciones, puesto que siempre hay un déficit importante. Independientemente del régimen exacto de insulina que se utilice, la clave para que la terapéutica sea eficaz es la vigilancia cuidadosa y frecuente del estado clínico del enfermo, así como de la glucosa y los electrolitos. Un error habitual en el tratamiento de ese tipo de enfermos es la falta de suministro de insulina por vía subcutánea al menos 30 min antes que se suspenda la terapéutica por vía intravenosa. Esto es necesario debido a la vida media muy breve de la insulina.

La administración de insulina por vía intravenosa también es idónea para tratar pacientes con diabetes durante el perioperatorio y el parto (Jacobson y Sower, 1999). Empero, hay debates acerca de la vía óptima para proporcionar insulina en el transcurso de intervención quirúrgica. Si bien algunos médicos recomiendan la vía subcutánea, en la actualidad más especialistas sugieren la administración por vía intravenosa lenta. Los dos procedimientos que se utilizan más para el suministro de insulina por vía intravenosa son el régimen con velocidad variable y el método de administración de glucosa, insulina y potasio (GIK) (véase LeRoith *et al.*, 2000). Ambos métodos generan concentraciones plasmáticas estables de glucosa, líquidos y electrolitos durante el operatorio y posoperatorio. A pesar de esas recomendaciones, muchos médicos utilizan 50% de la dosis diaria normal de insulina como insulina de acción intermedia por vía subcutánea en la mañana antes de una operación, y después administran dextrosa al 5% por vía intravenosa lenta durante la intervención quirúrgica para conservar las cifras de glucosa. La estrategia anterior permite un control menor minuto a minuto, que es posible con los regímenes intravenosos, e incrementa la posibilidad de hipoglucemia. Los nuevos análogos de administración subcutánea, de tipo basal y acción rápida, permiten un control más uniforme de la glucemia, sin el inconveniente de la hipoglucemia. Investigaciones multicéntricas recientes han demostrado mejoría impresionante en el pronóstico del diabético, incluidas disminuciones significativas de la mortalidad, cuando se utilizaron regímenes intensivos de insulina (predominantemente intravenosa) para disminuir la glucemia después de infarto del miocardio u operaciones (Malmberg *et al.*, 1995; Davies y Lawrence, 2002; van den Berghe *et al.*, 2001; van den Berghe, 2004).

**Interacciones farmacológicas y metabolismo de la glucosa.** Muchos medicamentos pueden causar hipoglucemia o hiperglucemia, o alterar la respuesta de los diabéticos a los regímenes terapéuticos que están recibiendo. En el cuadro 60-5 se presentan algunos medicamentos con efectos hipoglucemiantes o hiperglucemiantes, y sus sitios de acción probables.

Además de insulina e hipoglucemiantes orales, los fármacos inductores de estados de hipoglucemia más frecuentes son los que dependen del *etanol*, *antagonistas de los receptores adrenérgicos  $\beta$* , y *salicilatos*. El efecto primario del etanol es la inhibición de la gluconeogénesis. Este efecto no es una reacción idiosincrásica, sino que se observa en todos los individuos. En diabéticos, los antagonistas de los receptores adrenérgicos  $\beta$  plantean riesgo de hipoglucemia debido a su capacidad para bloquear las acciones de las catecolaminas sobre la gluconeogénesis y la glucogenólisis. Esos compuestos también pueden enmascarar los síntomas mediados por el sistema nervioso simpático, relacionados con la disminución de la glucemia (p. ej., temblor y palpitaciones). Por otro lado, los salicilatos ejercen su efecto hipoglucemiante al aumentar la sensibilidad de las células  $\beta$  pancreáticas a la glucosa y potenciar la secreción de insulina. Esos fármacos también poseen un efecto débil insulinoide en la periferia. La *pentamidina*, medicamento contra protozoarios que en la actualidad se utiliza con frecuencia para tratar infecciones por *Pneumocystis carinii*, al parecer puede originar tanto hipoglucemia como hiperglucemia. El efecto hipoglucemiante depende de destrucción de las células  $\beta$  y liberación de insulina; el uso continuo puede causar hipoinsulinemia e hiperglucemia secundarias. Diversos fármacos no tienen acción hipoglucemiante directa, pero pueden potenciar las acciones de las sulfonilureas (véase más adelante en este capítulo).

Un número igualmente grande de medicamentos puede originar hiperglucemia en sujetos normales o perturbar el control metabólico en diabéticos. Muchos de los agentes en cuestión ejercen efectos directos en tejidos periféricos, que antagonizan las acciones de la insulina; ejemplos de ello serían adrenalina, glucocorticoides, antipsicóticos atípicos como *clozapina* y *olanzapina*, y medicamentos utilizados en la terapia antirretroviral fuertemente activos (*highly active antiretroviral therapy*, HAART) contra la infección por VIH-1 (en particular los inhibidores de proteasa). Otros fármacos originan hiperglucemia al inhibir directamente la secreción de insulina (como *fenilhidantoína*, *clonidina* y bloqueadores de conductos del calcio) o de manera indirecta a través de la disminución de potasio (diuréticos). Es importante conocer tales interacciones y modificar los regímenes terapéuticos para los diabéticos.

**Nuevas formas de insulino terapia.** Están en estudio diversas técnicas experimentales para la terapia con insulina, como el uso de nuevos tipos de insulinas, vías nuevas de administración, aparatos novedosos para aplicación intraperitoneal, gránulos implantables (*pellets*), el páncreas artificial de bucle cerrado, el trasplante de células insulares y de tejido pancreático, y la geneterapia.

**Nuevas vías de administración.** Se ha intentado proporcionar insulina por vía oral, nasal, rectal, por inhalación y por implantación subcutánea de píldoras. La más promisoría de esas alternativas es la inhalación, que puede lograrse al añadir diversos coadyuvantes, como *manitol*, *glicina* y *citrate de sodio* a la insulina a fin de aumentar su absorción a través de la mucosa pulmonar (Skyler *et al.*, 2001; Cefalu *et al.*, 2001). La absorción es rápida y se aproxima a la tasa que se alcanza con la administración de insulina regular por vía subcutánea. Se encuentran en proceso más investigaciones con el objeto de disminuir el tamaño de los sistemas de suministro mediante inhalación y aumentar la conveniencia de los mismos. Las píldoras implantables se han diseñado para liberar insulina con lentitud en el transcurso de días o semanas. Aun cuando los pacientes preferirían el suministro de la hormona por vía oral, y este último proporcionaría concentraciones relativas más altas de insulina en la circulación portal, los intentos por aumentar la absorción intestinal

**Cuadro 60-5**

Algunos fármacos que originan hipoglucemia o hiperglucemia

FÁRMACO	SITIO POSIBLE DE ACCIÓN			
	Páncreas	Hígado	Tejidos periféricos	Otros
<i>Fármacos con efectos hipoglucemiantes</i>				
Antagonistas del receptor adrenérgico $\beta$		+	+	+
Salicilatos	+			
Indometacina*				
Naproxén*				
Etanol		+		+
Clofibrato			+	
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina			+	
Litio		+	+	
Teofilina	+			
Calcio	+			
Bromocriptina			+	
Mabendazol	+			
Sulfonamidas				+
Sulbactam-ampicilina*				
Tetraciclina*				
Piridoxina		+		
Pentamidina <sup>†</sup>	+			
<i>Fármacos con efectos hiperglucemiantes</i>				
Adrenalina (epinefrina)	+	+	+	
Glucocorticoides		+	+	
Diuréticos	+		+	
Antipsicóticos atípicos <sup>‡</sup>			+	+
Inhibidores de proteasa de VIH-1 <sup>§</sup>				
Diazóxido	+			
Agonistas del receptor adrenérgico $\beta_2$	+	+	+	
Bloqueadores de conductos de calcio	+			
Fenilhidantoína	+			
Clonidina	+			+
Bloqueadores del receptor H <sub>2</sub>	+			
Pentamidina <sup>†</sup>				+
Morfina	+			
Heparina				+
Ácido nalidíxico				?
Sulfinpirazona*				
Marihuana				+
Nicotina*				

\*Según algunos señalamientos, los fármacos mencionados influyen en el control de la diabetes, pero no hay datos concluyentes de sus efectos en el metabolismo de carbohidratos. <sup>†</sup>El efecto a breve plazo incluye la liberación de insulina y la hipoglucemia. <sup>‡</sup>Antipsicóticos atípicos: clozapina, olanzapina y risperidona. <sup>§</sup>Inhibidores de la proteasa de VIH-1: ritonavir, lopinavir, aprenavir, nelfinavir, indinavir y saquinavir. FUENTE: con autorización de Koffler *et*

de la sustancia sólo han tenido resultados satisfactorios limitados. Se han enfocado los esfuerzos en la protección de la insulina por medio de encapsulación o incorporación en liposomas. Se ha utilizado administración experimental de insulina por vía intraperitoneal hacia la circulación portal en seres humanos, por periodo de varios meses.

**Trasplante y tratamiento con genes.** Son métodos interesantes para la restitución de insulina. El trasplante pancreático segmentario se ha utilizado con buenos resultados en varios cientos de enfermos (Sutherland *et al.*, 2004). Empero, la intervención quirúrgica es compleja desde el punto de vista técnico y regularmente sólo se considera en sujetos con enfermedad avanzada y complicaciones. Los beneficios mejor documentados se han observado en personas que también necesitan un riñón en trasplante para tratar la nefropatía diabética. En teoría, son menos complicados los trasplantes de células de islotes, y los protocolos fructíferos para realizarlos se basaron en progresos en la preparación de los islotes y un nuevo régimen inmunosupresor sin glucocorticoides (Robertson, 2004). No hay certeza en cuanto a la utilidad exacta del trasplante de células hísticas y son muy escasas las preparaciones disponibles de dichas células. En roedores se ha utilizado la geneterapia con empleo de factores de transcripción que regulan la función de las células  $\beta$  para transdiferenciar hepatocitos, y volverlos células del páncreas endocrino funcional y así eliminar la necesidad de administrar insulina durante meses en los modelos experimentales de la diabetes mellitus (Meivar-Levy y Ferber, 2004).

## HIPOGLUCEMIANTES ORALES

**Historia.** A diferencia de los estudios sistemáticos que culminaron en el aislamiento de la insulina, las *sulfonilureas* fueron descubiertas accidentalmente. En 1942 Janbon *et al.* observaron que algunas sulfonamidas originaban hipoglucemia en animales de experimentación. Poco después, la primera sulfonilurea clínica en humanos fue la *1-butil-3-sulfonilurea (carbutamida)* para tratar la diabetes. Más tarde fue retirada del mercado, por los efectos adversos que tenía en la médula ósea, pero dicho compuesto permitió la síntesis de toda una clase de sulfonilureas. En los comienzos del decenio de 1950 se hicieron los estudios de la *tolbutamida* en humanos, el primer miembro utilizado ampliamente de dicho grupo, en sujetos con diabetes mellitus de tipo 2. Desde esa fecha se han utilizado a nivel mundial unos 20 agentes distintos de esta categoría.

En 1997, en Estados Unidos se aprobó para uso en personas la *repaglinida*, que fue el primer miembro de una nueva clase de secretagogos orales de insulina (derivados de ácido benzoico) llamados *me-glitinidas*; el agente mencionado tuvo gran aceptación como fármaco de acción rápida antes de las comidas, para limitar la hiperglucemia posprandial.

A principios del siglo XX se observó que una planta (*Galega officinalis*), que se utilizó para tratar diabetes en Europa durante la época medieval, contiene guanidina, que posee propiedades hipoglucemiantes, pero es demasiado tóxica para uso clínico. Durante el decenio de 1920 se investigó la utilización de *biguanidas* en la diabetes, pero éstas quedaron eclipsadas por el descubrimiento de la insulina. Más tarde se encontró que el antipalúdico *cloroguanida* muestra acción hipoglucemiante débil. Poco después de la introducción de las sulfonilureas, quedaron disponibles las primeras biguanidas para uso clínico. Aun así, la *fenformina*, el medicamento primario de este grupo, fue retirado del mercado en Estados Unidos y Europa debido a un incremento de la frecuencia de acidosis láctica vinculada con su uso. Otra biguanida, la metformina, se ha utilizado de manera extensa en Europa, sin efectos adversos importantes y, en 1995, se aprobó para usar en Estados Unidos.

Las *tiazolidinedionas* se introdujeron en 1997 como la segunda clase principal de “sensibilizadores a la insulina”. Estos fármacos se unen a receptores activados por proliferador de peroxisomas (principalmente PPAR $\gamma$ [*peroxisome proliferator-activated receptors*]), lo que da por resultado aumento de la captación de glucosa en los músculos y decremento de la producción endógena de glucosa. El primero de estos medicamentos, la *troglitazona*, fue retirada del mercado en Estados Unidos en el año 2000 debido a su vínculo con toxicidad hepática. Otros dos fármacos de esta clase, la *rosiglitazona* y la *pioglitazona*, no se han relacionado con toxicidad hepática difundida y se utilizan en todo el mundo.

## Sulfonilureas

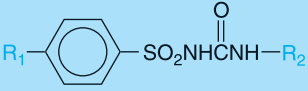
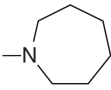

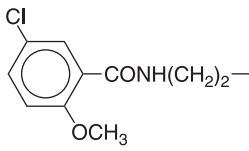
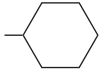
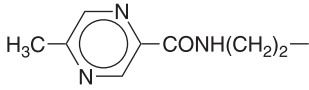
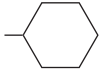
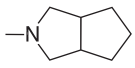
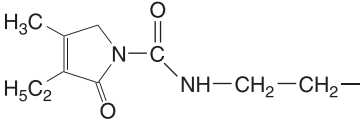
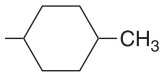
**Propiedades químicas.** Las sulfonilureas se dividen tradicionalmente en dos grupos o generaciones de fármacos. En el cuadro 60-6 se muestran sus relaciones estructurales. Todos los miembros de esta clase de medicamentos son arilsulfonilureas sustituidas. Difieren por sustituciones en la posición *para* del anillo benceno y en un residuo de nitrógeno de la mitad de urea. El primer grupo de las sulfonilureas incluye tolbutamida, *acetohexamida*, *tolazamida* y *clorpropamida*. Ha surgido una segunda generación más potente de sulfonilureas hipoglucemiantes que incluyen *gliburida (glibenclamida)*, *glipizida*, *gliclazida* y *glimepirida*.

**Mecanismo de acción.** Las sulfonilureas causan hipoglucemia al estimular la liberación de insulina a partir de las células  $\beta$  pancreáticas. Con todo, sus acciones en el tratamiento de la diabetes son más complejas. La administración aguda de sulfonilureas a pacientes con diabetes tipo 2 aumenta la liberación de insulina desde el páncreas. Las sulfonilureas también pueden incrementar las cifras de insulina al reducir la depuración de la hormona en el hígado. En el transcurso de los meses iniciales de la terapéutica con sulfonilurea hay aumento de las concentraciones plasmáticas de insulina en ayuno, así como de las respuestas con insulina ante exposición a glucosa por vía oral. Con la administración crónica, las cifras circulantes de insulina declinan hasta llegar a las cifras previas al tratamiento, pero, a pesar de esta reducción de las concentraciones de insulina, se conservan cifras plasmáticas reducidas de glucosa. No está clara la explicación de esto, pero puede relacionarse con reducción de la glucosa plasmática, lo cual permite que la insulina circulante tenga efectos más pronunciados sobre sus tejidos blanco, y con el hecho de que la hiperglucemia crónica en sí altera la secreción de insulina (toxicidad por glucosa).

La ausencia de los efectos estimulantes inmediatos de las sulfonilureas en la secreción de insulina durante su administración por largo tiempo, se ha atribuido a la disminución del número de receptores superficiales celulares, para las sulfonilureas, en las células  $\beta$  pancreática. Si se interrumpe el empleo de las sulfonilureas durante largo tiempo, reaparece la respuesta de células  $\beta$  pancreáticas a la administración inmediata del fármaco. Las sulfonilureas también estimulan la liberación de somatostatina y pueden suprimir levemente la secreción de glucagon.

**Cuadro 60-6**

Fórmulas estructurales de las sulfonilureas

FÓRMULA GENERAL: 		
Análogos de primera generación	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Tolbutamida (ORINASE, otros)	H <sub>3</sub> C—	—C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
Clorpropamida (DIABINESE, otros)	Cl—	—C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
Tolazamida (TOLINASE, otros)	H <sub>3</sub> C—	
Acetohexamida (DYMELOR, otros)	H <sub>3</sub> CCO—	
Análogos de segunda generación	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Gliburida (Glibenclamida, MICRONASE, DIABETA, otros)		
Glipizida (GLUCOTROL, otros)		
Gliclazida (DIAMICRON, otros; no disponible en Estados Unidos)	H <sub>3</sub> C—	
Glimepirida (AMARYL)		

Las sulfonilureas se unen a las subunidades SUR1 y bloquean el conducto de potasio sensible a ATP (Aguilar-Bryan *et al.*, 1995; Philipson y Steiner, 1995). De ese modo, dichos fármacos remedian la acción de los secretagogos fisiológicos

(como glucosa, leucina), que también disminuyen la conductancia de dicho conducto. La menor conductancia de K<sup>+</sup> causa despolarización de la membrana y entrada de Ca<sup>2+</sup> a través de conductos para ese mineral sensibles al voltaje.

Han surgido controversias acerca de si las sulfonilureas poseen o no efectos extrapancreáticos importantes en clínica. En general, los intentos por atribuir las acciones hipoglucemiantes a largo plazo de las sulfonilureas a cambios específicos del efecto de la insulina sobre tejidos blanco, quedan desorientados por los efectos de una glucemia disminuida prevaleciente. Aun cuando es posible demostrar acciones extrapancreáticas de las sulfonilureas, tienen importancia clínica menor en la terapéutica de individuos con diabetes tipo 2.

**Absorción, biotransformación y excreción.** Las sulfonilureas poseen espectros de actividad similares; así, sus propiedades farmacocinéticas son sus características más distintivas (véase Apéndice II). Aun cuando hay diferencias de las velocidades de absorción de las distintas sulfonilureas, se absorben con eficacia a partir del tubo digestivo. No obstante, los alimentos y la hiperglucemia pueden reducir la absorción de sulfonilureas. La hiperglucemia en sí inhibe la motilidad gástrica e intestinal y, de este modo, puede retrasar la absorción de muchos medicamentos. En vista del tiempo necesario para alcanzar una concentración óptima en plasma, las sulfonilureas con vida media breve pueden ser más eficaces cuando se administran 30 min antes de las comidas. Las sulfonilureas en plasma se encuentran en gran parte (90 a 99%) unidas a proteína, en especial a albúmina; la unión a proteínas plasmáticas es menor para la clorpropamida y mayor para la glibenclamida. Los volúmenes de distribución de casi todas las sulfonilureas son de alrededor de 0.2 L/kilogramo.

La vida media y lo extenso del metabolismo de las sulfonilureas de primera generación varían sobremanera. La vida media de la acetohexamida es breve, pero el fármaco se reduce a un compuesto activo con vida media similar a la de la tolbutamida y tolazamida (4 a 7 h). Puede ser necesario proporcionar esos fármacos en dosis diarias divididas. La clorpropamida tiene vida media prolongada (24 a 48 h). Los medicamentos de segunda generación son unas 100 veces más potentes que los del primer grupo. Si bien sus vidas medias son breves (3 a 5 h), sus efectos hipoglucemiantes quedan de manifiesto durante 12 a 24 h, y a menudo es posible administrarlos una vez al día. No está clara la razón de la discrepancia entre la vida media y la duración de acción de esos fármacos.

Todas las sulfonilureas se metabolizan en el hígado y los metabolitos se excretan en la orina. El metabolismo de la clorpropamida es incompleto, y alrededor de 20% del compuesto se excreta sin cambios. Así, las sulfonilureas deben proporcionarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

**Reacciones adversas.** Los efectos adversos de las sulfonilureas son poco frecuentes; sobrevienen en casi 4% de quienes toman fármacos de primera generación, y tal vez un poco menos frecuentemente en sujetos que reciben los de segunda generación. Como es de esperarse, las sulfonilureas pueden causar reacciones de hipoglucemia, incluso coma. Este es un problema particular en ancianos con alteraciones de la función hepática o renal que están tomando sulfonilureas de acción más prolongada. Es posible clasificarlas en

orden del riesgo decreciente de que causen hipoglucemia. Se tiende a considerar que el uso de sulfonilureas de acción más larga originaba una mayor prevalencia de hipoglucemia, a severación cierta cuando se comparan los preparados antiguos como la clorpropamida (de larga acción) con la tolbutamida (de acción corta). Sin embargo, las sulfonilureas de segunda generación más recientes muestran incidencias muy dispares como causa de hipoglucemia, a pesar de que su semivida es similar. Sobre tal base se ha señalado que la glibenclamida origina hipoglucemia en 20 a 30% de quienes la usan, en tanto que otra sulfonilurea de larga acción, la glimepirida, causa hipoglucemia sólo en 2 a 4% de los usuarios. Una versión de larga acción modificada de la glipizida también origina una menor frecuencia de hipoglucemia, en comparación con la glibenclamida.

Estudios recientes han aportado conocimientos de las bases fisiológicas de las cifras distintas de hipoglucemia que surgen con estas sulfonilureas de larga acción. Como ya fue descrito en el caso de la insulina, la capacidad del organismo para inhibir una secreción endógena de insulina es un elemento clave para la defensa homeostásica contra la hipoglucemia. Dicha inhibición de la secreción de insulina (que depende de glucosa) durante la hipoglucemia, se observa con la glimepirida, pero no con la glibenclamida. Como aspecto adicional, el nivel de glucagon, hormona contrarreguladora que es la principal antagonista de la insulina, al parecer disminuye por acción de la glibenclamida durante la hipoglucemia, pero no se pierde durante la administración de glimepirida.

La hipoglucemia profunda en el anciano puede asumir la forma inicial de una emergencia neurológica aguda que remede un accidente cerebrovascular. Por tal razón, es importante medir el nivel de glucosa plasmática en todo anciano que acuda al médico por primera vez con síntomas neurológicos agudos. Dada la semivida larga de algunas sulfonilureas, puede ser necesario tratar a los ancianos hipoglucémicos, durante 24 a 48 h con un goteo intravenoso de una solución glucosada.

Muchos otros medicamentos pueden potenciar los efectos de las sulfonilureas, en particular las de primera generación, al inhibir su metabolismo o excreción. Algunos fármacos también desplazan a las sulfonilureas desde las proteínas de unión, lo cual incrementa las concentraciones libres de manera transitoria; comprenden otras sulfonamidas, *clofibrato* y salicilatos. Otros compuestos, en especial el etanol, pueden aumentar el efecto de las sulfonilureas al causar hipoglucemia.

Otros efectos adversos de las sulfonilureas incluyen náuseas y vómitos, ictericia colestática, agranulocitosis, anemias aplásica y hemolítica, reacciones de hipersensibilidad generalizadas, y dermatológicas. Alrededor de 10 a 15% de los enfermos que reciben esos medicamentos, en particular clorpropamida, presenta una reacción inducida por alcohol similar a la generada por *disulfiram* (véase cap. 23). Las sulfonilureas, en especial la clorpropamida, también pueden inducir hiponatremia al potenciar los efectos de la hormona antidiurética sobre los conductos colectores renales (véase cap. 29). Este efecto adverso indeseable aparece hasta en 5% de los



pacientes; se observa con menos frecuencia con glibenclámi-da, glipizida y glimepirida. Dicho efecto en la retención de agua se ha utilizado con provecho terapéutico en sujetos con formas leves de diabetes insípida de tipo central.

Un debate prolongado se centró alrededor de si el tratamiento con sulfonilureas se relaciona o no con incremento de la mortalidad cardiovascular; esta posibilidad se sugirió en un estudio multicéntrico grande (el University Group Diabetes Program o UGDP), que se diseñó para comparar el efecto de la dieta, los compuestos por vía oral (tolbutamida o fenformina), y de la terapéutica con insulina a dosis fijas sobre la aparición de complicaciones vasculares en la diabetes tipo 2. Durante un periodo de ocho años de observación, quienes recibieron tolbutamida tuvieron una tasa dos veces más alta de muerte de origen cardiovascular que los pacientes tratados con placebo o insulina (Meinert *et al.*, 1970). A continuación hubo un debate que duró 10 años con respecto a la validez de esta conclusión, porque la observación fue inesperada, el estudio no se había diseñado para probar esta cuestión y porque toda la mortalidad excesiva ocurrió únicamente en tres centros. Sin embargo, el reciente UKPDS (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998a) demostró con claridad mortalidad excesiva nula de origen cardiovascular en el transcurso de un periodo de 14 años en pacientes que estuvieron recibiendo sulfonilureas de primera o segunda generaciones. Es importante destacar que algunas de las sulfonilureas más nuevas pudieran conferir mayores beneficios de orden cardiovascular, en comparación con los compuestos de la segunda generación. La glimepirida, que es la sulfonilurea de distribución más reciente, aporta efectos beneficiosos en el preconditionamiento isquémico, en comparación con la glibenclámi-da. La respuesta fisiológica a un cuadro isquémico en los vasos coronarios es la vasodilatación refleja al surgir un nuevo episodio isquémico; dicho reflejo al parecer no se pierde con la glimepirida, pero disminuye con la glibenclámi-da.

**Aplicaciones terapéuticas.** Las sulfonilureas se utilizan para controlar la hiperglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 en quienes es imposible alcanzar control apropiado sólo con cambios de la dieta. Sin embargo, en todos los enfermos las restricciones continuas de la dieta son esenciales para aumentar al máximo la eficacia de las sulfonilureas. Las contraindicaciones para el uso de esos medicamentos comprenden diabetes tipo 1, embarazo, amamantamiento y, en el caso de preparados más antiguos, insuficiencia hepática o renal grave.

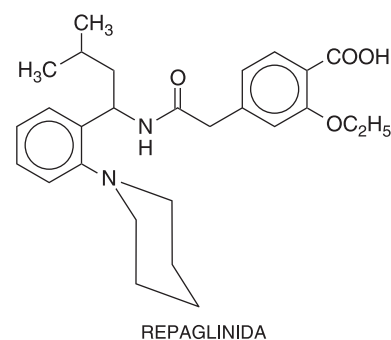
Cincuenta a 80% de los pacientes seleccionados de manera apropiada mostrarán reacción inicial a un hipoglucemiante oral. Todos los compuestos parecen ser igual de eficaces. Las concentraciones de glucosa a menudo se disminuyen lo suficiente como para aliviar los síntomas de hiperglucemia, pero pueden no alcanzar cifras normales. Puesto que las complicaciones de la diabetes pueden relacionarse con hiperglucemia, el objetivo del tratamiento debe ser la normalización de las cifras de glucosa tanto en ayuno como posprandiales. Alrededor de 5 a 10% de pacientes por año que tengan reacción inicial a la sulfonilurea se convierte en fracaso secundario, según se define por hiperglucemia inadmisibles. Esto puede sobrevenir como resultado de un cambio del metabolismo del fármaco, progresión de la insuficiencia de células  $\beta$ , cambio del apego a la dieta prescrita, o diagnóstico erróneo de un paciente con diabetes tipo 1 de inicio lento. El medicamento adicional por vía oral producirá una respuesta satisfactoria, pero la mayoría de esos enfermos requerirá insulina a la postre.

La dosis diaria inicial de tolbutamida es de 500 mg, en tanto 3 000 mg es la dosis total con eficacia máxima. La tolazamida y la clorpropamida por lo general se administran en una dosis diaria de 100 a 250 mg, en tanto 1 000 (tolazamida) a 750 mg (clorpropamida) es la dosis máxima. La tolbutamida y tolazamida a menudo se toman dos veces al día, 30 min antes del desayuno y la cena. La dosis diaria inicial de glibenclámi-da es de 2.5 a 5 mg, en tanto no se recomiendan dosis diarias de más de 20 mg. El tratamiento con glipizida regularmente se inicia con 5 mg una vez al día. La dosis diaria máxima recomendada es de 40 mg; las dosis diarias de más de 15 mg deben dividirse. La dosis de inicio de gliclazida es de 40 a 80 mg/día, y la dosis diaria máxima, de 320 mg. El tratamiento con glimepirida puede empezar con dosis de apenas 0.5 mg una vez al día. La dosis diaria máxima eficaz del fármaco es de 8 mg. La terapéutica con las sulfonilureas debe guiarse por la respuesta del paciente individual, que ha de vigilarse con frecuencia.

En algunos sujetos con diabetes tipo 1 y 2 se han utilizado combinaciones de insulina y sulfonilureas. Estudios en enfermos con diabetes tipo 1 no han proporcionado prueba alguna de que la terapéutica combinada mejore el control de la glucosa. Los resultados en personas con diabetes tipo 2 son más interesantes, pero no concluyentes. Algunos estudios no han revelado beneficios del tratamiento combinado, en tanto otros han mostrado una pequeña mejoría del control metabólico. Un requisito para un efecto beneficioso de la terapéutica combinada es que haya actividad residual de las células  $\beta$ ; también se ha sugerido que una diabetes de corta duración es anuncio de reacción adecuada.

## Repaglinida

La *repaglinida* (PRADIN) es un secretagogo de insulina, que se administra por vía oral, de la clase de meglitinida. Este medicamento es un derivado del ácido benzoico, y su estructura (que se presenta a continuación) no muestra vínculo con la de las sulfonilureas.



Al igual que las sulfonilureas, la repaglinida estimula la liberación de insulina al cerrar canales del potasio dependientes de ATP en las células  $\beta$  pancreáticas. El fármaco se absorbe con rapidez a partir del tubo digestivo; se obtienen concentraciones sanguíneas máximas en el transcurso de 1 h. La vida media del medicamento es de alrededor de 1 h. Estas características del fármaco permiten el uso preprandial múltiple, en comparación con la dosificación una o dos veces al

día clásica de las sulfonilureas. La repaglinida se metaboliza de manera primaria en el hígado a derivados inactivos; debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática; dado que una proporción pequeña (alrededor de 10%) se metaboliza en los riñones, en pacientes con insuficiencia renal su dosis también debe aumentarse con precaución y, al igual que con las sulfonilureas, el principal efecto secundario es la hipoglucemia.

## Nateglinida

La *nateglinida* (STARLIX) es un secretagogo de la insulina, eficaz por vía oral, derivado de la D-fenilalanina. Al igual que las sulfonilureas y la repaglinida, estimula la secreción de insulina al bloquear canales de potasio sensibles a ATP en células  $\beta$  pancreáticas. Favorece una secreción más rápida pero menos sostenida de insulina que otros antidiabéticos por vía oral disponibles (Kalbag *et al.*, 2001). El principal efecto terapéutico del fármaco es reducir los aumentos de la glucemia posprandiales en diabéticos tipo 2. La Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos aprobó la nateglinida para uso en DM tipo 2, y es más eficaz si se administra 1 a 10 min antes de una comida, en una dosis de 120 mg. La nateglinida se metaboliza de manera primaria mediante el hígado; así, debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Alrededor de 16% de la dosis administrada se excreta por los riñones como fármaco sin cambios. No se requiere ajuste de la dosificación en sujetos con insuficiencia renal. El tratamiento con nateglinida puede producir menos episodios de hipoglucemia que otros secretagogos de la insulina administrados por vía oral disponibles en la actualidad, incluida la repaglinida (Horton *et al.*, 2001).

## Biguanidas

La metformina (GLUCOPHAGE, otros) y la fenformina se introdujeron en 1957, y la *buformina*, en 1958; esta última tuvo uso limitado, pero las dos primeras se utilizaron ampliamente. La fenformina dejó de usarse en muchos países durante el decenio de 1970 debido a una relación con acidosis láctica. La metformina sólo rara vez ha mostrado vínculo dicha complicación y se ha utilizado ampliamente en Europa y Canadá; quedó disponible en Estados Unidos en 1995; administrada sola o en combinación con una sulfonilurea mejora el control de la glucemia y las concentraciones de lípidos en sujetos que muestran poca respuesta a la dieta o a una sulfonilurea sola (DeFronzo *et al.*, 1995).

**Mecanismo de acción.** La metformina es un antihiper glucemiante, no un hipoglucemiante (véase Bailey, 1992). No causa liberación de insulina a partir del páncreas, ni produce hipoglucemia, incluso a dosis grandes. La metformina no posee acciones importantes sobre la secreción de glucagon, cortisol, hormona del crecimiento o somatostatina. La metformina disminuye las concentraciones de glucosa de manera

primaria al aminorar la producción hepática de glucosa y aumentar la acción de la insulina en el músculo y la grasa. A nivel molecular, las acciones mencionadas son mediadas (cuando menos en parte) por la activación de la proteincinasa activada por AMP celular (AMP cinasa) (véase más adelante en este capítulo y Zhou *et al.*, 2001). Hay controversias respecto al mecanismo mediante el cual la metformina reduce la producción hepática de glucosa, pero la mayor parte de los datos indica un efecto sobre reducción de la gluconeogénesis (Stumvoll *et al.*, 1995). La metformina también puede disminuir la glucosa plasmática al reducir la absorción de la glucosa desde el intestino, pero no se ha demostrado que este efecto tenga importancia clínica.

**Absorción, excreción y dosis.** La metformina se absorbe principalmente a partir del intestino delgado. Es estable, no se une a proteínas plasmáticas y se excreta sin cambios en la orina. Tiene vida media de cerca de 2 h. La dosis diaria máxima recomendada en Estados Unidos es de 2.5 g, tomados en tres dosis con las comidas.

**Precauciones y efectos adversos.** Las personas con disfunción renal no deben recibirla. Otras contraindicaciones comprenden hepatopatías, el antecedente de acidosis láctica de cualquier causa, la insuficiencia cardíaca en que se necesita farmacoterapia o la neumopatía hipóxica crónica. También es necesario interrumpir temporalmente el uso del fármaco antes de administrar por vía endovenosa *medio de contraste* y antes de cualquier procedimiento quirúrgico. No se administrará nuevamente el medicamento antes de 48 h, después de practicar tales procedimientos y será mejor no usarlo hasta que se juzgue que la función renal es normal. Todos esos padecimientos predisponen al incremento de la producción de lactato y, por consecuencia, a las complicaciones letales de la acidosis láctica. La incidencia informada de este último tipo de acidosis durante terapéutica con metformina es de menos de 0.1 casos por 1 000 pacientes al año, y el riesgo de mortalidad es aún más bajo.

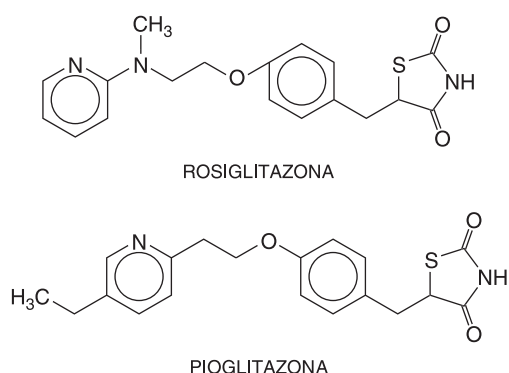
Los efectos adversos agudos de la metformina, que ocurren en hasta 20% de los pacientes, incluyen diarrea, molestias abdominales, náuseas, sabor metálico y anorexia. En general, éstos se minimizan al incrementar lentamente la dosificación y tomar el fármaco con las comidas. Durante tratamiento prolongado, a menudo hay decremento de la absorción intestinal de *vitamina B<sub>12</sub>* y *folato*. Los complementos de calcio revierten el efecto de la metformina sobre la absorción de la *vitamina B<sub>12</sub>*.

El clínico prestará atención a la interrupción del tratamiento con metformina si el nivel de lactato plasmático excede de 3 mM o si ha disminuido la función de riñones o hígado. También es prudente interrumpir el su uso si el individuo experimentará ayuno duradero o se someterá a una dieta con muy pocas calorías. El infarto del miocardio o la septicemia obligan a interrumpir inmediatamente su consumo. La metformina por lo común se administra en fracciones dos a tres veces al día, y la dosis eficaz máxima es de 2.5 g/día. Disminuye las cifras de hemoglobina  $A_{1c}$  aproximadamente 2%, efecto similar al que poseen algunas sulfonilureas. No estimula el incremento ponderal y puede aminorar 15 a 20% el nivel de triglicéridos plasmáticos. Hay un consenso amplio de que la disminución del nivel de hemoglobina  $A_{1c}$  por cualquier fármaco (insulina o agentes orales) disminuye la frecuencia de complicaciones microvasculares. Sin embargo, la metformina ha sido el único agente terapéutico que ha disminuido con certeza los trastornos macrovasculares en la diabetes mellitus de tipo 2 (U.K. Prospective Diabetes Study Group, 1998b). Se le puede administrar en forma combinada con sulfonilureas, tiazolidinedionas, insulina o ambas. Se cuenta con algunas

combinaciones que tienen dosis fijas de metformina y glibenclamida (GLUCOVANCE, otros compuestos), glipizida (METAGLIP) y rosiglitazona (AVANDAMET).

## Tiazolidinedionas

En humanos se han utilizado tres compuestos de esta categoría que son la troglitazona, la rosiglitazona y la pioglitazona; sin embargo, la primera fue retirada del mercado porque se acompañaba de efectos tóxicos graves en el hígado. La rosiglitazona y la pioglitazona disminuyen 1 a 1.5% los niveles de hemoglobina A<sub>1c</sub> en sujetos con diabetes mellitus de tipo 2. Los dos fármacos pueden combinarse con insulina u otros tipos de agentes orales que disminuyen el nivel de glucosa. Las tiazolidinedionas tienden a incrementar el nivel de colesterol de lipoproteína de alta densidad (*high-density lipoproteins*, HDL), pero tienen efectos variables en los niveles de triglicéridos y colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL). Las estructuras de rosiglitazona y pioglitazona son:



**Mecanismo de acción.** Las tiazolidinedionas son agonistas selectivos para el receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas (PPAR $\gamma$ ) nuclear. Estos fármacos se unen al PPAR $\gamma$  que, a su vez, activa a genes que tienen capacidad de respuesta a la insulina y que regulan el metabolismo de carbohidratos y lípidos. La acción de las tiazolidinedionas exige la presencia de insulina. Estos medicamentos ejercen sus principales efectos al disminuir la resistencia a la insulina en tejidos periféricos, pero también pueden aminorar la producción de glucosa en el hígado. Las tiazolidinedionas aumentan el transporte de glucosa hacia el tejido muscular y adiposo al incrementar la síntesis de formas específicas de las proteínas transportadoras de glucosa, y la translocación de las mismas. Las tiazolidinedionas también pueden activar genes que regulan el metabolismo de ácidos grasos libres en tejidos periféricos. El músculo es el principal tejido sensible a la insulina, pero en él (fibra estriada) prácticamente no se observa

el PPAR $\gamma$ ; ello ha desencadenado dudas sobre la forma en que las tiazolidinedionas disminuyen la resistencia de tejidos periféricos a la insulina. Una sugerencia es que la activación de PPAR $\gamma$  en tejido adiposo aminora la penetración de ácidos grasos en el músculo, con lo cual disminuye la resistencia a la insulina. Otros planteamientos incluyen activación de hormonas adipocíticas, adipocinas, o ambos componentes, de las cuales la más promisoría es la adiponectina. Esta última se acompaña de incremento de la sensibilidad a la insulina y según señalamientos, incrementa la sensibilidad a dicha hormona al elevar los niveles de cinasa de AMP, que estimula el transporte de glucosa al interior del músculo e intensifica la oxidación de ácidos grasos (Havel, 2003). Las acciones de la metformina y las tiazolidinedionas al parecer convergen en la cinasa de AMP, razón por la cual se le ha considerado como una “candidata” atractiva para usarse como fármaco (Ruderman y Prentki, 2004).

**Absorción, excreción y dosis.** La rosiglitazona (AVANDIA) y la pioglitazona (ACTOS) se toman una vez al día. Ambos fármacos se absorben en alrededor de 2 h, pero el efecto clínico máximo no se observa sino hasta después de seis a 12 semanas. Las tiazolidinedionas se metabolizan en el hígado y pueden administrarse a pacientes con insuficiencia renal, pero no deben utilizarse en presencia de hepatopatía activa ni de aumentos importantes de las transaminasas hepáticas séricas.

La rosiglitazona es metabolizada por el citocromo P450 (CYP) 2C8 del hígado, en tanto que la pioglitazona lo es por CYP3A4 y CYP2C8. Como se expuso en el capítulo 3, otros fármacos que inducen o inhiben las dos enzimas mencionadas causan interacciones medicamentosas. No se han descrito interacciones clínicamente importantes entre las tiazolidinedionas disponibles y otras clases de fármacos, pero están en marcha nuevos estudios.

**Precauciones y efectos adversos.** Es necesario valorar de manera seriada la función del hígado en toda persona que recibe tiazolidinedionas, a pesar de que rara vez la pioglitazona y la rosiglitazona han producido efectos tóxicos en dicha glándula (12 casos hasta julio de 2004). Dicha cifra menor de toxicidad en el hígado se ha atribuido a que el compuesto no tiene la cadena lateral tocoferol que estaba incluida en la molécula de troglitazona. Como aspecto adicional, los casos raros de hepatotoxicidad que surgieron con las tiazolidinedionas de la segunda generación, al parecer son menos intensos que los que aparecen con la troglitazona. Los efectos tóxicos en el hígado se manifestaron varios meses después de comenzar el uso de los dos medicamentos. Es importante no administrar fármacos de esta categoría a toda persona que en ocasiones anteriores durante la administración de ellos presentó signos de toxicidad en el hígado (incluso anomalías en las pruebas de función hepática). Según señalamientos, los productos de esta clase causan anemia, incremento ponderal, edema y expansión del volumen plasmático. Hay mayor posibilidad de que surja edema si se

combinan los agentes mencionados, con la insulina; tampoco se utilizarán los fármacos en cuestión en individuos que muestran insuficiencia cardíaca de clases 3 o 4 de la New York Heart Association. En término de seis meses de usar alguna tiazolidinediona se observa a veces retención de líquidos o incluso insuficiencia cardíaca manifiesta. En casi todos los casos no ha habido antecedente de dicha insuficiencia en los pacientes, pero todos tuvieron alguna anormalidad oculta en la función cardíaca. Los sujetos hipertensos y obesos y los que muestran disfunción diastólica cardíaca son los expuestos al mayor peligro de presentar retención de líquidos con las tiazolidinedionas. Los productos de esta categoría también inducen edema periférico que es independiente de la insuficiencia cardíaca; entre los mecanismos propuestos están el incremento ponderal, expansión del volumen plasmático después de disminuir la excreción de sodio por riñones, o un efecto directo que intensifica la permeabilidad vascular. Es necesario tratar las exacerbaciones de la retención de líquidos, la insuficiencia cardíaca, o ambos cuadros, e interrumpir el uso de la tiazolidinediona que se administra.

La posibilidad de contar con las tiazolidinedionas como potentes ligandos de PPAR $\gamma$  ha abierto nuevas opciones en la investigación clínica. Los estudios investigan si tales compuestos mejoran la sensibilidad a la insulina en la lipodistrofia vinculada con VIH (véase cap. 50). También están en marcha estudios que exploran los efectos de las tiazolidinedionas en la esteatosis hepática de origen no alcohólico. Por último, en algunos estudios de un solo sitio se ha averiguado si la rosiglitazona lentifica la evolución de lesiones ateromatosas en arterias carótidas y coronarias en sujetos no diabéticos y en quienes tienen DM tipo 2. Los resultados hasta la fecha han sido ambiguos y están en marcha nuevos estudios multicéntricos.

## Inhibidores de la glucosidasa $\alpha$

Reducen la absorción intestinal de almidón, dextrina y disacáridos al inhibir la acción de la glucosidasa  $\alpha$  del borde en cepillo intestinal. La inhibición de esta enzima lentifica la absorción de carbohidratos; el aumento posprandial de la glucosa plasmática disminuye en sujetos tanto normales como diabéticos.

Los inhibidores de glucosidasa  $\alpha$  no estimulan la liberación de insulina, y en consecuencia, no originan hipoglucemia. Cabe pensar en ellos como fármacos únicos en ancianos o en pacientes que de manera predominante presentan hiperglucemia posprandial. De modo típico, los inhibidores de glucosidasa  $\alpha$  se utilizan en combinación con otros antidiabéticos orales, insulina o ambos productos. Es importante administrarlos en el comienzo de una comida y es pequeña su absorción después de ingeridos.

La *acarbosa* (PRECOSE), un oligosacárido de origen microbiano, y el *miglitol* (GLYSET), un derivado de la desoxinójirimicina, también inhiben de manera competitiva a la glucoamilasa y a la sacarasa, pero tienen efectos débiles sobre

la amilasa  $\alpha$  pancreática. Reducen las concentraciones plasmáticas posprandiales de glucosa en sujetos con DM tipo 1 y DM tipo 2. Los inhibidores de la glucosidasa  $\alpha$  pueden tener profundos efectos sobre las concentraciones de hemoglobina A<sub>1c</sub> en pacientes con DM tipo 2 que presentan hiperglucemia grave. De cualquier modo, en sujetos con hiperglucemia leve a moderada, el potencial de disminución de glucosa de los inhibidores de la glucosidasa  $\alpha$  (valorado mediante las concentraciones de hemoglobina A<sub>1c</sub>) es de alrededor de 30 a 50% del de otros antidiabéticos por vía oral.

Los inhibidores de la glucosidasa  $\alpha$  causan malabsorción, flatulencia, diarrea y meteorismo abdominal vinculados con la dosis. La titulación lenta de la dosis del fármaco (25 mg al principio de una comida, durante cuatro a ocho semanas, seguidos por aumentos a intervalos de cuatro a ocho semanas, hasta 75 mg antes de cada comida) reducirá los efectos secundarios gastrointestinales. Se administran dosis menores con refrigerios. La acarbosa es más eficaz cuando se administra con una dieta con alto contenido de almidón y fibra, con restricción de glucosa y sacarosa. Si ocurre hipoglucemia cuando se utilizan inhibidores de la glucosidasa  $\alpha$  con insulina o un secretagogo de esta última, debe administrarse glucosa más que sacarosa, almidón o maltosa.

## Disminución en la incidencia de DM tipo 2

A nivel mundial, uno de los problemas de salud en expansión cada vez más rápida es la diabetes mellitus tipo 2. Además, el número de personas que muestran trastornos en la tolerancia a la glucosa (calificados a menudo de *prediabéticos*) pudiera ser igual e incluso mayor que el de diabéticos declarados. En Estados Unidos se hace el diagnóstico de la enfermedad en casi 20 millones de personas, quizá el doble de quienes tienen *trastornos en la tolerancia a la glucosa (impaired glucose tolerance, IGT)*, definida como las concentraciones de glucosa en plasma con sujeto en ayunas entre 100 y 126 mg/100 ml (5.6 a 7 mM) o cifras de prueba de tolerancia de glucosa ingerida (a las 2 h) de 140 a 199 mg/100 ml (7.8 a 11 mM) (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes, 2003). La rapidez con que evoluciona IGT hasta transformarse en diabetes varía de 9 a 15% a nivel mundial, y el principal factor de la mayor incidencia de la enfermedad es la obesidad. En Estados Unidos, en promedio, 60% de la población tiene peso excesivo o francamente obesidad. Un aspecto particularmente perturbador es el incremento rápido de la frecuencia de obesidad en niños. Ante los efectos nocivos que tienen la obesidad y la menor actividad física sobre la sensibilidad a la insulina, en los niños estadounidenses la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 ha aumentado 10 veces en comparación con la última generación. Varios grandes estudios multicéntricos han investigado los efectos del modo de vida, los diferentes agentes farmacológicos, o ambos factores, para disminuir la incidencia de la enfermedad tipo 2. En el estudio Diabetes Prevention Program (Diabetes Prevention Program Research Group, 2002), una intervención

permanente que incluía 150 min de ejercicio cada semana y una pérdida ponderal de 7% en un lapso de 2.8 años disminuyó 58% la incidencia de diabetes tipo 2 en comparación con el placebo. La metformina (1 700 mg/día) disminuyó la evolución 31%. Como dato interesante, cuando se interrumpió el uso de la metformina cesó a muy breve plazo su efecto protector para evitar la diabetes. En el estudio Tripod, la administración de 400 mg/día de troglitazona durante 30 meses, disminuyó 55% la evolución de la diabetes tipo 2 en mujeres de extracción hispánica de alto riesgo resistentes a la insulina (Buchanan *et al.*, 2002). El efecto protector de dicho fármaco persistió durante ocho meses, como mínimo, después que se interrumpió su empleo. En el estudio Stop-NIDDM se administraron 100 mg de acarbosa tres veces al día durante tres años y ello disminuyó 25% de evolución del cuadro hasta que surgiera la diabetes tipo 2 (Chiasson *et al.*, 2002). En un lapso de cuatro años se administró *orlistat*, inhibidor de la lipasa gastrointestinal usado para pérdida ponderal y permitió disminuir 37% la evolución hasta la forma de DM tipo 2 en un grupo de obesos insulinoresistentes (Torgerson *et al.*, 2004). Por último, a pesar de que casi no se conocen los mecanismos que intervienen, ha habido señalamientos de que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se acompañan de una menor incidencia de diabetes mellitus en pacientes de alto riesgo (Scheen, 2004).

Con base en los datos de que diversos agentes farmacológicos retrasan o incluso evitan el comienzo de DM tipo 2, están en marcha innumerables estudios que investigan los efectos de algunos agentes de ese tipo para evitar la diabetes mencionada.

## Péptido 1 glucagonoide

Desde hace más de 40 años McIntyre *et al.*, señalaron que la administración de glucosa por la boca en comparación con la vía intravenosa, producía una mayor liberación de insulina. Investigaciones ulteriores identificaron dos hormonas, el *polipéptido insulínotropo dependiente de glucosa* (*glucose-dependent insulintropic polypeptide*, GIP) y el *péptido glucagonoide* (*glucagon-like peptide*, GLP-1), liberados de las porciones alta y baja de los intestinos, que intensificaban la secreción de insulina dependiente de glucosa. Las hormonas en cuestión han sido llamadas *incretinas*. Ambas estimulan en forma diferencial la secreción de insulina. GIP ejerce escaso efecto para aumentar la secreción de insulina en la diabetes tipo 2, en tanto que GLP-1 intensifica en grado significativo la secreción de dicha hormona que depende del carbohidrato mencionado. En consecuencia, GLP-1 se ha tornado una “candidata” atractiva para su uso terapéutico contra la diabetes mellitus tipo 2. GLP-1 también aminora la secreción de glucagon, lentifica el vaciamiento del estómago y aplaca el apetito. Por tales razones, dicho compuesto pudiera tener propiedades peculiares y particulares para disminuir las oscilaciones posprandiales de la glucosa (p. ej., incremento de la insulina, disminución del glucagon,

lentificación del vaciamiento gástrico) y también induciría la pérdida ponderal. Las ventajas en cuestión son rebasadas por la inactivación rápida de GLP-1 circulante (1 a 2 min) por la enzima dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV). Por lo señalado, habría que introducir en goteo continuo GLP-1 en solución endovenosa para obtener beneficios terapéuticos. Se han realizado investigaciones importantes para obtener agonistas del receptor GLP-1 que conserven los efectos fisiológicos de la incretina original, pero que sean resistentes a las acciones de DPP-IV. Hasta la fecha, se han hecho investigaciones en humanos de dos análogos sintéticos de GLP-1. La *exendina-4*, obtenida de la glándula salival del monstruo de Gila muestra una homología de 53% con GLP-1 de humanos. La *exendina* mencionada es resistente a DPP-IV y posee actividad agonista total en los receptores de GLP-1. Algunos estudios en humanos han demostrado que la *exendina-4* (*exenatida*, BYETTA) es eficaz para disminuir la hemoglobina A<sub>1c</sub> (1 a 1.3%) y también estimula la pérdida ponderal en la diabetes mellitus tipo 2. El compuesto se aplica en la forma de dos inyecciones al día, aunque se han planeado estudios para someter a prueba una presentación semanal o quizá una fórmula de acción más larga. Con base en los resultados de investigaciones en personas, en fecha reciente la FDA en Estados Unidos aprobó el uso de *exenatida* para ser inyectada dos veces al día en combinación con otros agentes en sujetos con DM tipo 2. Entre los efectos adversos publicados con dicho fármaco están náusea que cede por sí sola en 15 a 30% de los pacientes, e hipoglucemia que a veces surge cuando los agonistas de GLP-1 se usan junto con secretagogos de insulina ingeribles. También está en fase de investigación en humanos un segundo análogo de GLP-1 de larga acción conocido como *NN2211*. El producto en cuestión contiene una fracción de ácido graso (residuo hexadecanilo) unido en enlace covalente a GLP-1. *NN2211* es resistente a la acción de DPP-IV, pero también debe ser inyectado. Los estudios tempranos en humanos indicaron que *NN2211* es eficaz para disminuir el nivel de hemoglobina de A<sub>1c</sub>, pero no induce la pérdida de peso con la misma intensidad que lo hace la *exendina-4*. Cuando se combinan con hipoglucemiantes orales, pueden aparecer náuseas e hipoglucemia con el uso de *NN2211*.

Otra estrategia en vez de usar GLP-1 es inactivar la proteasa DPP-IV y con ello incrementar los niveles circulantes de GLP-1 endógena. Se ha comenzado a investigar en seres humanos diversos inhibidores de DPP-IV que son eficaces después de ingeridos. Un estudio en DM tipo 2 señaló disminuciones similares en los niveles de hemoglobina A<sub>1c</sub> en comparación con lo obtenido con los análogos del receptor GLP-1. Los agentes en cuestión son tolerados satisfactoriamente, y al parecer originan menos náusea que los análogos de GLP-1. Sin embargo, dado que DPP-IV metaboliza péptidos de muy diverso tipo surgen dudas teóricas en cuanto a la inocuidad a largo plazo de tales compuestos. Además, la potencia de los inhibidores de DPP-IV puede ser frenada por el grado de producción endógena de GLP-1. A diferencia de ello, es posible administrar cantidades farmacológicas de los análogos inyectables de GLP-1, y posiblemente se intensifi-



sin-tasa de glucógeno; se intensifica la glucogenólisis y se inhibe la síntesis de glucógeno. AMP cíclico también estimula la transcripción del gen de la carboxicinas de fosfoenolpiruvato, enzima cineticolimitante de la gluconeogénesis. Ambos efectos normalmente son contrarrestados por la insulina y esta última ejerce acción dominante cuando existen concentraciones máximas de ambas hormonas.

El AMP cíclico también estimula la fosforilación de la enzima bifuncional 6-fosfofructo-2-cinasa/fructosa-2,6-bisfosfatasa. Esta enzima determina la concentración celular de fructosa-2,6-bisfosfonato, que actúa como un potente regulador de la gluconeogénesis y glucogenólisis. Cuando la concentración de glucagon es alta con respecto a la de la insulina, esta enzima se fosforila y actúa como una fosfatasa, lo cual reduce la concentración hepática de fructosa-2,6-bisfosfonato. Cuando la concentración de insulina es alta en comparación con la de glucagon, la enzima se desfosforila y actúa como una cinasa, lo que incrementa las concentraciones de fructosa-2,6-bisfosfato. La fructosa-2,6-bisfosfato interactúa de manera alostérica con la fosfofructocinasa 1, la enzima limitadora de la velocidad en la glucólisis, lo que aumenta su actividad. De este modo, cuando las cifras de glucagon son altas, la glucólisis queda inhibida, y se estimula la gluconeogénesis. Esto también conduce a un decremento de la concentración de malonil-CoA, estimulación de la oxidación de ácidos grasos y producción de cuerpos cetónicos. Por el contrario, cuando las concentraciones de insulina son altas, se estimula la glucólisis, y la gluconeogénesis y la cetogénesis quedan bloqueadas (véase Foster, 1984).

El glucagon genera acciones en otros tejidos además del hígado, especialmente a concentraciones mayores. En tejido adiposo, estimula a la adenililciclase e incrementa la lipólisis. En corazón, el glucagon aumenta la fuerza de contracción. Asimismo tiene efectos relajantes sobre el tubo digestivo; esto se ha observado con análogos que al parecer no estimulan a la adenililciclase. Algunos estudios (entre ellos del hígado) poseen un segundo tipo de glucagon que está enlazado con la generación de trifosfato de inositol (IP<sub>3</sub>), diacilglicerol y Ca<sup>2+</sup>. Aún hay dudas acerca de la participación de este receptor en la regulación del metabolismo.

**Aplicaciones terapéuticas.** El glucagon se utiliza para tratar hipoglucemia grave, particularmente en diabéticos cuando no se dispone de glucosa por vía intravenosa; los radiólogos también lo usan por sus acciones inhibitorias sobre el tubo digestivo.

Todo el glucagon que se usa en clínica se extrae de páncreas bovino y porcino; su secuencia es idéntica a la de la hormona humana. Para reacciones de hipoglucemia se administra 1 mg por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. En una urgencia se prefiere una u otra de las primeras dos vías. Se busca mejoría clínica en el transcurso de 10 min para minimizar el riesgo de daño neurológico por hipoglucemia. El efecto hiperglucemiante del glucagon es transitorio y puede ser inadecuado cuando se agotan las reservas hepáticas de glucógeno. Después de la respuesta inicial al glucagon, se administrará glucagon o se recomendará a los pacientes que coman para prevenir hipoglucemia recurrente. Los efectos adversos que se observan con mayor frecuencia son náuseas y vómitos.

El glucagon también se utiliza para relajar el tubo digestivo con el objeto de facilitar el examen radiográfico de las partes alta y baja de este último con bario, la ileografía retrógrada, así como en la resonancia magnética del tubo digestivo. El glucagon se ha usado para tratar el espasmo relacionado con diverticulitis aguda y trastornos de las vías biliares y del esfínter de Oddi, como coadyuvante en la extracción de cálculos biliares con canasta, y para impacción del esófago e invaginación intestinal. Se ha utilizado con propósitos diagnósticos para distinguir entre ictericias obstructiva y hepatocelular.

El glucagon libera catecolaminas de los feocromocitomas y se ha utilizado en algunos experimentos como método diagnóstico de dicho trastorno. Con base en tal efecto está contraindicado el uso de esa hor-

mona en casos de feocromocitoma diagnosticado. La hormona también se ha utilizado como un inotrópico cardíaco para el tratamiento de choque, en particular cuando la administración previa de un antagonista de los receptores adrenérgicos  $\beta$  ha anulado la eficacia de los agonistas de dichos receptores.

## SOMATOSTATINA

Se aisló por vez primera en 1973, después de una búsqueda de factores hipotalámicos que podrían regular la secreción de hormona del crecimiento a partir de la hipófisis (véase cap. 5). La observación de que la somatostatina bloquea la secreción de insulina y glucagon sugirió una participación fisiológica potencial para la somatostatina. El péptido se identificó después en las células  $\delta$  de los islotes pancreáticos, en células similares del tubo digestivo, y en el sistema nervioso central.

En la actualidad se sabe que la somatostatina, el nombre que se asignó originalmente a un péptido cíclico que contiene 14 aminoácidos, forma parte de un grupo de péptidos relacionados. Incluyen la somatostatina original (S-14), una molécula peptídica extendida de 28 aminoácidos (S-28) y un fragmento que contiene los 12 aminoácidos iniciales de la somatostatina-28 (S-28[1-12]). La somatostatina-14 es la forma predominante en el cerebro, en tanto la somatostatina-28 lo es en el intestino. La somatostatina, al actuar a través de la familia de GPCR (véase cap. 55), inhibe la liberación de hormona estimulante del tiroides y hormona de crecimiento desde la adenohipófisis; de gastrina, motilina, polipéptido intestinal vasoactivo (*vasoactive intestinal polypeptide*, VIP), glicentina y polipéptido gastrointestinal desde los intestinos, y de insulina, glucagon y polipéptido pancreático desde el páncreas.

La somatostatina secretada por el páncreas regula la función hipofisaria y en consecuencia, actúa como una verdadera hormona endocrina. Sin embargo, en el intestino, actúa como agente paracrino que influye en las funciones de células adyacentes; también actúa a veces como agente autocrino al inhibir su propia liberación en el páncreas. Las células  $\delta$ , por ser las últimas que reciben corriente sanguínea en los islotes, están corriente abajo respecto a las células  $\beta$  y  $\alpha$ . Por consiguiente, la somatostatina puede regular la secreción de insulina y glucagon solamente a través de la circulación general.

La somatostatina se libera en respuesta a muchos de los nutrientes y hormonas que estimulan la secreción de insulina, entre ellos glucosa, arginina, leucina, glucagon, polipéptido intestinal vasoactivo y colecistocinina. No se ha definido con exactitud la participación fisiológica de la somatostatina. Cuando se administra en dosis farmacológicas, la somatostatina bloquea casi todas las secreciones exocrinas y endocrinas del páncreas, el intestino y la vesícula biliar. La somatostatina también puede inhibir la secreción de las glándulas salivales y, bajo algunas circunstancias, bloquea la secreción paratiroidea, de calcitonina, prolactina y de corticotropina. La célula  $\alpha$  es unas 50 veces más sensible a la somatostatina que la célula  $\beta$ , pero la inhibición de la secreción de glucagon es más transitoria. La somatostatina también bloquea la absorción de nutrientes a partir del intestino, disminuye la motilidad intestinal y reduce el flujo sanguíneo esplácnico.

Los usos terapéuticos de la somatostatina se confinan principalmente a bloquear la liberación de hormona en neoplasias secretoras de sustancias endocrinas, entre ellas insulinomas, glucagonomas, VIPomas, tumores carcinoides y hormonas del crecimiento secretadoras de adenomas (que producen acromegalia). Debido a su vida media biológica breve (3 a 6 min), se han hecho esfuerzos sustanciales por producir un análogo de acción más prolongada. Un medicamento de ese tipo, el *octreótido* (SANDOSTATIN), se encuentra disponible en Estados Unidos para terapéutica de tumores carcinoides, glucagonomas, VIPomas y acromegalia. En Europa se distribuye otro agente, el *lanreótido*. Se cuenta con otra forma de octreótido de liberación lenta que se aplica por vía intramuscular cada cuatro semanas (SANDOSTATIN LAR) y es particularmente idóneo para administración por largo tiempo (véase cap. 55).

El octreótido o el lanreótido controlan satisfactoriamente la secreción excesiva de hormona de crecimiento en casi todos los enfermos y se ha señalado que ambos disminuyen el volumen de los tumores hipofisarios en 33% de los casos. El octreótido también se ha utilizado para reducir la forma minusvalidante de diarrea que en ocasiones sobreviene ante neuropatía del sistema nervioso autónomo de origen diabético. Puesto que el octreótido también puede disminuir el flujo sanguíneo en el tubo digestivo, el fármaco se ha utilizado para tratar varices esofágicas hemorrágicas, úlceras pépticas e hipotensión ortostática posprandial.

Las anomalías de la vesícula biliar (cálculos y sedimento biliar) aparecen a menudo cuando se utilizan por largo tiempo los análogos de somatostatina, y también aparecen síntomas de vías gastrointestinales. En individuos tratados con octreótido contra la acromegalia se han señalado la aparición de hipoglucemia, hiperglucemia, hipotiroidismo y bocio.

## DIAZÓXIDO

Es un derivado de benzotiadiazina antihipertensor y antiurético, con potentes acciones hipoglucemiantes cuando se administra por vía oral (véase cap. 32). La hiperglucemia depende de modo primario de inhibición de la secreción de insulina. El diazóxido interactúa con un canal del K<sup>+</sup>, sensible a ATP en la membrana celular  $\beta$ , y evita su cierre o prolonga el tiempo de apertura; este efecto es opuesto al de las sulfonilureas. El fármaco no bloquea la síntesis de insulina y, así, hay acumulación de esta última dentro de la célula  $\beta$ . El diazóxido también posee capacidad limitada para inhibir la utilización periférica de glucosa por los músculos, y para estimular la gluconeogénesis hepática.

El diazóxido (PROGLYCEM) se ha utilizado para tratar pacientes con diversas formas de hipoglucemia. La dosis habitual por vía oral es de 3 a 8 mg/kg/día en adultos y de 8 a 15 mg/kg/día en lactantes y recién nacidos. El fármaco muestra tendencia a causar náuseas y vómitos, por lo que suele proporcionarse en dosis divididas con las comidas. El diazóxido circula en gran parte unido a proteínas plasmáticas y posee una vida media de unas 48 h. De este modo, es necesario conservar al enfermo durante varios días bajo cualquier dosificación antes de valorar el resultado terapéutico.

El diazóxido origina diversos efectos adversos que incluyen retención de sodio y líquidos, hiperuricemia, hipertricosis (particularmente en niños), trombocitopenia y leucopenia, los cuales a veces frenan su empleo. A pesar de los efectos mencionados puede ser muy útil en individuos con insulinomas inoperables y en niños con hiperinsulinismo por nesidioblastosis.

## BIBLIOGRAFÍA

Aguilar-Bryan, L., Nichols, C., Wechsler, S., *et al.* Cloning of the beta cell high-affinity sulfonylurea receptor: A regulator of insulin secretion. *Science*, **1995**, 268:423–426.

American Diabetes Association. Consensus statement on pharmacologic treatment. *Diabetes Care*, **1999**, 22:S1–114.

Authier, F., Rachubinski, R.A., Posner, B.I., and Bergeron, J.J. Endosomal proteolysis of insulin by an acidic thiol metalloprotease unrelated to insulin degrading enzyme. *J. Biol. Chem.*, **1994**, 269:3010–3016.

Beisswenger, P.J., Makita, Z., Curphey, T.J., *et al.* Formation of immunochemical advanced glycosylation end products precedes and correlates with early manifestations of renal and retinal disease in diabetes. *Diabetes*, **1995**, 44:824–829.

Buchanan, T.A., Xiang, A.H., Peters, R.K., *et al.* Preservation of pancreatic  $\beta$ -cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes*, **2002**, 51:2796–2803.

Cefalu, W.T., Skyler, J.S., Kourides, I.A., *et al.* Inhaled human insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.*, **2001**, 134:203–207.

Chan, S.J., Seino, S., Gruppuso, P.A., Schwartz, R., and Steiner, D.F. A mutation in the B chain coding region is associated with impaired proinsulin conversion in a family with hyperproinsulinemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1987**, 84:2194–2197.

Chiasson, J.L., Josse, R.G., Gomis, R., *et al.* STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: The STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*, **2002**, 359:2072–2077.

Davis, S.N., Butler, P.C., Brown, M., *et al.* The effects of human proinsulin on glucose turnover and intermediary metabolism. *Metabolism*, **1991**, 40:953–961.

Davis, S.N., Thompson, C.J., Brown, M.D., Home, P.D., and the DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *New Engl. J. Med.*, **1993**, 329: 977–986.

DCCT Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *New Engl. J. Med.*, **2000**, 342:381–389.

Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New Engl. J. Med.*, **2002**, 346:393–403.

DeFronzo, R.A., and Goodman, A.M. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *New Engl. J. Med.*, **1995**, 333:541–549.

De Meys, P. The structural basis of insulin and insulin-like growth factor-I receptor binding and negative co-operativity, and its relevance to mitogenic versus metabolic signalling. *Diabetologia*, **1994**, 37:S135–148.

Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, **2003**, 26:3160–3167.

Hirsch, I.B. Insulin analogs. *New Engl. J. Med.*, **2005**, 352:174–183.

Horton, E.S., Clinkingbeard, C., Gatlin, M., *et al.* Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, **2000**, 23:1660–1665.

Imagawa, A., Hanafusa, T., Miyagawa, J., and Matsuzawa, Y. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. *New Engl. J. Med.*, **2000**, 342:301–307.

Kahn, C.R., and Roth, J. Berson, Yalow, and the JCI: The agony and the ecstasy. *J. Clin. Invest.*, **2004**, 114:1051–1054.

Kalbag, J.B., Walter, Y.H., Nedelman, J.R., and McLeod, J.F. Mealtime glucose regulation with nateglinide in healthy volunteers: comparison with repaglinide and placebo. *Diabetes Care*, **2001**, 24:73–77.

Malmberg, K., Ryden, L., Efendic, S., *et al.* Randomized trial of insulin glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): Effects on mortality at one year. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **1995**, 26:57–65.

McGettrick, A.J., Feener, E.P., and Kahn, C.R. Human IRS-1 polymorphism, G972R, causes IRS-1 to associate with the insulin receptor and inhibit receptor autophosphorylation. *J. Biol. Chem.*, **2005**, 8:6441–6446.

Meinert, C.L., Knatterud, G.L., Prout, T.E., and Klimt, C.R. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes: II. Mortality results. *Diabetes*, **1970**, 19:789–830.

Philipson, L.H., and Steiner, D.F. Pas de deux or more: the sulfonylurea receptor and K<sup>+</sup> channels. *Science*, **1995**, 268:372–373.

Printz, R.L., Koch, S., Potter, L.R., *et al.* Hexokinase II mRNA and gene structure, regulation by insulin, and evolution. *J. Biol. Chem.*, **1993**, 268:5209–5219.

Proks, P., Antcliff, J.F., Lippiat, J., *et al.* Molecular basis of Kir6.2 mutations associated with neonatal diabetes or neonatal diabetes plus neurological features. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2004**, 101:17539–17544.



- Skyler, J.S., Cefalu, W.T., Kourides, I.A., *et al.* Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: A randomized proof-of concept study. *Lancet*, **2001**, *357*:331–335.
- Srikanta, S., Ganda, O.P., Jackson, R.A., *et al.* Type I diabetes mellitus in monozygotic twins: Chronic progressive beta cell dysfunction. *Ann. Intern. Med.*, **1983**, *99*:320–326.
- Stumvoll, M., Nurjhan, N., Perriello, G., Dailey, G., and Gerich, J.E. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.*, **1995**, *333*:550–554.
- Temple, R.C., Carrington, C.A., Luzio, S.D., *et al.* Insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes. *Lancet*, **1989**, *1*:293–295.
- Todd, J.A., Bell, J.F., and McDevitt, H.O. HLA-DQ $\beta$  gene contributes to susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature*, **1987**, *329*:599–604.
- Torgerson, J.S., Hauptman, J., Boldrin, M.N., and Sjostrom, L. XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study: A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*, **2004**, *27*:155–161.
- U.K. Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, **1998a**, *352*:837–853.
- U.K. Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, **1998b**, *352*:854–865.
- van Den Berghe, G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J. Clin. Invest.*, **2004**, *114*:1187–1195.
- Van Den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F., *et al.* Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *New Engl. J. Med.*, **2001**, *345*:1359–1367.
- van den Ouweland, J.M., Lemkes, H.H., Ruitenbeek, W., *et al.* Mutation in mitochondrial tRNA (Leu) (UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nature Genet.*, **1992**, *1*:368–371.
- Verge, C.F., Gianani, R., Kawasaki, E., *et al.* Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes*, **1996**, *45*:926–933.
- Zhou, G., Myers, R., Li, Y., *et al.* Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J. Clin. Invest.*, **2001**, *108*:1167–1174.
- Foster, D.W. Banting lecture 1984. From glycogen to ketones—and back. *Diabetes*, **1984**, *33*:1188–1199.
- Frank, R.N. The aldose reductase controversy. *Diabetes*, **1994**, *43*:169–172.
- Granner, D.K. Hormones of the pancreas and gastrointestinal tract. In: *Harper's Biochemistry*, 25th ed. (Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., and Rodwell, V.W., eds.) Appleton & Lange, Stamford, CT, **2000**, pp. 610–626.
- Hattersley, A.T. Maturity-onset diabetes of the young: Clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabet. Med.*, **1998**, *15*:15–24.
- Havel, P.J. Update on adipocyte hormones: Regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes*, **2004**, *53*:S143–151.
- Jacober, S.J., and Sowers, J.R. An update on the perioperative management of diabetes. *Arch. Intern. Med.*, **1999**, *159*:2405–2411.
- Leahy, J.L. Natural history of  $\beta$ -cell dysfunction in NIDDM. *Diabetes Care*, **1990**, *13*:992–1010.
- LeRoith, D., Taylor, S.I., and Olefsky, J.M. (eds.). *Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text*, 2d ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, **2000**.
- Matchinsky, F.M. Banting Lecture 1995. A lesson in metabolic regulation inspired by the glucokinase glucose sensor paradigm. *Diabetes*, **1996**, *45*:223–241.
- Mayo, K.E., Miller, L.J., Bataille, D., *et al.* International Union of Pharmacology: The glucagon receptor family. *Pharmacol. Rev.*, **2003**, *55*:167–194.
- McMillan, D.E. Development of vascular complications in diabetes. *Vasc. Med.*, **1997**, *2*:132–142.
- Meivar-Levy, I., and Ferber, S. New organs from our own tissues: Liver-to-pancreas transdifferentiation. *Trends Endocrinol. Metab.*, **2003**, *14*:460–466.
- Nakae, J., Kido, Y., and Accili, D. Distinct and overlapping functions of insulin and IGF-I receptors. *Endocr. Rev.*, **2001**, *22*:818–835.
- O'Brien, R.M., and Granner, D.K. The regulation of gene expression by insulin. *Physiol. Rev.*, **1996**, *76*:1109–1161.
- Printz, R.L., Magnuson, M.A., and Granner, D.K. Mammalian glucokinase. *Annu. Rev. Nutr.*, **1993**, *13*:463–496.
- Robertson R.P. Islet transplantation as a treatment for diabetes: A work in progress. *New Engl. J. Med.*, **2004**, *350*:694–705.
- Ruderman, N., and Prentki, M. AMP kinase and malonyl-CoA: Targets for therapy of the metabolic syndrome. *Nature Rev. Drug Discov.*, **2004**, *3*:340–351.
- Scheen, A.J. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the renin-angiotensin system. *Drugs*, **2004**, *64*:2537–2565.
- Shepherd, P.R., and Kahn, B.B. Glucose transporters and insulin action: Implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.*, **1999**, *341*:248–256.
- Steiner, D.F., Rouille, Y., Gong, Q., *et al.* The role of prohormone convertases in insulin biosynthesis: Evidence for inherited defects in their action in man and experimental animals. *Diabetes Metab.*, **1996**, *22*:94–104.
- Sutherland, D.E., Gruessner, A., and Herin, B.J. Beta-cell replacement therapy (pancreas and islet transplantation) for the treatment of diabetes mellitus: An integrated approach. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* **2004**, *33*:135–148.
- Virkamäki, A., Ueki, K., and Kahn, C.R. Protein-protein interaction in insulin signaling and the molecular mechanisms of insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, **1999**, *103*:931–943.
- White, M.F. IRS proteins and the common path to diabetes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **2002**, *283*:E413–422.

## MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

- Amos, A.F., McCarty, D.J., and Zimmet, P. The rising global burden of diabetes and its complications: Estimates and projections to the year 2010. *Diabet. Med.*, **1997**, *14*:S1–85.
- Bailey, C.J. Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care*, **1992**, *15*:755–772.
- Brownlee, M. The pathological implications of protein glycation. *Clin. Invest. Med.*, **1995**, *18*:275–281.
- Cryer, P.E. Hypoglycemia begets hypoglycemia in IDDM. *Diabetes*, **1993**, *42*:1691–1693.
- Davies, M.J., and Lawrence, I.G. DIGAMI (diabetes mellitus, insulin glucose infusion in acute myocardial infarction): Theory and practice. *Diabetes Obes. Metab.*, **2002**, *4*:289–295.
- Duckworth, W.C. Insulin degradation: Mechanisms, products, and significance. *Endocr. Rev.*, **1988**, *9*:319–345.
- Florez, J.C., Hirschhorn, J., and Altshuler, D. The inherited basis of diabetes mellitus: Implications for the genetic analysis of complex traits. *Ann. Rev. Genomics Hum. Genet.*, **2003**, *4*:257–291.

