



Universidad del Sureste

Escuela de Medicina

HIPOGLUCEMIANTES ORALES

Materia: Fisiopatología III

Dr. Marco Polo Rodríguez Alfonso

Presenta:

Jesús Alejandro Morales Pérez

Diana Carolina Domínguez Abarca

Adriana Sánchez Morales

María José Villar calderón

4 A

Medicina Humana

Mecanismo de acción de los diferentes hipoglucemiantes para el tratamiento de la diabetes

En México, la DMT2 se ha convertido en una epidemia creciente que encabeza la lista de mortalidad general en los últimos años, con niveles en aumento de pacientes y defunciones. La tasa de mortalidad por esta enfermedad, con base en las estadísticas oficiales de la Secretaría de Salud, va en alza, de 59.0% en 2004 a 70.8% en 2008,¹ siendo la segunda causa de muerte a nivel nacional.

El tratamiento farmacológico inicial para tratar la DMT2 consiste en el uso de hipoglucemiantes orales. Existen cinco grupos principales de fármacos que se utilizan para el control de la DMT2: sulfonilureas, glinidas, biguanidas, tiazolidinedionas e inhibidores de α -glucosidas

❖ **Sulfonilureas**

Canales de potasio sensibles a ATP (KATP) y promueven la liberación de insulina a largo plazo. Generalmente, las sulfonilureas se administran en combinación con biguanidas como metformina, lo cual incrementa la efectividad terapéutica. En las células β -pancreáticas, la glucosa es transportada al citosol por el transportador de glucosa 2 (GLUT-2), donde se desata la producción de ATP y disminuye el ADP.

Los KATP son bloqueados por ATP de forma fisiológica. El aumento en la glucosa citosólica disminuye entonces la actividad de los KATP, lo que ocasiona que la membrana se despolarice, desencadena un potencial de acción que activa canales de calcio de tipo L dependientes de voltaje (L-Ca²⁺) y provoca un influjo de Ca²⁺ que origina la exocitosis de gránulos transportadores de insulina.

❖ **Glinidas**

Las glinidas o meglitinidas estimulan la secreción de la insulina durante la primera fase de su liberación por un mecanismo similar al de las sulfonilureas, al unirse y bloquear a los KATP, despolarizando la membrana y favoreciendo la liberación de insulina vía la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje. Las glinidas no inducen una liberación prolongada de insulina; es decir, su tiempo de acción es menor al de las sulfonilureas. La concentración máxima se alcanza alrededor de una hora después de su administración,⁹ por lo que deben darse antes de cada comida. Se sabe que su absorción no se ve alterada por la composición de la

comida.¹⁰ Se postula que la rápida acción de las glinidas favorece un menor estrés en las células β -pancreáticas, lo que elimina la necesidad de una secreción casi constante de insulina y disminuye también el riesgo de hipoglucemia. Las más utilizadas son repaglinida y nateglinida. La eficacia de estas en la regulación de la glucosa en ayunas y postprandial durante la fase temprana de secreción de insulina es similar, aunque el efecto de repaglinida en la disminución de la hemoglobina glucosilada es mayor.

❖ **Biguanidas**

Las biguanidas son sensibilizadoras a la insulina que disminuyen la hiperglucemia sin estimular la producción de insulina. Aunque pueden producir ganancia de peso e hipoglucemia, tienen efectos benéficos en reducir los lípidos circulantes, cuyo incremento está asociado a un mayor riesgo cardiovascular. El principal efecto adverso que presentan es la acidosis láctica. La metformina es la más popular y utilizada en este grupo; es una dimetilguanida que reduce los niveles elevados de glucosa sanguínea al disminuir la producción hepática de glucosa e incrementar la sensibilidad periférica a insulina, inhibe la absorción intestinal de glucosa e incrementa la recaptura de glucosa por musculoesquelético. Después de su administración oral, la metformina es absorbida en el intestino por el transportador de monoaminas de la membrana plasmática (PMAT) y llevada por la vena portal hepática al hígado por el transportador de iones orgánicos (OCT1); no se conocen interacciones importantes con otros fármacos. Su eliminación vía renal está mediada por OCT2 y se excreta sin ser metabolizada.

❖ **Tiazolidinedionas**

Las tiazolidinedionas (TZD) o glitazonas, como rosiglitazona y pioglitazona, son sensibilizadoras a la insulina al ser agonistas selectivos del receptor peroxisomaproliferador-activado gamma (PPAR γ), un receptor de la membrana nuclear que se expresa principalmente en adipositos. Su mecanismo de acción preciso y sus efectos metabólicos aún no son completamente claros. El PPAR γ está involucrado en la diferenciación de adipositos y en la captura y almacenamiento de ácidos grasos.²⁰ Las TZD disminuyen la resistencia a insulina y aumentan la respuesta a insulina endógena. Aumentan la expresión de genes involucrados en la adipogénesis y la oxidación de ácidos grasos e interfieren con la expresión y liberación de mediadores de la resistencia a insulina en el tejido adiposo, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), resistina y adiponectina, incrementando la sensibilidad a insulina en músculo e hígado. Al usarse como

monoterapia, las TZD disminuyen los niveles plasmáticos de hemoglobina glucosilada 1Ac (Hb1Ac) en niveles similares a las sulfonilureas, metformina o el tratamiento con insulina, sin causar hipoglucemia

❖ **Inhibidores de α -glucosidasa**

Dentro de estos fármacos se incluyen acarbosa, miglitol y voglibosa, que bloquean la degradación enzimática de carbohidratos complejos en el intestino delgado, lo que disminuye la glucosa postprandial y mejora el control glucémico sin riesgo de aumento de peso o hipoglucemia, además, se ha observado que reducen las concentraciones de triglicéridos. Aunque tienen la ventaja de su relativa seguridad, presentan poca tolerabilidad a nivel gastrointestinal.

Su mecanismo de acción se centra en impedir, mediante inhibición competitiva en los vellos intestinales de los enterocitos del borde dentado, que las α -glucosidasas y α -glucosidasa-hidrolasas (glucoamilasas) degraden disacáridos y oligosacáridos a monosacáridos antes de su absorción, retrasando la absorción de glucosa; es decir, se provoca una reducción en la producción de insulina postprandial mediante la atenuación del incremento de glucosa postprandial. Los inhibidores de α -glucosidasa disminuyen la secreción de polipéptidos inhibitorios gástricos y aumentan la secreción del péptido parecido a glucagón 1 (GLP-1).

❖ **Agonistas de GLP-1 y antagonistas de DPP-4**

Estos fármacos son relativamente nuevos. GLP-1 es una hormona incretina, componente esencial del homeostasis normal de la glucosa. Induce la secreción de insulina dependiente de glucosa y regula la liberación de glucagón, reduciendo la hiperglucemia. Los agonistas de GLP-1, exenatida y liraglutida, son péptidos que mimetizan la acción de incretina uniéndose al receptor para GLP-1 para mejorar el control glucémico, con la ventaja de tener una vida media mucho mayor a la de GLP-1 debido a una modificación química en su estructura: la ausencia de alanina en posición, que es el sitio catalítico reconocido por la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), lo que impide que DPP-4 los degrade conservando los mismos efectos glucorregulatorios de GLP-1.

Los agonistas de GLP-1 disminuyen los niveles de Hb1Ac entre 0.5 y 1%, principalmente por la reducción en la glucosa postprandial; también promueven la baja de peso. segunda línea en combinación con metformina o sulfonilureas cuando no se alcancen las metas glucémicas con monoterapia o cuando hay obesidad.

Uso de hipoglucemiantes orales en México

La Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus en la atención primaria, establece que en el tratamiento farmacológico de la DMT2, los medicamentos que pueden utilizarse para su control son sulfonilureas, biguanidas, insulinas o sus combinaciones. Asimismo, se podrán emplear los inhibidores de la α -glucosidasa, tiazolidinedionas y otros que en su momento apruebe la Secretaría de Salud.

En pacientes no obesos, las sulfonilureas son los fármacos de primera línea cuando no se logran las metas del tratamiento con manejo no farmacológico. En el caso de pacientes obesos, las biguanidas, esencialmente metformina, son los fármacos de primera línea. Cuando no se alcanzan las metas del tratamiento con la metformina después de llegar a aplicar dosis máximas, se puede combinar con sulfonilureas, o bien, sulfonilureas más inhibidores de la α -glucosidasa

Bibliografía:

Nidia R., Patricia R., Juan M., (2017). Mediagraphic. *Hipoglucemiantes orales para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2: uso y regulación en México. (Pj. 203-211)*

P. Lorenzo, A. Moreno, I. Lizasoain, J.C. Leza, M.A. Moro, A. Portolés. (2009). Velázquez. *Farmacología Básica y Clínica*. España: Editorial médica panamericana.