



UNIVERSIDAD DEL VALLE DE MÉXICO  
CAMPUS CHAPULTEPEC

---

Escuela de Químico Farmacéutico Biólogo

Incorporada a UNAM

**Estudio Transversal en pacientes adultos con Diabetes Mellitus tipo 2,  
con mas de 1 año de diagnóstico, con un posible factor hereditario  
de primer grado, y que hayan presentado reacciones adversas a  
metformina.**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA:

**ROSALINDA MONDRAGON ROJAS**

Director de tesis: **Q.F.B Santiago Amado Salazar López.**

MÉXICO, D.F.

2008



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Presidente	Q.F.B. Santiago Amado Salazar López.
Vocal	M en C. Angelica Olivia Calderón Villagoméz.
Secretario	Q.F.B. Osvelia Gutiérrez Herrera.
1er. Suplente	Q.F.B. Esperanza Hernández Koelig.
2do. Suplente	Ing. Federico Soto Salas.

### **JURADO ASIGNADO**

Director de Tesis



---

Q.F.B. Santiago Amado Salazar López

Sustentante



---

Rosalinda Mondragón Rojas

*"No solo no hubiera sido nada sin ustedes, si  
no con toda las personas que estuvieron a mi  
alrededor desde el comienzo, unos siguen has  
ta hoy.... gracias totales"*

*G. Adrian Cerati*

## ***AGRADECIMIENTOS***

Me gustaría de decir que esta obra es mía, pero la verdad es que pertenece a todas y cada una de las personas que tomaron su tiempo para darme un punto de vista objetivo, y no puedo mas que reconocer que es un sueño compartido.

A mis padres y mis hermanas que nunca dejan de apoyarme, guiarme y amarme quienes confían en mi, pero no dejan de cumplir su misión en la vida conmigo.

A mis profesores a los que quiero expresar mi mas sincera admiración y mis mas profundo agradecimiento por transmitirme su pasión por la docencia, y la confianza en la realización de esta Tesis.

A Guillermo por ser parte de mi vida y mostrarme que la satisfacción no es material.

A Jorge por que a pesar del camino incierto de nuestra amistad siempre estarás presente para tomar mi mano y apoyarme frente a cualquier situación.

A Sandra y Elia por mostrarme como debe edificarse un camino de éxito, sobra decir mas, les debo mucho.

A mis amigas Roxanna, Karla, Kendy, Luisa, Miriam, Karina por que amistad va mas allá de un simple apoyo y compañía porque cada una de ustedes son la palabra de aliento o alegría que he necesitado.

---

# Índice

---

ABREVIATURAS	9
JUSTIFICACIÓN	11
<b>CAPITULO 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	
1.1. Objetivo	12
1.2. Hipótesis	13
<b>CAPITULO 2. INTRODUCCIÓN</b>	
2.1. Morbilidad y Mortalidad	14
2.2. Definición de Diabetes Mellitus	21
2.3. Tipos de Diabetes Mellitus	22
2.4. Bioquímica	24
2.5. Acciones de la Insulina	31
2.6. Resistencia de la Insulina	32
2.7. Farmacogenómica	35
2.7.1. Diabetes tipo MODY	
2.7.2. Prevalencia	
2.7.3. Formas Clínicas	
<b>CAPITULO 3. PREVENCIÓN</b>	
3.1. Factores de Riesgo	45
3.2. Tipos de Prevención	
<b>CAPITULO 4. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO</b>	
4.1. Agentes Hipoglucemiantes Orales	50
4.1.1. Sulfonilureas	
4.1.2. Biguanidas	
4.1.3. Inhibidores de la Glucosidasa $\alpha$	
4.1.4. Tiazolinadionas	
4.2. Monografía de la Metformina	54
4.2.1. Generalidades	
4.2.2. Farmacocinética	

4.2.2.1. Absorción y Biodisponibilidad	
4.2.2.2. Distribución y Eliminación	
4.2.3. Indicaciones	
4.2.4. Contraindicaciones	
4.2.5. Precauciones	
4.2.5.1. Precauciones de Uso durante el embarazo y lactancia	
4.2.6. Reacciones adversas y secundarias	
4.2.7. Interacciones farmacológicas y de laboratorio	
4.2.8. Dosificación y modo de empleo	
4.2.8.1. En diabéticos tipo 1 y 2 con insulino terapia	
4.2.8.2. Uso de Metformina en DT2	
4.2.8.3. Uso de Metformina en el adulto Mayor	
4.2.8.4. Uso de la Metformina en Adolescentes	
4.2.8.5. Uso de la Metformina en Obesidad	
4.2.9. Combinaciones terapéuticas	
4.2.9.1 Sulfonilurea-Metformina	
4.2.9.2 Metformina-Inhibidores de las $\alpha$ -Glucosidasas	
4.3. Interacciones Farmacológicas	79
4.3.1. Gliburide	
4.3.2. Furosemida	
4.3.3. Nifedipino	
4.3.4. Fármacos Crónicos	
4.3.5. Otros	
<b>CAPITULO 5. FARMACOVIGILANCIA</b>	
5.1. Eventos Adversos	82
5.2. Reporte de Eventos Adversos	83
5.3. Eventos Adversos Relacionados Con Metformina	86
<b>CAPITULO 6. CUESTIONARIO</b>	89
<b>CAPITULO 7. ALGORITMO</b>	90
<b>CAPITULO 8. ANEXOS</b>	91
<b>CAPITULO 9. BIBLIOGRAFÍA</b>	99

---

## Índice de Gráficas

---

<b>GRÁFICA</b>	<b>TÍTULO</b>	<b>PÁGINA</b>
Gráfica 1.	Demografía. Impactos nacionales para la masa de diabéticos en México.	16
Gráfica 2.	Prevalencia Nacional. Diabetes Mellitus.	17
Gráfica 3.	Clasificación etiológica & distribución de la DM por género.	17
Gráfica 4.	Prevalencia de la DM por zona geográfica.	18
Gráfica 5.	Tipo de atención médica para la DM.	18
Gráfica 6.	Distribución de los pacientes con DM en el sistema nacional de salud.	19
Gráfica 7.	Distribución de los pacientes con DM en el sistema nacional de salud.	19
Gráfica 8.	Pacientes tratados & control y apego.	20
Gráfica 9.	Duración de la DT2, suficiencia de la insulina endógena y secuencia del tratamiento recomendado.	23
Gráfica 10.	Resumen de las propiedades de los agentes hipoglucemiantes orales.	53



---

## Índice de Tablas

---

<b>TABLA</b>	<b>TITULO</b>	<b>PÁGINA</b>
Tabla 1.	Pacientes tratados por familia de hipoglucemiantes orales (HO).	20
Tabla 2.	Comparación de la Diabetes insulino dependiente con la Diabetes no insulino dependiente.	22
Tabla 3.	Genética molecular de la diabetes tipo MODY.	44
Tabla 4.	Diagnostico Diferencial de los MODY.	44
Tabla 5.	Factores de Riesgo para la Diabetes tipo 2.	45
Tabla 6.	Tratamientos Orales Reductores de la glucosa para la DT2.	54
Tabla 7.	Parámetros Farmacocinéticas de la Metformina	57
Tabla 8.	Medias seleccionadas ( $\pm$ S.D.) de parámetros farmacocinéticas de metformina posteriores a dosis orales únicas o múltiples de metformina.	58
Tabla 9.	Datos Necesarios para el Reporte de eventos Adversos.	86
Tabla 10.	Reacciones adversas más frecuentes (> 5.0%) en un estudio clínico controlado con placebo de monoterapia con metformina.	86

---

---

## ***Abreviaturas***

---

---

<b>ADN</b>	Acido desoxirribonucleico
<b>ARN</b>	Ácido ribonucleico
<b>AUC</b>	Área bajo la curva
<b>CAD</b>	Cetoacidosis Diabetica
<b>CHNC</b>	Coma hiperosmolar no cetósico
<b>C<sub>max</sub></b>	Concentración plasmática máxima
<b>DCCT</b>	Estudio de Control y Complicaciones de la Diabetes
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>DT1</b>	Diabetes tipo 1
<b>DT2</b>	Diabetes tipo 2
<b>DPD</b>	Dihidropirimidina deshidrogenasa
<b>EAS</b>	Evento adversos serios
<b>ENSA</b>	Encuesta Nacional de Salud
<b>ENEC</b>	Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas
<b>GLP-1</b>	Péptido-símil-glucagon
<b>Hb Glicosilada</b>	Hemoglobina glicosilada
<b>HDL</b>	Lipoproteínas de alta densidad
<b>HGO</b>	Enzima oxidasa del ácido homogentísico
<b>HNF4<math>\alpha</math></b>	Factor Nuclear Hepático $\alpha$ -4
<b>IMSS</b>	Instituto Mexicano del Seguro Social
<b>ISSEMYM</b>	Instituto de Seguridad Social del Estado de México y municipios
<b>ISSSTE</b>	Instituto de Seguridad y Servicio Social de los Trabajadores del Estado
<b>LDL</b>	Lipoproteínas de baja densidad
<b>MODY</b>	Diabetes del adulto de inicio juvenil
<b>NAT2. N</b>	N-acetil transferasa
<b>NIDDM</b>	Diabetes no insulino dependiente
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PAL-1</b>	Activador plasminógeno inhibidor
<b>PKC-<math>\theta</math></b>	Protein-cinasa $\theta$
<b>PMS</b>	Polimorfismo
<b>PTPs</b>	Protein-tirosin fosfatasa específica
<b>RAM's</b>	Reacciones adversas medicamentosas
<b>RENAHTA</b>	Re-encuesta Nacional de Hipertensión Arterial
<b>S.D</b>	Desviación estándar
<b>SNP</b>	Polimorfismo de un solo nucleótido
<b>SU</b>	Sulfonilureas
<b>T<sub>max</sub></b>	Tiempo de concentración plasmática máxima
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Factor de necrosis tumoral,

<b>TPMT</b>	S-metiltransferasa
<b>UDP</b>	Dehidrogenasa
<b>UGTs</b>	Glucoroniltransferasas
<b>UKPDS</b>	Estudio Prospectivo del Reino Unido
<b>VLDL</b>	Lipoproteína de muy baja densidad
<b>(V/F)</b>	Volumen aparente de distribución

## JUSTIFICACIÓN

En México y el mundo, la diabetes tipo 2 (DT2) es una enfermedad con alta morbilidad y mortalidad; se ha calculado que su incidencia se incrementará importantemente en los próximos años. En consecuencia, resulta necesario elaborar y evaluar instrumentos adecuados para la prevención tanto de la enfermedad, como la de efectos adversos en el tratamiento de la misma (9).

La Metformina es uno de los fármacos más empleados para el tratamiento de esta enfermedad. Estudios farmacogenómicos indican que, a diferencia de otros agentes antidiabéticos, la biotransformación de este fármaco no presenta diferencias interindividuales importantes. Esto se debe a, entre los individuos de distintas poblaciones, existe poco polimorfismo de los Citocromo P450 que participan en su biotransformación.

Los principales efectos adversos de la metformina son: eventos gastrointestinales tales como diarrea, náusea, dolor abdominal, flatulencia, anorexia, sabor metálico y acidosis láctica.

Aunque la mayor parte de la información disponible indica que sólo el 5% de los pacientes presentan dichos efectos, publicaciones recientes reportan que este medicamento disminuye la absorción de vitamina B<sub>12</sub>.

# ***1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA***

## ***1.1 OBJETIVO***

El objetivo del presente trabajo es diseñar un cuestionario que permita evaluar, en personas con antecedentes familiares de DT2, la incidencia de reacciones adversas de metformina. Ya que no se cuenta con información sobre la incidencia de eventos adversos en población mexicana, este cuestionario nos permitiría recabar dicha información. Además, el cuestionario podría ser usado como instrumento para prevenir a nivel primario los posibles riesgos del tratamiento de metformina en población mexicana.

## **1.2 HIPÓTESIS**

La aplicación del cuestionario establecerá que los eventos adversos (E.A) que se presentan ante la medicación con metformina en pacientes con DT2 con más de un año de diagnóstico y tratamiento podrían presentarse en sus familiares de primer grado.

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1. MORBILIDAD Y MORTALIDAD

La diabetes es actualmente una de las enfermedades no transmisibles más comunes en escala mundial, es una de las cinco primeras causas de muerte en la mayoría de los países desarrollados y una epidemia en muchas naciones. Es sin duda un problema de salud que constituye un reto para este milenio.

En 1985 se estimó que existían 30 millones de personas con diabetes y se prevé que para el 2025 serán 300 millones. Los diez países por orden de frecuencia con mayor morbilidad de esta enfermedad son, India, China, EUA, Rusia, Japón, Brasil, Indonesia, Pakistán, México y Ucrania, de continuar con esta tendencia, México ascenderá en el año 2025 al séptimo lugar, esto según estima la Organización Mundial de la Salud (OMS).

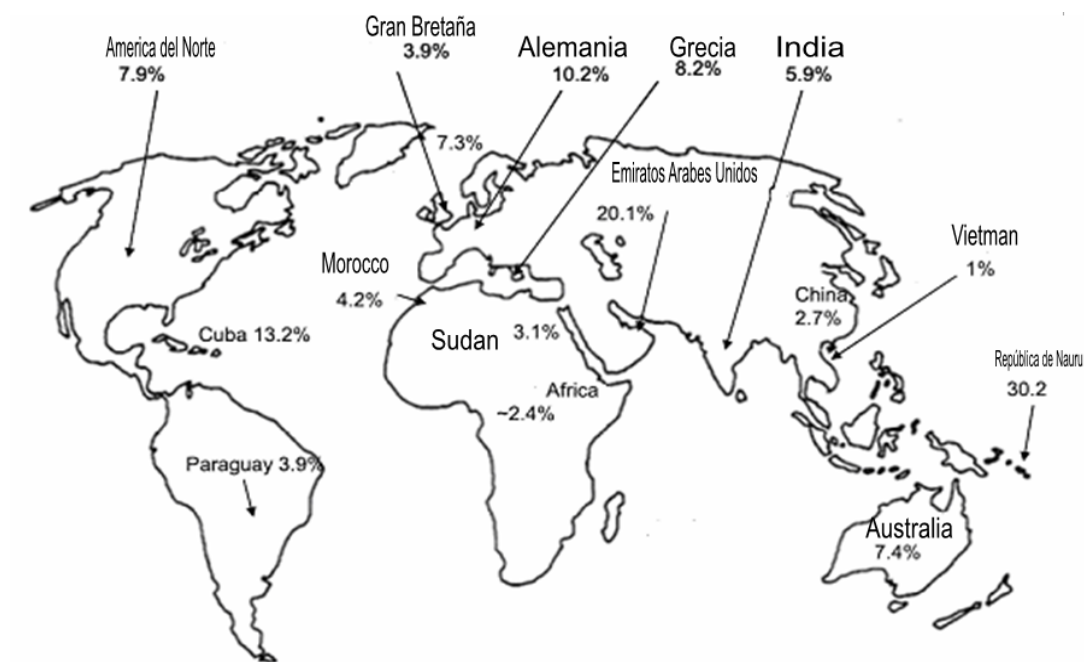


Figura 1. Prevalencia de la DT2 según la Federación Internacional de Diabetes (IDF).

De acuerdo con estadísticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se reportó que en 1999 hubo, 55 965 000 muertes en el mundo y de éstas, el 1.4% se debieron a la diabetes. Para ese mismo año en América ocurrieron 5 687 000 de muertes, de las cuales 3.7 % fueron atribuidas a la diabetes (46).

Debido al deficiente registro en América Latina y el Caribe, se calcula que la diabetes podría estar ocasionando una mortalidad mucho mayor que la que reportan las estadísticas oficiales. En consecuencia, el número total de muertes relacionadas por esta causa, podrían ascender a 300 000 por año, lo cual equivale al 5.1 % del total de defunciones. Además, en algunos países, el diagnóstico de diabetes es omitido o incluido como una causa secundaria de muerte en una proporción elevada de los certificados de defunción de personas con diabetes.

Todos estos factores han minimizado la importancia real de la mortalidad por diabetes en Latinoamérica durante las últimas décadas.

En términos generales puede decirse que la prevalencia de la DM se ha incrementado en las últimas décadas como consecuencia de una serie de modificaciones en la pirámide poblacional como: la mayor longevidad de la población, el progresivo incremento de la obesidad y el sedentarismo.

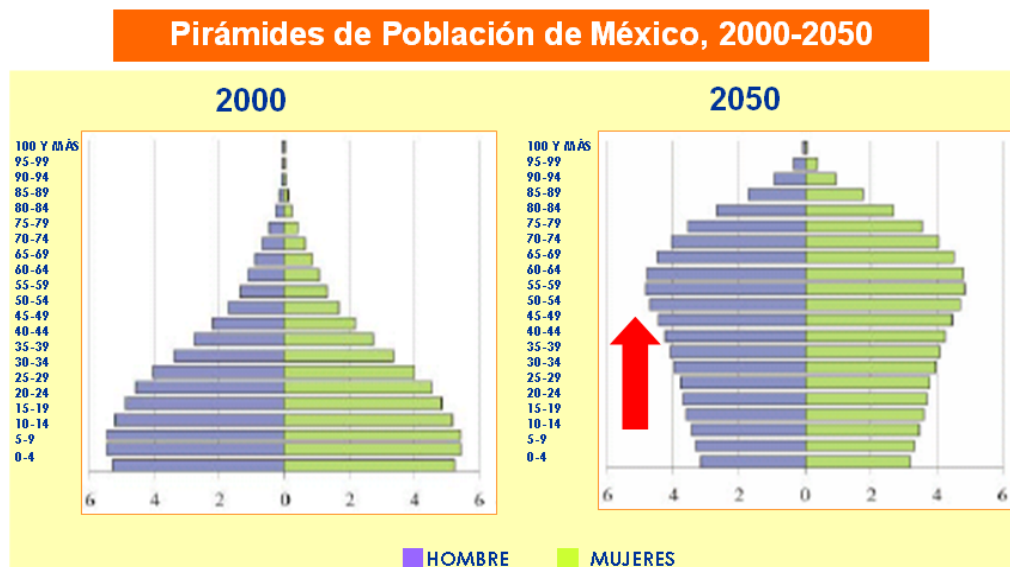
De todos los tipos de diabetes, la DT2 es la más frecuente y su prevalencia continúa en ascenso en todo el mundo. Por lo que es importante establecer las medidas sanitarias que permitan su atención en todos los ámbitos de su evolución (32).

El origen étnico es un factor importante que condiciona la prevalencia de DT2; ya que se han observado diferencias entre los siguientes grupos: en población afroamericana (9.9 %), los Indios Pima de EUA (34.1 %), los mexicanos (10.9%) y, los aborígenes de Australia (12.6%) y los chinos en la isla Mauricio (15.8%). Una de las características comunes de estos grupos étnicos es que han sufrido



importantes cambios en sus hábitos alimenticios en pocos años. Por lo que la incidencia de diabetes en dichos individuos se debe a estas modificaciones.

**En México** se ha incrementado la esperanza de vida, actualmente es de 75.3 años y se espera que esta cifra se eleve a 78.8 años para el año 2025. Esto se muestra notablemente en la pirámide poblacional ya que ha aumentado el número de adultos mayores; por lo que el riesgo de padecer y morir por enfermedades crónico degenerativas es mayor. Se estima que a este ritmo el crecimiento del número de adultos mayores, se mantendrá por lo menos durante los próximos 50 años(46).

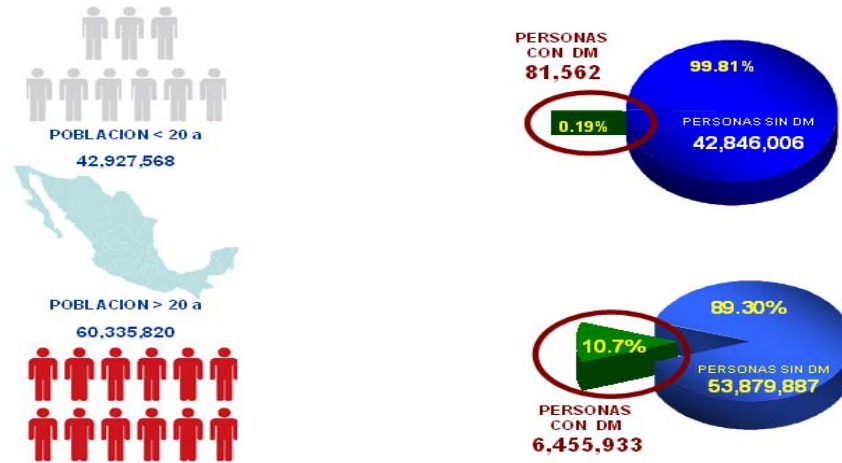


Impactos nacionales para la masa de diabéticos en México  
**Proyecciones 2000-2050, CONAPO 2003.**

**Grafica 1.** Demografía. Impactos nacionales para la masa de diabéticos en México.

La prevalencia de la DT2 en México se ha incrementado de manera considerable, pues en 1993 la prevalencia de acuerdo a la ENEC (Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas) era de 8.2% en la población de 20-69 años, y para el 2005 de acuerdo a la RENAHTA (Re-encuesta Nacional de Hipertensión Arterial) es del 10.7% en la población de <20 años. Comparando esto con los datos a nivel mundial la prevalencia de la DT2 en los últimos años es del 7.9% en la población

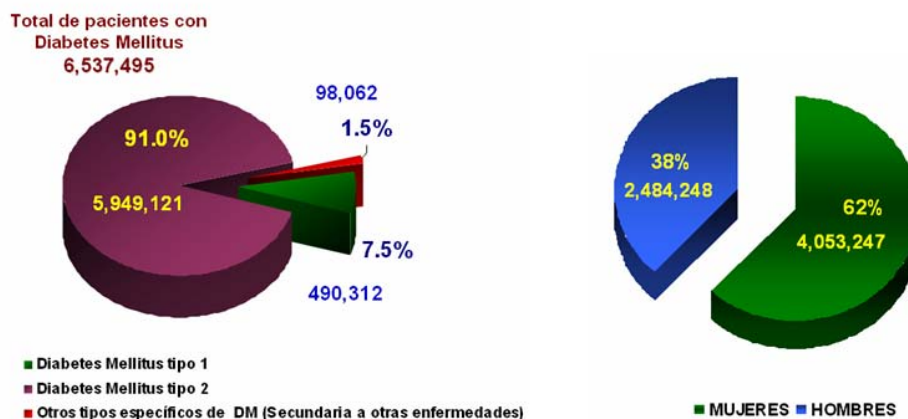
mundial de 20-79 años, mostrando una diferencia considerable y dejando ver una carencia de información, prevención y seguimiento en pacientes diagnosticados y no diagnosticados(49).



**Grafica 2.** Prevalencia Nacional. DM.

*Arch Cardiol Mex 2005; 75(1): 96-111., Resultados Definitivos del II Censo de Población y Vivienda 2005. INEGI. Cálculos, Estimaciones y Adecuaciones por CPP.*

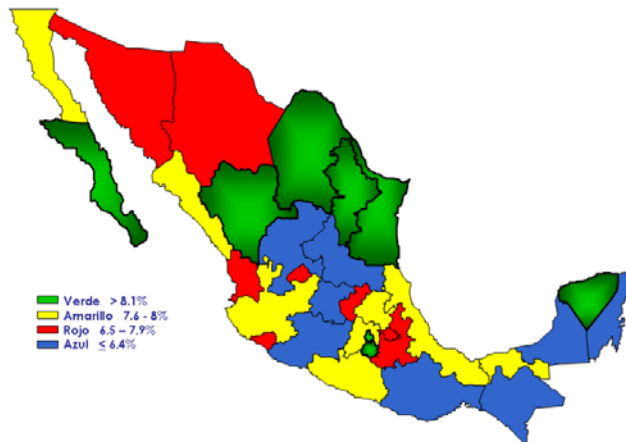
Ahora bien de los 6 537 495 pacientes diagnosticados con DM la que tiene una mayor prevalencia es la DT2, pues ocupa un 91.0% del total de casos, donde la incidencia resulta mayor en las mujeres (62%) que en los hombres.



**Grafica 3.** Clasificación etiológica & distribución de la DM por género.

*Arch Cardiol Mex 2005; 75(1): 96-111. Resultados Definitivos del II Censo de Población y Vivienda 2005. INEGI. Cálculos, Estimaciones y Adecuaciones por CPP.*

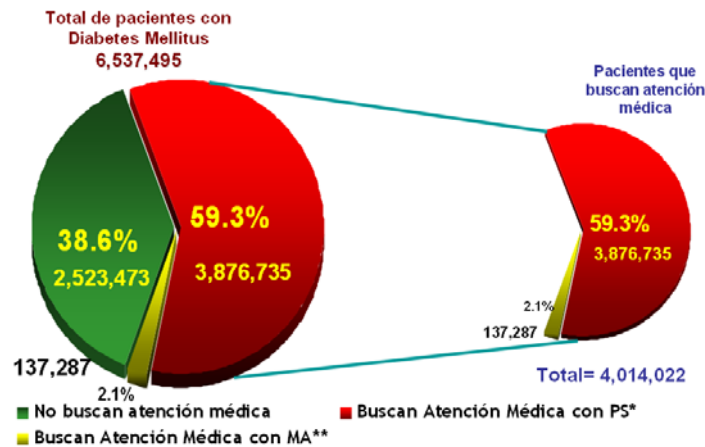
Teniendo una distribución geográfica acorde a la gráfica 4 donde la mayor prevalencia se encuentra en los estados del Norte (> 8%): (Coahuila, Nuevo León, Tamaulipas, Durango, BCS), centro (Morelos y DF) y Yucatán.



**Grafica 4.** Prevalencia de la DM por zona geográfica.

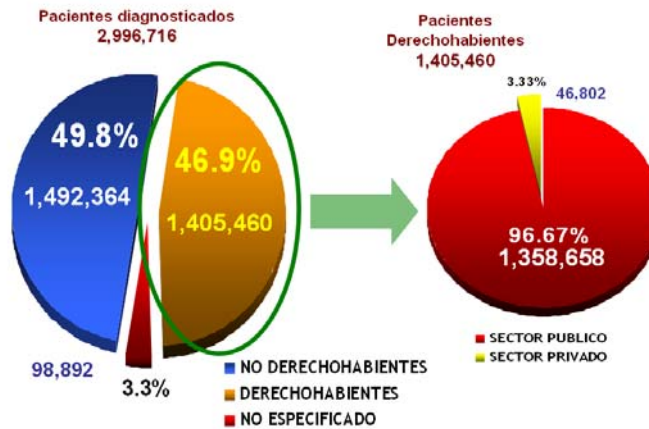
*Encuesta Nacional de Salud 2000. Vol. 2. Vivienda, Población y Utilización de Servicios de Salud. INSP-SSA. México 2000. Cálculos, Estimaciones y Adecuaciones por CPP.*

De los 410 751 casos reportados de DM en el 2005, se registró una mortalidad de 65,451 decesos, lo que muestra una falta de atención por los sectores de salud público y privado, pues de los 6 537 495 pacientes diagnosticados solo el 61.4% busca atención médica (sector público & privado), y el otro 38.6% queda sin ningún tipo de tratamiento de la enfermedad.



**Grafica 5.** Tipo de atención médica para la DM.

*Encuesta Nacional de Salud 2000. Vol. 2. Vivienda, Población y Utilización de Servicios de Salud. INSP-SSA. México 2000. Cálculos, Estimaciones y Adecuaciones por CPP.*

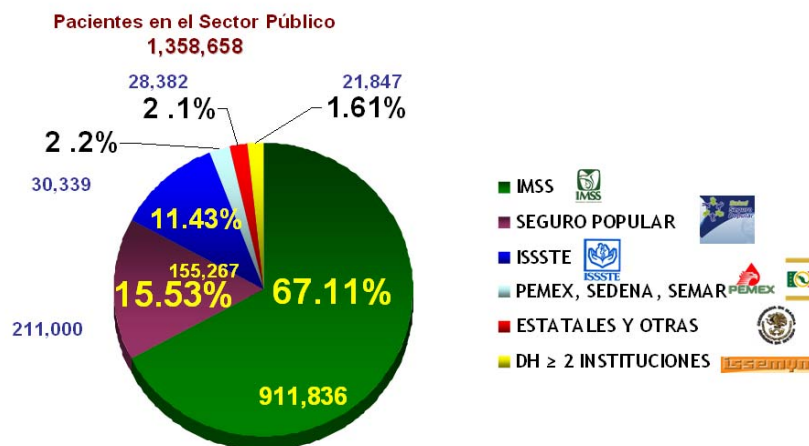


**Grafica 6.** Distribución de los pacientes con DM en el sistema nacional de salud.

*Encuesta Nacional de Salud 2000. Vol. 2. Vivienda, Población y Utilización de Servicios de Salud. INSP-SSA. México 2000.*

*Cálculos, Estimaciones y Adecuaciones por CPP.*

De los pacientes diagnosticados actualmente el 46.9% son derechohabientes del seguro social, por lo que este sector en particular atiende la mayoría de los casos a nivel Nacional, de la cual, la institución con mayor afluencia de pacientes es el IMSS (Instituto Mexicano del Seguro Social) con un 67.11% de la atención total y el 32.87% restante pertenece a otras instituciones como: Seguro popular, ISSSTE (Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado), ISSEMYN (Instituto de Seguridad Social del Estado de México y municipios) entre otros.



**Grafica 7.** Distribución de los pacientes con DM en el sistema nacional de salud.

*Datos Definitivos del II Censo Nacional de Población y Vivienda, INEGI 2005. Cálculos, Estimaciones y Adecuaciones por CPP.*

Proporcionando tratamiento así a 2 469 294 pacientes, con 2 tipos de tratamiento principalmente:

- Hipoglucemiantes orales (2 398 743)
- Insulina (70 551)

Esto dependiendo el tipo de DM diagnosticada.

El tratamiento con hipoglucemiantes es diverso pues los hay de 4 tipos y terapias combinadas entre estos, la más recurrente es la de sulfonilureas + biguanidas.

PACIENTES TRATADOS POR FAMILIA DE HIPOGLUCEMIANTES ORALES (HO)	
INHIBIDORES DE LA ALFA-GLUCOSIDASA	4.98% (119,394)
TIAZOLIDINEDIONAS	4.03% (103,113)
SULFONILUREAS	17.65% (423,308)
BIGUANIDAS	19.23% (461,297)
SULFA+BIGUANIDAS	53.85% (1,291,631)

CPP. INSIGHT. 40,000 ENTREVISTAS A COMPRADORES DE ENERO-ABRIL 2006. Cálculos, Estimaciones y Adecuaciones por CPP.

**Tabla 1.** Pacientes tratados por familia de hipoglucemiantes orales (HO).

Teniendo 1,025,992 pacientes con tratamiento de los cuales solo el 54.2% tiene un apego al tratamiento para el control de esta afección.



**Grafica 8.** Pacientes tratados & control y apego.

Encuesta Nacional de Salud 2000. Vol. 2. Vivienda, Población y Utilización de Servicios de Salud. INSP-SSA. México 2000.

Cálculos, Estimaciones y Adecuaciones por CPP.

La Secretaria de Salud, desarrolló la Norma para la prevención, tratamiento y control de diabetes *NOM-015-SSA2-1994*, bajo el consenso de expertos nacionales en la que se definen las acciones preventivas a realizar por los sectores público, social y privado. Esta norma consideró la clasificación para fines de registro, la detección, el diagnóstico y el tratamiento, buscando el cambio de conducta para la adopción de estilos de vida saludables, es decir, evitar o contrarrestar los factores de riesgo de la enfermedad. (38)

## ***2.2. DEFINICIÓN DE DIABETES MELLITUS***

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad metabólica caracterizada por hiperglicemia, resultado de un defecto en la secreción y acción de la insulina. Estos defectos traen como consecuencia una elevación anormal de la glucemia después de cargas estándar de glucosa e incluso en ayunas, conforme existe mayor descompensación de la secreción normal de insulina. Son varios los procesos patógenos que desarrollan la enfermedad; entre ellos la destrucción auto inmune de las células  $\beta$  del páncreas a consecuencia de la deficiencia de insulina.

Los síntomas que caracterizan la hiperglicemia incluyen poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso y visión borrosa.

Existen diversas causas que desarrollan la enfermedad y en algunos casos son desconocidas. Uno de las principales causas es la predisposición genética, y dentro de los factores externos se encuentran, la obesidad, el sedentarismo, el consumo de alcohol entre otros.

La DM incrementa el riesgo de desarrollar complicaciones principalmente micro vasculares en las que incluye retinopatía; caracterizada por pérdida potencial de la visión, nefropatía por una falla renal, neuropatía por el desarrollo de úlceras en los pies hasta llegar a amputaciones<sup>(59)</sup>.

### 2.3. TIPOS DE DIABETES MELLITUS

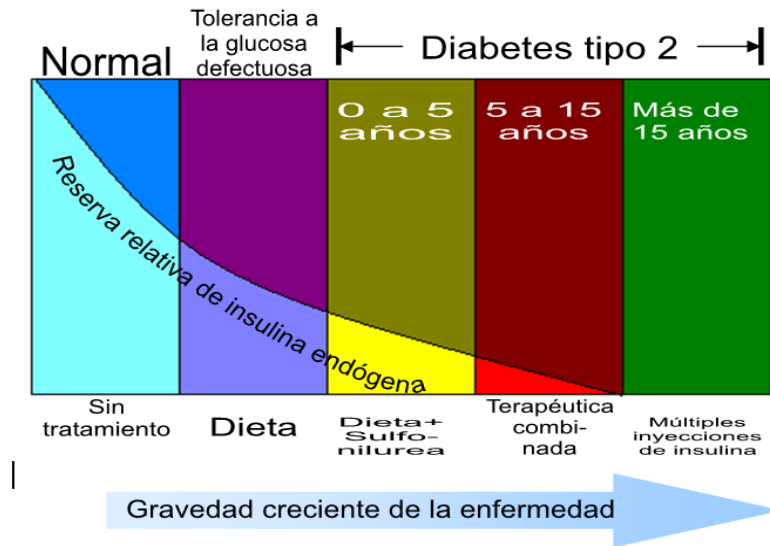
La clasificación de la DM depende de diferentes circunstancias así como de otras complicaciones que aun no se logran identificar.

**DIABETES TIPO I O DIABETES JUVENIL** caracterizada por la destrucción de las células  $\beta$  del páncreas lo que produce una deficiencia de insulina. Comúnmente ocurre en la infancia y la adolescencia pero esta puede presentarse en cualquier edad, entre la octava y novena etapa de la vida.

	DIABETES INSULINO DEPENDIENTES	DIABETES NO INSULINODEPENDIENTES
EDAD DE INICIO	<i>Por lo general durante la infancia o la pubertad</i>	<i>Con frecuencia edad mayor de 35 años</i>
ESTADO NUTRICIONAL EN EL MOMENTO DE INICIAR LA ENFERMEDAD	<i>Con frecuencia desnutrido</i>	<i>A menudo presentan obesidad</i>
PREVALENCIA	<i>10 a 20% de los diabéticos diagnosticados</i>	<i>80-90% de los diabéticos diagnosticados</i>
PREDISPOSICIÓN GENÉTICA	<i>Moderada</i>	<b><i>Muy fuerte</i></b>
DEFECTO O DEFICIENCIA	<i>Células <math>\beta</math> destruidas que suprimen la producción de insulina</i>	<i>Incapacidad de las células <math>\beta</math> para producir cantidades apropiadas de insulina; resistencia a la insulina; otros defectos desconocidos.</i>

**Tabla 2.** Comparación de la Diabetes insulino dependiente con la Diabetes no insulino dependiente

**DIABETES TIPO 2** es el tipo más frecuente (90 %) y se caracteriza por una relativa deficiencia tanto en la secreción, como en la acción de la insulina. De este tipo de pacientes, la mayoría son obesos y sólo del 5 al 10 % de ellos son insulino dependientes.



**Grafica 9.** Duración de la DT2, suficiencia de la insulina endógena y secuencia del tratamiento recomendado. (19)

**OTROS TIPOS ESPECÍFICOS** de diabetes se definen por:

- Defectos genéticos de las células  $\beta$  del páncreas (cromosoma 12, HNF- $\alpha$  (MODY3))
  - Enfermedades exocrinas del páncreas (pancreatitis, neoplasia, fibrosis quística)
  - Endocrinopatías (acromegalia, síndrome de Cushing, hipertiroidismo)
- Inducción química por drogas (ácido nicotínico, glucocorticoides, tiazidas)
- Infecciones (rubéola, citomegalovirus)
  - Síndromes genéticos asociados con diabetes (Síndrome de Down, Síndrome de Turner)

**DIABETES MELLITUS GESTACIONAL.** Es definida por una intolerancia a la glucosa en el primer trimestre del embarazo.



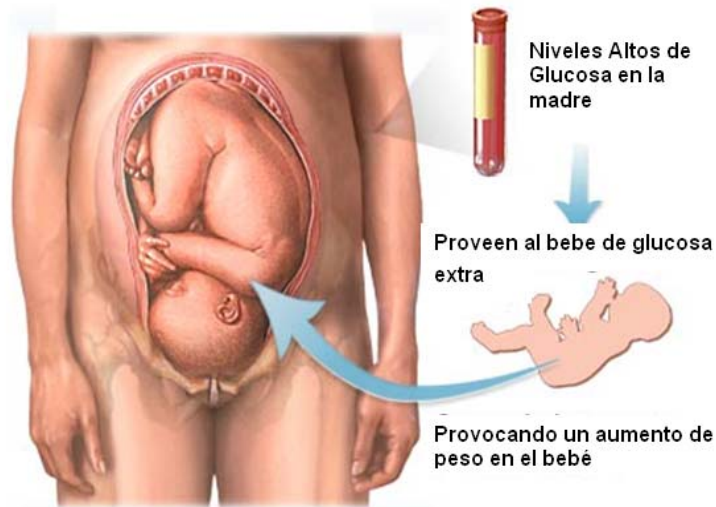


Figura 2. Esquema de la Diabetes Gestacional.

## 2.4. BIOQUÍMICA

Los factores metabólicos asociados a la DT2 son: (i) resistencia periférica a la insulina, (ii) defecto en la secreción de insulina por el páncreas (no medida inmunológicamente) y (iii) un incremento en la producción hepática de glucosa.

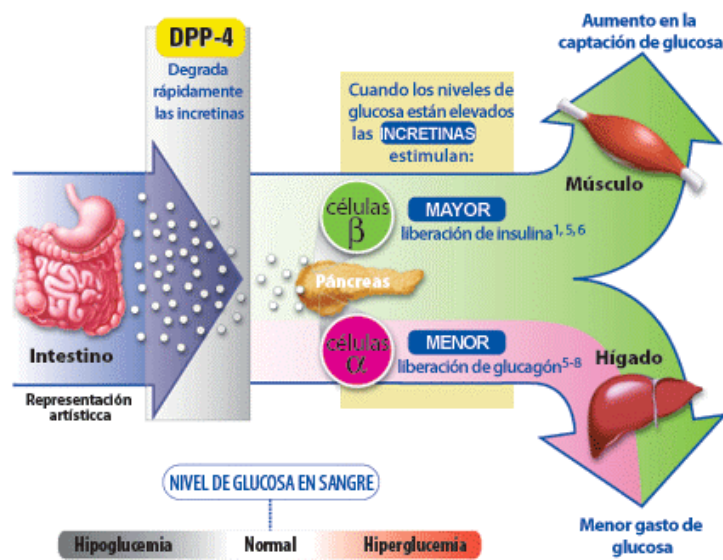


Figura 3. Mecanismos fisiológicos que regulan la concentración de glucosa en sangre.

El mecanismo molecular bajo el cual se define a la DM establece que a razón de un aumento de ácidos grasos libres que produce una resistencia a la insulina.

Estos ácidos grasos producen una disminución en los niveles de Xilosa 5-fosfato generando el bloqueo en ciclo metabólico conocido como Glucólisis por inhibición de la fosfofructocinasa, ello genera un aumento de los niveles finales en la vía de las hexosaminas y la activación de la proteincinasa C.



**Figura 4.** la administración de altas concentraciones de glucosa por infusión intravenosa o dieta alta en carbohidratos en hepatocitos incrementa la fructosa 2,6 bifosfato, este aumento esta atribuido al incremento de Fructosa 6 fosfato

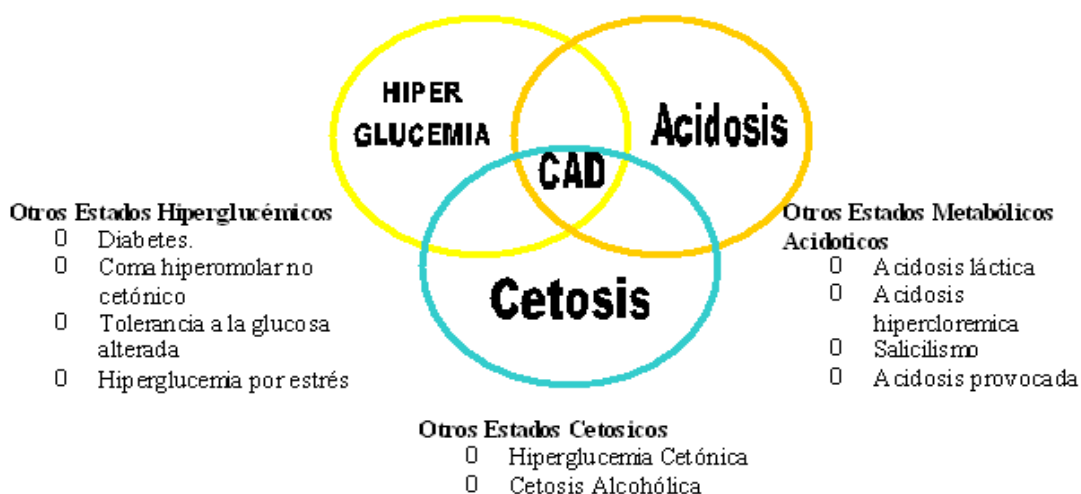
La Proteincinasa C es un activador e inhibidor de la cinasa Kappa Beta misma que inhibe la fosforilación del receptor del sustrato de insulina en residuos de tirosina, que bloquea la glucosa.

La Xilosa 5-fosfato es un intermediario en el metabolismo de las pentosas fosfato en concreto de la ribosa-5-fosfato, como se menciona esta molécula esta implicada directamente en la activación de la fosfofructocinasa (*principal enzima reguladora de la glucólisis*).

Por lo que al bloquear a la glucosa se impide el ingreso a la célula y por tanto se activa la enzima bifuncional a través de la Xilosa 5-fosfato generándose un incremento de fructosa 2,6-bifosfato activador de las fosfofructocinasas.

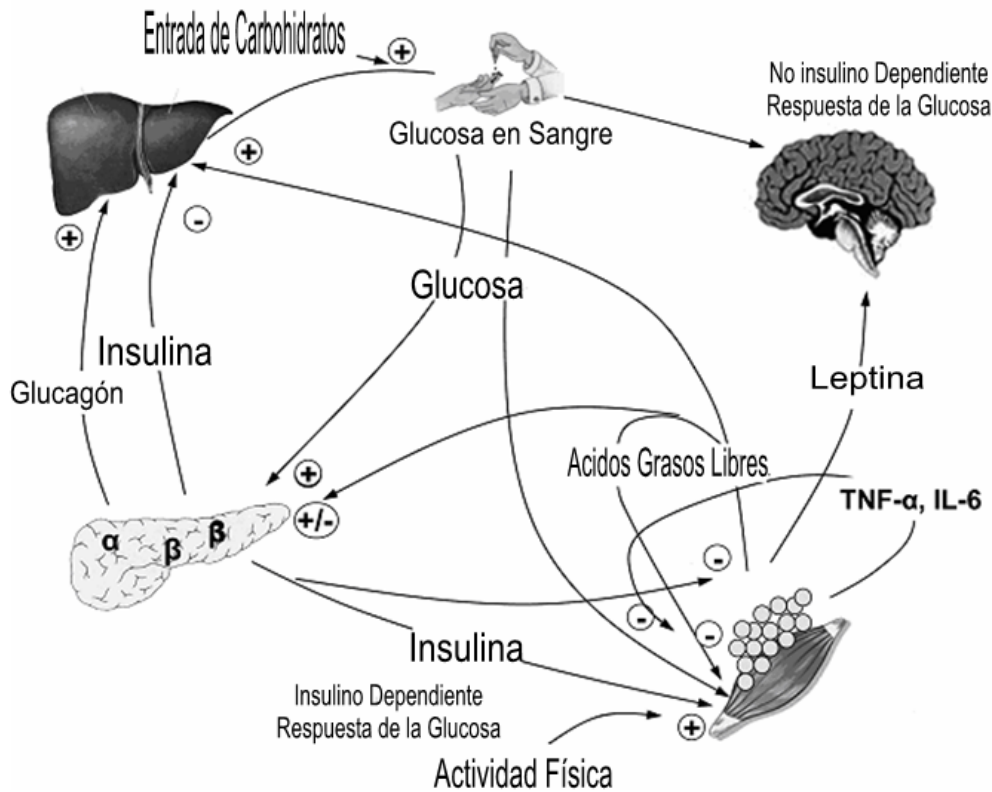
La cetoacidosis diabética (CAD) se caracteriza por hiperglicemia, acidosis y cetosis (Figura 5).

## SÍNTOMAS DE LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA (CAD)



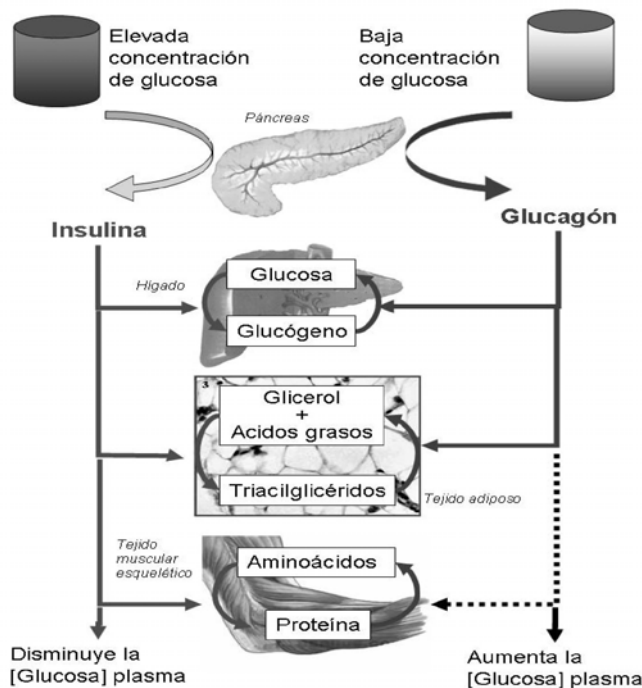
**Figura 5.** Síntomas en la cetoacidosis diabética concomitante con hiperglicemia, acidosis metabólica y estados cetónicos.

Después de la ingestión de una comida, los carbohidratos, las proteínas y las grasas (TAG) son convertidos en glucosa, aminoácidos y ácidos grasos libres, respectivamente. La insulina desempeña el papel principal en la utilización de la glucosa, aminoácidos y ácidos grasos, en el estado de no ayuno. Los valores adecuados de insulina aseguran el almacenamiento de glucosa como glucógeno en el hígado; de aminoácidos como proteínas en el músculo; y de ácidos grasos libres como triglicéridos en el tejido adiposo. El glucagón, una importante hormona catabólica, es suprimido en el estado prandial o de alimentación. Al declinar el nivel de la glucosa sanguínea un lapso después de la comida, se reduce la secreción de insulina y sube el nivel de glucagón.



**Figura 6 .** Utilización del sustrato en el estado de alimento, que muestra el papel desempeñado por la insulina

El estado de ayuno, comparado con el de alimentación, puede describirse como una reacción de alarma, en la cual el organismo utiliza sus reservas energéticas y hormonales para proteger el cerebro de lesiones hipoglicémicas. No hay secreción de la insulina y el glucagón participa en la elevación de glucosa en la sangre. Esto lo hace estimulando la glucogenólisis y gluconeogénesis en el hígado, a la vez que inhibe la síntesis del glucógeno y la glucólisis (Figura 7). Estos cambios fisiológicos, que son de índole compensatoria en el estado de ayuno, también pueden ocurrir fisiopatológicamente como consecuencia de infección, estrés o lesión grave.



**Figura 7.** Alteraciones metabólicas en la cetoacidosis diabética. La deficiencia de insulina y el aumento de la secreción de hormonas contrarreguladoras (glucagón, cortisol, catecolaminas) activa las vías gluconeogénica, glucogenolítica y lipolítica.

Los estados de ayuno prolongados se caracterizan por incrementos de cuerpos cetónicos. Durante la diabetes, debido a la falta total de insulina, la producción de cuerpos cetónicos se incrementa a pesar de una concentración alta de glucosa en plasma. Es decir, la CAD se presentaría como un estado de ayuno extremo.

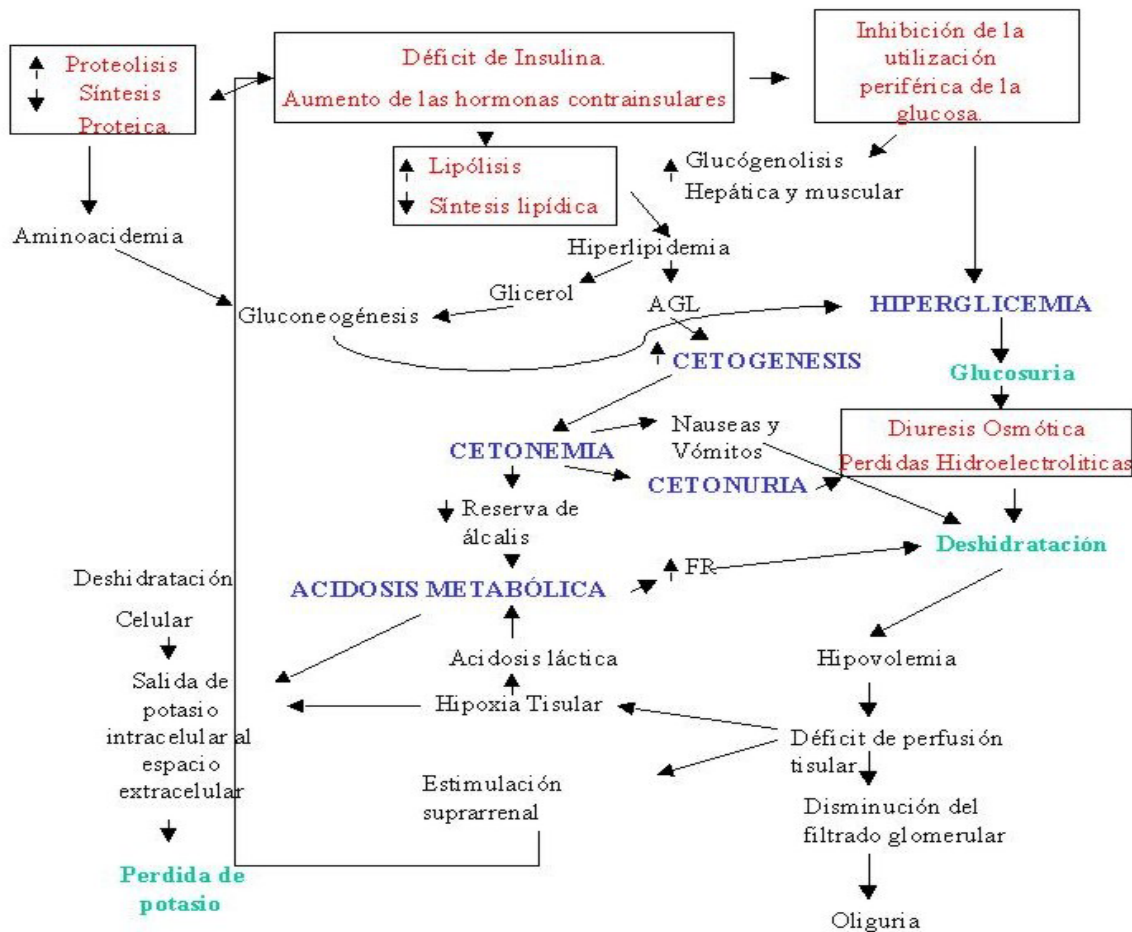
En este estado, para lograr una compensación, el organismo produce en mayor proporción glucosa por estimulación de glucagón. Que normalmente desempeñan un papel importante en el abastecimiento continuo de glucosa al cerebro, proceso que se realiza de tres maneras: 1. En el hígado, las catecolaminas estimulan la glucogenólisis mediante la activación de la glucógenos fosforilasa (GP). 2. En el músculo esquelético las catecolaminas activan la glucogenólisis e inducen la producción de lactato, porque el músculo carece de la enzima glucosa-6-fosfatasa.

También inhiben la utilización de glucosa por los tejidos sensibles a la insulina. 3. Estimulan la lipólisis, cuyo resultado es la producción de ácidos grasos libres y glicerol, el cual es convertido en glucosa. Como las reservas de glucógeno son limitadas, la gluconeogénesis es el mecanismo principal, por medio del cual se conserva la euglicemia durante el ayuno prolongado o la CAD.

En presencia de niveles bajos de insulina, el cortisol desempeña un papel indirecto en la compensación de niveles de glucosa sanguínea en el estado de ayuno, estimulando la degradación de proteínas a partir de los músculos para el incremento de aminoácidos que sirven como el principal sustrato para la gluconeogénesis.

Después de un ayuno prolongado, los cuerpos cetónicos son utilizados por el cerebro, como un sustrato alternativo de la glucosa, ahorrando así las reservas de proteínas que, por otra parte, son necesarias para sostener la producción basal de glucosa mediante la gluconeogénesis. Por lo tanto, el estado durante la administración del alimento, es un sistema de metabolización de los carbohidratos, mientras que el estado de ayuno es, principalmente, un sistema de metabolización de grasas y proteínas.

La CAD se caracteriza no sólo por un metabolismo anormal de la glucosa, grasas y proteínas, sino también por trastornos de electrolitos y agua, debidos especialmente a la diuresis osmótica concomitante. Esta diuresis se manifiesta por poliuria y polidipsia, y puede dar lugar a grandes pérdidas de sodio y potasio (Diagrama de variables 1).



**Diagrama 1.** Consecuencias metabólicas de la cetoacidosis diabética. Alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas en la cetoacidosis diabética.

El síndrome de coma hiperosmolar no cetósico (CHNC) con hiperglicemia, se puede definir como un estado hiperosmolar, consecutivo a hiperglicemia de varias causas. Dentro de éstas, la más frecuente es la DT2 no diagnosticada, en la cual el paciente tarda en acudir al médico. Entre los factores precipitantes cabe mencionar la infección, el uso de esteroides, la coexistencia de una enfermedad renal, diálisis peritoneal, hiperalimentación, infarto del miocardio, neumonía por Gram negativos seguida de uremia y vómitos.

Se han propuesto tres posibles mecanismos para explicar su aparición y para diferenciarlos de la cetoacidosis diabética: 1. Los niveles de hormonas

contrarreguladoras son más bajas que en la CAD. 2. La secreción de insulina es más alta en el CHNC, en tal forma que habría insulina circulante residual suficiente para prevenir la lipólisis, pero no lo bastante para evitar la producción hepática exagerada de glucosa y para facilitar la utilización de ésta en los tejidos periféricos. 3. El estado hiperosomolar puede inhibir la lipólisis, lo cual disminuye el suministro de ácidos grasos libres al hígado, con grado mínimo de cetogénesis.

## **2.5. ACCIONES DE LA INSULINA**

La insulina tiene una acción predominante sobre la regulación de la homeostasis de la glucosa. Estos efectos glucorreguladores se ejercen principalmente en tres tejidos: hepático, muscular y adiposo. La insulina inhibe la producción hepática de glucosa mediante la inhibición de la gluconeogénesis y glucogenólisis, y también el almacenamiento de glucógeno.

En el tejido muscular y en el adiposo, la insulina estimula la captación, almacenamiento y empleo de la glucosa así como la regulación sistémica del metabolismo de proteínas y lípidos.

El receptor de insulina es un receptor con actividad de tirosina cinasa (TK) y está formado por dos monómeros que al unirse al ligando se dimerizan. Dicha unión produce la autofosforilación de las regiones citoplasmáticas en tirosinas, por eso se dice que tiene actividad TK. La fosforilación produce el reclutamiento de diferentes proteínas adaptadoras (PFK1, PFK2, GLUT3 Y GLUT4, GSK-3) que inducen distintas vías de señalización que activan a otras cinasas como Ras y Akt/PKB.

Akt/PKB puede regular el metabolismo de glucosa a diferentes niveles: los cuales sólo ejemplificamos: (A) potencia el transporte de glucosa plasmática a los tejidos musculares y adiposos, induciendo la expresión de uniportadores GLUT4, así



como su translocación de vesículas citoplasmáticas a la membrana. (B) Incrementa la síntesis de glucógeno a través de la inactivación de la cinasa 3 de la glucogeno sintasa (GSK3) lo que genera la activación de la glucógeno sintetasa. (c) En el miocardio, activa a otras cinasas como PFK-1 y 2 que participan en la glucólisis.

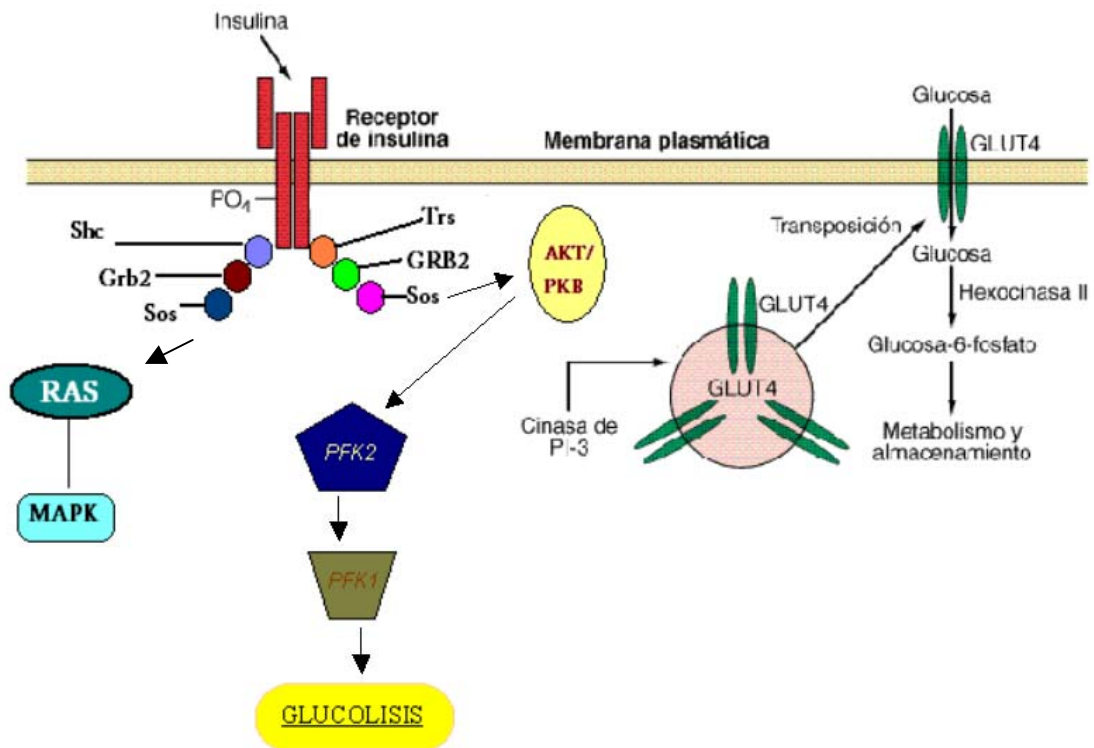


Figura 8. Vías de señalización activadas por el receptor de Insulina

## 2.6. RESISTENCIA DE LA INSULINA

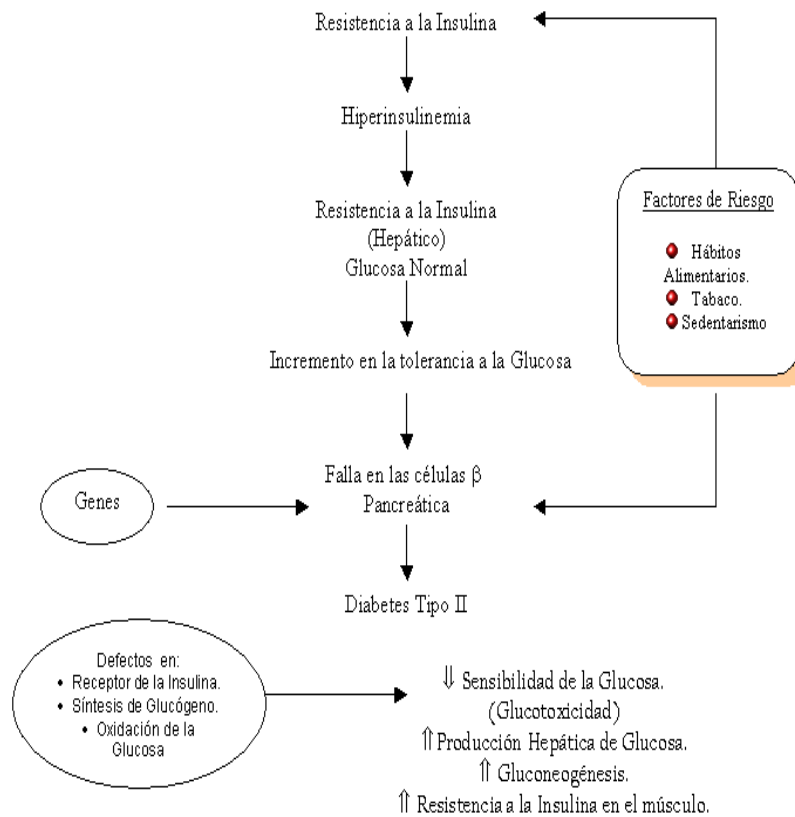
La resistencia a la insulina suele definirse como una respuesta biológica subnormal a una determinada concentración de insulina. Los individuos con resistencia a la insulina secretan cantidades anormalmente altas de insulina para compensar este defecto y así poder lograr ciertos efectos metabólicos, como un adecuado transporte de glucosa en el músculo, grasa y suprimir la producción

hepática de glucosa, si no fuera así, todos los sujetos con resistencia a la insulina invariablemente presentarían elevaciones progresivas de glucosa y desarrollarían DM aunque esto no se ha determinado.

Se han asociado una gran cantidad de defectos moleculares en sujetos con resistencia a la insulina; esto incluye una reducida expresión de los receptores de insulina en las superficies de la célula que responden habitualmente a la misma, alteración en las vías de transducción que deben ser activas una vez que la insulina se liga a su receptor y anomalías en las vías biológicas que normalmente son estimuladas por la insulina, incluyendo el transporte de glucosa (GLUT 4) y en la síntesis de glucógeno.

Las mutaciones en el gen del receptor de insulina son responsables de un número muy limitado de casos, pero desafortunadamente, la base molecular de la resistencia a la insulina en la gran mayoría de las personas con DT2.

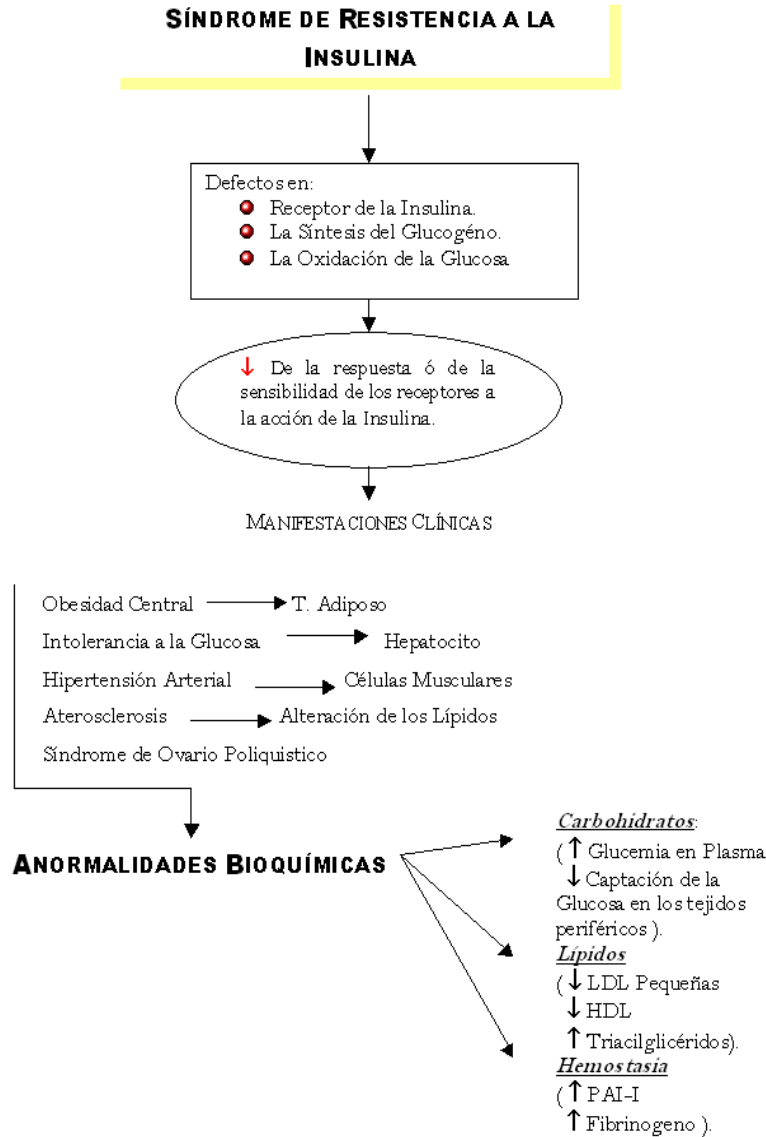
Los sujetos que desarrollan DM suelen presentar resistencia a la acción de la insulina durante años sin presentar elevaciones significativas de la glucosa en sangre. Las diferencias fisiológicas entre aquellas personas que tienen resistencia a la insulina y desarrollan o no diabetes son importantes para entender la fisiopatología de esta entidad. En ese sentido, la célula beta del páncreas juega un papel protagonista entre estas condiciones, ya que la habilidad que tiene de secretar la concentración de glucosa en sangre de los individuos.



**Diagrama 2.** Factores de Riesgo y sus consecuencias

En sujetos normales, la insulina regula la producción hepática de glucosa, manteniendo los niveles plasmáticos de la misma. Sin embargo en sujetos diabéticos, la resistencia en la acción de la insulina en el hígado conlleva a una deficiente inhibición en la producción hepática de glucosa, una menor captación de glucosa por los tejidos periféricos y liberación de ácidos grasos libres (lipólisis).

Se ha encontrado, que tanto en los individuos diabéticos como en sus familiares directos, la vía metabólica afecta hasta en un 60% es la vía no oxidativa de la glucosa (síntesis de glucógeno).



**Diagrama 3.** Síndrome de Resistencia a la Insulina

## **2.7. FARMACOGENÓMICA**

Los actuales enfoques terapéuticos para tratar la DT2 se desarrollan en ausencia de objetivos moleculares definidos o sin una comprensión sólida de la patogénesis de la enfermedad. En los últimos años, el crecimiento de las vías moleculares y bioquímicas relacionadas con la génesis de los fenotipos de riesgo cardiovascular

denominados síndrome metabólico se ha expandido enormemente. Existe un amplio abanico de objetivos moleculares para el desarrollo de fármacos a lo largo de estas vías de señalización genómico-molecular, han sido lenta pero constantemente identificadas en base a sus acciones celulares para la modulación de uno o más aspectos claves de la patogénesis de la DT2 y el síndrome metabólico. Han dado lugar a poder considerar varias rutas de investigación para el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos, entre ellas están los enfoques dirigidos a reducir la excesiva producción de glucosa por el hígado; otras son los mecanismos para aumentar la secreción de insulina estimulada por la glucosa; otra categoría involucra a objetivos moleculares específicos en las vías de señalización de la insulina; y una más dirigida a nuevos enfoques para tratar la obesidad y el metabolismo alterado de los lípidos que ofrece la perspectiva de mejorar las acciones (o la secreción) de la insulina.

Un enfoque para abordar al mismo receptor de insulina como objetivo terapéutico sería la inhibición de las enzimas responsables de la desactivación del receptor o enzimas responsables de las vías de señalización insulínica intracitosólica (por ejemplo, las proteínas IRS).

Se han identificado un número de protein-tirosin fosfatasa específica (PTPs) como candidatas para ser objetivos farmacológicos. El vanadio, el peroxovanadio y sus derivados son inhibidores de PTPs no selectivos. Ya se ha podido demostrar la eficacia a la sensibilidad de la insulina para el sulfato de vanadio en humanos, situación que sugiere que una o más PTPs pueden ser objetivos viables farmacogenómicos. La PTP-1B es una enzima intracelular específicamente implicada en la regulación negativa de la señalización de la insulina. Resultados recientes han demostrado que la eliminación (knockout) genética de PTP-1B valida a las PTPs como fuerte objetivo potencial.

Otros reguladores negativos para las acciones celulares de la insulina han sido identificados recientemente como objetivos farmacogenómicos también. La

glucógeno-sintasa-kinasa-3 (GSK-3) tiene un claro papel en contraponerse a los efectos de la insulina, al inhibir la activación de glucógeno-sintetasa y ocasionar la subsecuente acumulación de glucógeno en el músculo. Resultados recientes con potentes y selectivos inhibidores sugieren que al reducir la actividad in vivo de la GSK-3 podría incrementarse la acción de la insulina, pudiendo esto ocurrir a múltiples niveles.

La 5-fosfatasa tipo 2 con un dominio inositol-SH2 (SHIP2) parece actuar desfosforilando fosfolípidos claves por ejemplo, fosfatidilinositol-3 forfato generado por la activación de la PI-3K mediada por insulina. La SHIP2 ha sido implicada recientemente como objetivo antidiabetes ya que ratones heterocigotos con eliminación del gen que expresa a esta enzima proteica muestran una sensibilidad marcadamente aumentada a las acciones de la insulina.

Un nuevo e interesante objetivo molecular potencial antidiabetes ha sido revelado recientemente. Dos líneas de evidencia han indicado el importante papel de la cinasa I $\kappa$ B (IKK) como una potente mediadora de una fosforilación aumentada de treonina o serina, cuyo potencial en disminuir la señalización a las acciones moleculares de la insulina es conocido ampliamente. En primer lugar, altas dosis de salicilato pueden producir una mayor sensibilidad a las acciones de la insulina y se asocian a una inhibición de la expresión IKK, y en segundo lugar, roedores mutantes con eliminación de la expresión genética IKK presentan un fenotipo único de sensibilidad aumentada a la insulina. Como el factor de necrosis tumoral alpha (TNF- $\alpha$ ) (ampliamente identificado como mediador de resistencia a la insulina asociada a la obesidad) puede activar el complejo IKK/NF- $\kappa$ B- la implicación del papel específico que desempeña IKK en la resistencia a la insulina mediada por TNF- $\alpha$  parece ser inobjetable.

De manera similar, la protein-kinasa- $\theta$  (PKC- $\theta$ ) podría ser un objetivo terapéutico molecular adicional, ya que una actividad incrementada de PKC- $\theta$  en músculo se ha observado en el contexto de resistencia a insulina inducida por ácidos grasos.

### **2.7.1 DIABETES TIPO MODY**

En los últimos años los avances en el campo de la genética molecular han permitido identificar algunas formas de diabetes de difícil clasificación previamente como es el caso de la diabetes tipo MODY.

La diabetes tipo MODY (Maturity Onset Diabetes of the Youth) es un defecto monogénico de herencia autosómica dominante, debido fundamentalmente a alteración en los mecanismos de secreción de la insulina en la célula beta pancreática, con o sin mínima alteración en la acción de la misma. Esta forma de diabetes con fuerte carga familiar fue inicialmente descrita por Cammidge, siendo Fajans posteriormente, el que utilizó el término MODY para referirse a esta patología. Hasta el momento actual se han descrito 6 defectos genéticos diferentes que correspondan a diferentes mutaciones y con distintas características clínicas.

Desde el punto de vista clínico se caracteriza por la presencia de hiperglucemia moderada antes de los 25 años de edad sin tendencia a la cetosis, con escasa o nula sintomatología y con tendencia a la aparición de complicaciones microvasculares en algunas formas.

Los estudios moleculares demuestran mutaciones en diferentes factores de transcripción que regulan la expresión del gen de la insulina o mutaciones en la enzima glucoquinasa. Los factores de transcripción son proteínas intracelulares que regulan la transcripción del gen a ARN m. Alteraciones en estos factores modifican la función de la célula beta disminuyendo la producción de insulina y provocando insulinopenia.

Hasta ahora se han descrito 4 mutaciones en los factores de transcripción como causa de la diabetes tipo MODY dando lugar a MODY 1,3,4,5. Además se han

descrito mutaciones en el gen de la glucoquinasa (GCK) dando lugar al tipo MODY 2.

Existen algunos pacientes en los que el defecto genético aún no ha sido establecido (45%). Hasta ahora ninguna de las mutaciones que definen los pacientes con MODY son comunes con la DT2.

En algunos estudios se ha establecido que un porcentaje de sujetos diagnosticados con DT1 que no poseían haplotipos HLA característico de esta diabetes presentaban la mutación en el factor de transcripción HNF-1 $\alpha$  (MODY3).

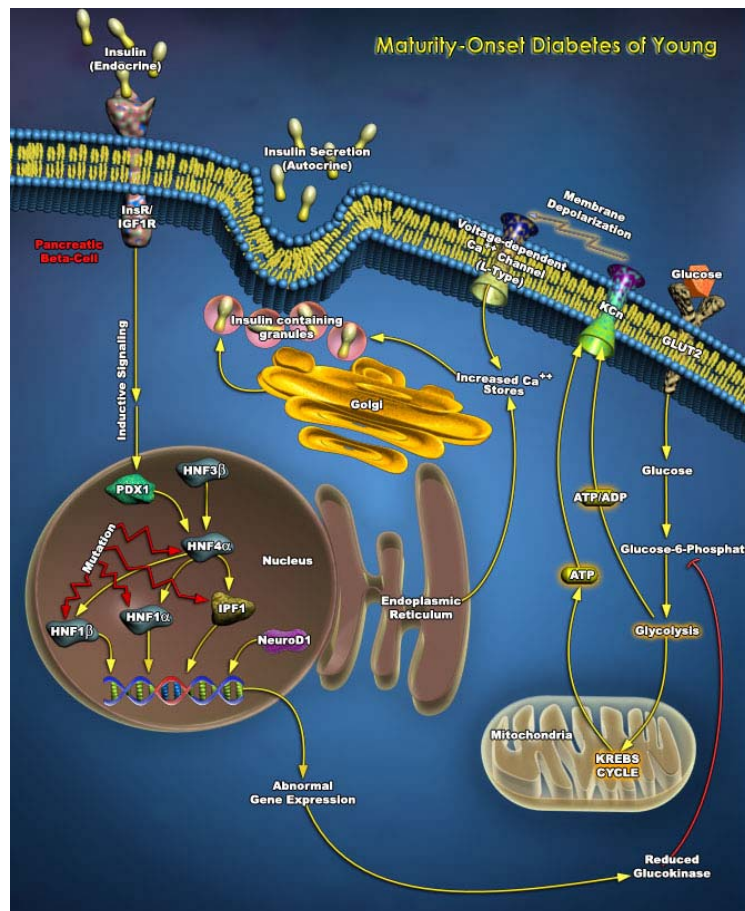


Figura 9. Maturity.Onset Diabetes of Young



### **2.7.2. PREVALENCIA**

La prevalencia en el momento actual de esta forma de DT2 ha aumentado en los últimos años debido a la pericia del clínico y a los avances moleculares. Además se estima que un 10% de pacientes diagnosticados de DT1 son realmente diabetes tipo MODY.

### **2.7.3. FORMAS CLÍNICAS**

#### *MODY1*

Esta forma clínica se debe a mutaciones en el factor de transcripción HNF-4 $\alpha$ , localizado en el cromosoma 20, es una forma muy poco frecuente, habiéndose descrito 2 mutaciones hasta este momento. Estos sujetos a diferencia del MODY 2 y 3 son incapaces de incrementar la secreción de insulina en presencia de niveles elevados de glucemia. Clínicamente se manifiesta entre los 9-25 años de edad, con hiperglucemia crónica por encima de 140mg/dL. Se trata de una forma severa de diabetes que requiere insulina en el 30% de los casos y se asocia a complicaciones microvasculares.

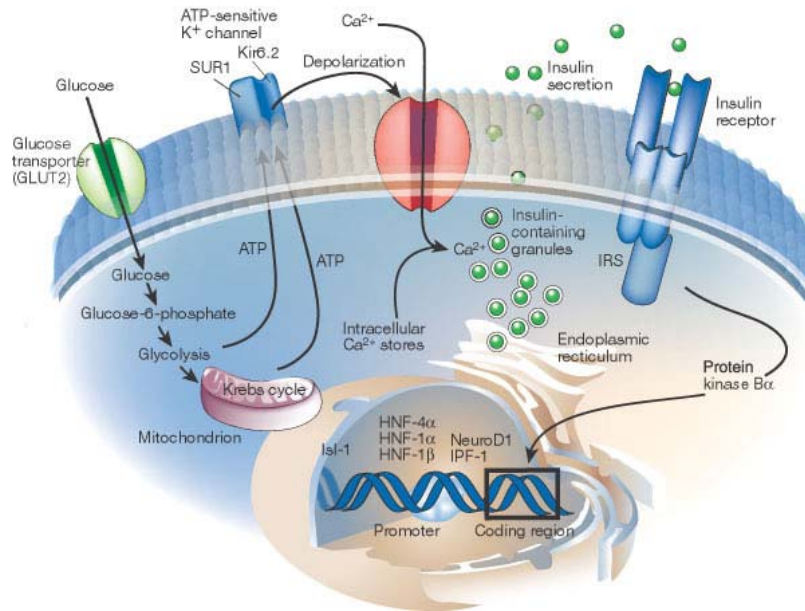
#### *MODY2*

Se produce con mutaciones en el gen de la GCK localizado en el brazo corto del cromosoma 7. La glucosinasa es la enzima que fosforila la glucosa a glucosa 6-fosfato dentro de la célula beta pancreática y también en el hepatocito, paso previo a la glicólisis. La mayoría de estas mutaciones se encuentran en los exones 5,6,7 y 8. se han descrito este momento mas de 80 mutaciones. Estas mutaciones alteran el mecanismo sensor de la glucosa para la secreción de la insulina, incrementando el umbral de glucosa para estimular esta. Además se conoce que tras la ingesta la mayoría de la glucosa es captada por el hígado transformándose en glucógeno hepático, este mecanismo esta alterado en estos pacientes y ello junto con un aumento de la gluconeogenesis contribuye también a las alteraciones metabólicas en esta forma de diabetes. Las mutaciones de la GCK afectan a la

capacidad de la célula beta para detectar y responder a pequeños incrementos de la glucosa, por encima del nivel basal, aunque sí responde a niveles más altos de glucemia esto explicaría la hiperglucemia moderada que estos pacientes mantienen.

La prevalencia de esta forma clínica es variable entre los países. En Francia supone el 56% de los casos de MODY y en España el 61.5%. Clínicamente los pacientes suelen afectarse ya en la lactancia y siempre antes de la pubertad. Algunos de estos niños tienen bajo peso al nacer como ocurre en el MODY 3. Si la madre es diabética por presentar la mutación, el recién nacido presentará peso alto al nacer, pero si es el padre el portador, el peso del recién nacido al nacer será bajo. En general, suelen ser sujetos delgados. Las glucemias suelen oscilar entre 110-120mg/dL (6,6-7.7mmol/dL). Es una forma clínica leve, empeorando la hiperglucemia lentamente con la edad, desarrollando diabetes (46% de los sujetos).

Las complicaciones tardías de la diabetes son muy raras, porque además no se asocia a otros factores de riesgo como hipertensión arterial, dislipidemia u obesidad. El tratamiento en esta forma clínica se basa fundamentalmente en la dieta y el ejercicio. Los antidiabéticos orales son útiles en edades avanzadas, mientras que la insulina es precisa sólo en casos puntuales como durante el embarazo.



**Figura 10.** Maturity-Onset Diabetes of Young Tipo 2

### **MODY 3**

Se debe a mutaciones en el factor de transcripción HNF-1 $\alpha$ . Es la forma clínica mas frecuente según los estudios en distintas poblaciones (Japonés, Afro-americano, y paciente caucásicos). Se han descrito más de 50 mutaciones, el fenotipo es muy variable entre las familias y dentro de cada una. La variabilidad en la expresión clínica no parece deberse a la localización de la mutación, sino más bien a otros factores ambientales (obesidad) y modificaciones genéticas (sensibilidad a la insulina)

Las manifestaciones clínicas suelen desarrollarse después de la pubertad. Los pacientes progresan rápidamente de la intolerancia a los hidratos de carbono a diabetes. Se trata de una forma severa de diabetes que a menudo precisa insulina. La retinopatía es tan frecuente como en la DT2 con gran tendencia a proteinuria. Algunos estudios demuestran que pacientes con MODY 3 y diabetes de más de 2 años de evolución presentan retinopatía el 79% y nefropatía el 81%. Sin embargo tiene baja prevalencia de obesidad, dislipidemia e hipertensión.

Dado que el HNF-1 $\alpha$  también se expresa en el riñón se han observado alteraciones en la reabsorción de glucosa, fosfatos y aminoácido en estos pacientes.

Por último, es importante saber que el porcentaje de transmisión de la mutación entre familiares es del 50%.

#### *MODY 4*

Se debe a mutaciones en el factor de transcripción de la insulina 1:IPF-1. El fenotipo es variable. Su presentación es tardía en la edad temprana adulta. Clínicamente se manifiesta por intolerancia a la glucosa o diabetes franca. Se ha descrito un niño homocigoto para esta mutación que presentaba agenesia de páncreas presentando diabetes y también insuficiencia pancreática exocrina.

#### *MODY 5*

Es una forma muy rara, solo se ha identificado en la población japonesa., y se debe a una mutación del factor de transcripción HNF-1 $\beta$ , que tiene como peculiaridad además de la presencia de diabetes, la asociación con enfermedad del riñón, que puede aparecer antes de la diabetes, como alteraciones poliquística renal y alteraciones en la formación de las neuronas.

#### *MODY 6*

Se debe a mutaciones en el factor de transcripción Neuro D1 (BETA 2) activador del gen de la insulina, necesario para el desarrollo normal del islote descrito recientemente en dos familias. (47)

Factores de Transcripción	Mutación gen/ Localización	Proteína Mutada	Función dentro de la célula Beta
MODY 1 HNF-4 $\alpha$	20q 12-q 13.1	HNF-4 $\alpha$	Controla la transcripción genes HNF-1 $\alpha$ y IPF-1
MODY 3 HNF-1 $\alpha$	12q 24.2	HNF-1 $\alpha$	Regula la transcripción del gen de Insulina
MODY 4 IPF-1	13q 12.1	IPF-1	Regula la transcripción del gen de Insulina
MODY 5 HNF-1 $\beta$	17cen-q21.3	HNF-1 $\beta$	Regula la transcripción del gen HNF-4 $\alpha$
<i>Enzimas</i>			
MODY 2 GCK	7p15-p13	Glucocinasa	Cataliza la conversión de glucosa a glucosa-6-fosfato

**Tabla 3.** Genética molecular de la diabetes tipo MODY.

GCK: Glucocinasa; HNF: Factor hepatonuclear; IPF: Factor promotor de insulina; MODY: Maturity onset diabetes of youth.

	MODY 1	MODY 2	MODY 3	MODY 4	MODY 5	MODY X
<b>Locus</b>	20q	7p	12q	13q	17 cen-q21.3	No conocido
<b>Proteína</b>	<a href="#">HNF-4<math>\alpha</math></a>	<a href="#">Glucocinasa</a>	<a href="#">HNF-1<math>\alpha</math></a>	<a href="#">IPF-1</a>	<a href="#">HNF-1<math>\beta</math>/TCF2</a>	<a href="#">No conocido</a>
<b>Distribución (% familias)</b>	Raro	10-65%	20-75%	Raro	Raro	10-20%
<b>Edad del diagnóstico</b>	Postpubertad	Infancia	Postpubertad	Adulto joven	Postpubertad	Variable
<b>Defecto primario</b>	Pancreas/Higado	Pancreas/Higado	Pancreas/Riñón ¿otros?	Pancreas / ¿otros?	Pancreas/Riñón ¿otros?	Pancreas heterogeneo
<b>Severidad Diabetes</b>	Severa	Moderada	Severa	¿Moderado?	¿Moderado?	Moderado/ ¿Heterogeneo?
<b>Complicaciones Diabetes</b>	Frecuente	Raro	Frecuente	Raro	Raro	Desconocido

**Tabla 4.** Diagnóstico Diferencial de los MODY.

### **3. PREVENCIÓN**

#### **3.1. FACTORES DE RIESGO**

Los factores para el desarrollo de la DT2, son determinantes ya que al ser identificados de manera temprana permiten un tratamiento adecuado.

A continuación se encuentran los que tienen más prevalencia:

<b>Factores de riesgo para diabetes tipo 2</b>
Familiares de primer grado de personas con diabetes
Obesidad IMC: $27\text{kg/m}^2$ .
Mayores de 40 años
Tabaquismo
Obesidad desde la infancia
Diámetro de cintura mayor a 102cm en hombres y superior a 88cm en mujeres
Antecedentes de diabetes gestacional
Antecedentes de hijos macrosómicos( 4kg)
Peso bajo al nacimiento ( 2.5kg)
Intolerancia a la glucosa
Hipertensión arterial 140/90mm Hg
Colesterol HDL 35mg/dL y/o Triacilgiceridos 250mg/dL
Hiperuricemia
Síndrome de ovarios poliquísticos
Cardiopatía isquémica
Insuficiencia arterial periférica o cerebral
Neuropatía
Albuminuria
Alteraciones en pruebas de función hepática sin causa aparente
La presencia de cualquier entidad del síndrome de resistencia a la insulina
Glucemia de ayuno mayor o igual a 100mg/dL.

**Tabla 5.** Factores de Riesgo para la DT2.

#### **3.2. TIPOS DE PREVENCIÓN**

Dentro de los puntos importantes en este rubro se encuentran; la identificación de

los sistemas de hipo e hiperglucemia, misma que presenta variaciones durante los ajustes del tratamiento, fenómeno del amanecer (presencia de hiperglucemia en la madrugada debida a factores metabólicos - identificación y tratamiento -) y cetoacidosis diabética

## **PREVENCION DE LA DIABETES TIPO 2**

La DT2 tiene una incidencia que va en incremento. A este tipo de Diabetes se le asocia una predisposición genética y de los factores de riesgo ambientales conductuales.(2)

Las bases genéticas aun no han sido identificadas del todo, pero existe una gran evidencia que un factor de riesgo que desencadena esta enfermedad es la obesidad causada por la inactividad física.

En menos de cuatro décadas la diabetes en México se ha convertido en uno de los principales problemas de salud. Esta es una de las principales causas de muertes en mujeres y en segundo lugar en hombres desde el año 2000. Para el año 2025 se espera que 11.7 millones de Mexicanos sean diagnosticados con diabetes. Se ha calculado que casi 300,000 mexicanos diabéticos son diagnosticados entre los 20 y 40 años de edad.

La prevención de la DT2 implica 3 fases cuyo conjunto de acciones adoptadas pueden evitar su aparición o progresión:

1. *Prevención primaria.*
2. *Prevención secundaria.*
3. *Prevención terciaria.*

## **PREVENCIÓN PRIMARIA**

La diabetes así como la hipertensión, la obesidad o la aterosclerosis tiene un claro componente genético, que implica una susceptibilidad al desarrollo de distintos padecimiento en la población y de la cual la diabetes posee una clara heterogeneidad genética.

Con la identificación de los distintos genes responsables de la diabetes, será eventualmente posible el diagnóstico preclínico de individuos con antecedentes familiares.

En este sentido es importante resaltar que el estudio del paciente diabético debe incluir el diseño de un diagrama retrospectivo de sus familiares. Al igual que con un cuestionario es posible determinar el patrón de herencia (poligénico y monogénico).

Este tipo de prevención busca mediante un conjunto de acciones reducir la incidencia de DT2 en la población mexicana. Localizando los factores de riesgo en los individuos pues se considera que guardan un estricto margen en su carga genética misma que podrá prevenir la aparición o predecir un diagnóstico temprano de esta enfermedad.

La resistencia a la insulina, la falla en su excreción y los defectos metabólicos que preceden a la DT2 pueden ser tratados mediante modificaciones en el estilo de vida del paciente y con el apoyo de un tratamiento farmacológico adecuado.

Este tipo de prevención no ha sido probado por un tiempo prolongado, pero en aquellos estudios a corto plazo los resultados preliminares obligan a pensar que es una estrategia valiosa en la prevención de la incidencia y tratamiento de la



DT2, puesto que para el sector salud representará una disminución en el costo del tratamiento y dará una mejor calidad de vida para el paciente.

### **PREVENCIÓN SECUNDARIA**

En esta etapa se destaca a la detección como una acción relevante que facilite identificar a las personas con factores de riesgo; de tal manera que permita el ingreso del paciente de manera oportuna a cualquiera de las unidades de Sistema Nacional de Salud.

Los principales elementos a considerar para establecer un esquema adecuado de tratamiento incluyen: tipo de diabetes, edad y sexo, tipo de evolución, control metabólico, tratamiento previo, complicaciones y enfermedades concomitantes, actitud del paciente ante la enfermedad, capacidad económica, aspectos socioculturales y de trabajo y situación familiar.

El tratamiento deberá ser integral; considerando el tratamiento farmacológico cuando el paciente lo requiera, el control de peso, actividad física, la orientación Nutricional y el control de los factores de riesgo relevantes.

### **PREVENCIÓN Terciaria**

Está dirigida a evitar la discapacidad funcional y social y a rehabilitar al paciente, donde principalmente se busca:

- A. Detener o retardar la progresión de las complicaciones crónicas de la enfermedad.
- B. Evitar la discapacidad del paciente causada en la etapa Terminal por complicaciones como insuficiencia renal, ceguera, amputación...
- C. Impedir la mortalidad temprana

D. Las acciones requieren la participación de profesionales especializados en las diferentes complicaciones de la diabetes.(46)

## **4. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

### **4.1. AGENTES HIPOGLUCEMIANTES ORALES**

Estos agentes son útiles en la terapéutica de pacientes que padecen DT2 pero que no pueden tratarse sólo con dieta. El paciente con mayor probabilidad de responder de manera satisfactoria a los agentes hipoglucemiantes orales es aquel que desarrolla diabetes después de los 40 años de edad y la ha padecido menos de 5 años. Los individuos con enfermedad prolongada a veces requieren una combinación de fármaco e insulina para controlar la hiperglucemia. Los hipoglucemiantes orales no deben administrarse a personas con DT1.

#### **4.1.1. SULFONILUREAS**

El mecanismo de acción de las sulfonilureas incluye:

1. Estimulación de la liberación de insulina de las células  $\beta$  del páncreas.
2. Reducción de las concentraciones séricas de glucagón
3. Incremento de la unión de insulina a tejidos efectores y receptores.

Los principales fármacos empleados hoy día son la tolbutamida y los derivados de segunda generación gliburida y glipicida. Se administran por vía oral, se unen a las proteínas del suero, se metabolizan en el hígado, y los excreta el hígado o el riñón, estos fármacos están contraindicados en pacientes con insuficiencia hepática o renal porque el retardo en la excreción del fármaco ocasiona su acumulación y puede causar hipoglucemia. La insuficiencia renal es un problema particular en el caso de los agentes que son metabolizados para obtener compuestos activos. Las sulfoniureas atraviesan la placenta y pueden vaciar de insulina el páncreas fetal; por ello una mujer con DT2 no debe tratarse con insulina. ☹️Nota: la acetohexamida y la tolazamida rara vez se emplean en la actualidad. La clorpropamida debe evitarse en ancianos debido a que sus efectos son de larga duración y muestran la mayor incidencia de efectos secundarios de

este grupo de fármacos al causar hiponatremia, hipoglucemia y , cuando se administran junto con alcohol, una reacción de tipo disulfiram e hipotensión❁



Figura 11. Fármacos que Actúan con las Sulfonilureas

#### 4.1.2. BIGUANIDAS

En Estados Unidos y en todo el mundo está disponible hoy en día la metformina, que difiere de la sulfonilurea en que no estimula la secreción de insulina. La metformina puede emplearse sola o en combinación con sulfonilurea. Actúa principalmente mediante la reducción de la salida de glucosa hepática, sobre todo por inhibición de la gluconeogenesis. Una propiedad muy importante es su capacidad para disminuir la hiperlipidemia (las concentraciones de colesterol de LDL y VLDL descienden el colesterol de HDL se eleva). A menudo el paciente pierde peso. Algunos médicos consideran la metformina como el fármaco preferido para los pacientes con DT2 recién diagnosticados. La metformina se administra por vía oral, no se une a proteínas del suero y no se metaboliza. La

excreción tiene lugar a través de la orina. Los efectos adversos son ante todo gastrointestinales. Raras veces ocurre acidosis láctica que pone en riesgo la vida. ☹️Nota: la fenformina un agente hipoglucemiante biguanídico empleado con anterioridad, se retiró del mercado por esta razón. ⚠️ El uso a largo plazo interfiere con la absorción de la vitamina B<sub>12</sub>. El fármaco esta contraindicado en la insuficiencia renal y hepática.

#### ***4.1.3. INHIBIDOR DE LA GLUCOSIDASA $\alpha$***

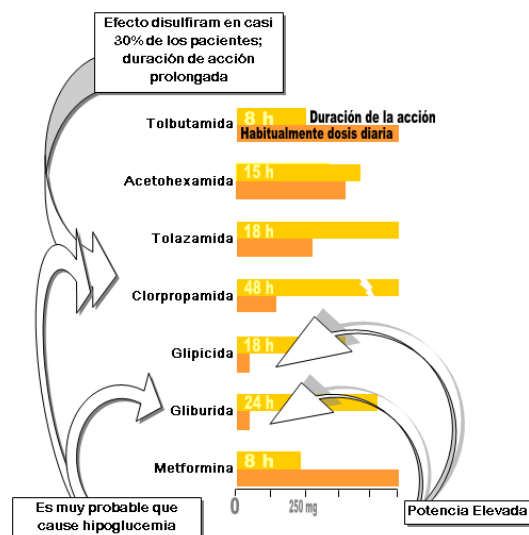
Se Aprobó como un medicamento oral activo para el tratamiento de pacientes con DT2 y como un posible coadyuvante de insulina para pacientes con DT1. La acarbosa inhibe la glucosidasa  $\alpha$  en el borde de cepillo de las células del intestino y de este modo disminuye la absorción de almidones y disacáridos. En consecuencia la elevación posprandial de glucosa sanguínea se amortigua. A diferencia de otros agentes hipoglucemiantes orales, la acarbosa no estimula la liberación de insulina del páncreas ni incrementa la acción de la insulina en tejidos periféricos. Por ello la acarbosa no produce hipoglucemia. El fármaco puede utilizarse como monoterapia en los pacientes controlados con dieta o en combinación de agentes hipoglucemiantes orales, o con insulina. Se absorbe poco y sus principales efectos colaterales son flatulencia, diarrea y calambres abdominales.

#### ***4.1.4. TIAZOLIDINADIONAS***

Las tiazolidinadionas reducen la resistencia a la insulina. Estos fármacos se fijan al receptor nuclear PPAR- $\gamma$  (receptor activado por el proliferador de peroxisomas gamma). El receptor PPAR- $\gamma$  se encuentra en sus máximas concentraciones en los adipositos, pero se expresa a concentraciones más bajas en muchos otros tejidos. Los agonistas de este receptor promueven la diferenciación del adiposito y pueden reducir de manera indirecta la resistencia a la insulina al incrementar la captación y el almacenamiento de ácidos grasos.

Las concentraciones de insulina circulante disminuyen cuando se administran tiazolidinadionas, lo que indica reducción de la resistencia a la hormona. Aunque no se han realizado comparaciones directas, las 2 tiazolidinadionas disponibles en la actualidad parecen tener una eficacia semejante; el intervalo terapéutico para la pioglitazona es de 15 a 45mg/día en una sola dosis, y el de la rosiglitazona es de 2 a 8mg/día en una sola toma o repetidos en 2 dosis.

El prototipo de esta clase de fármacos, la troglitazona, se retiró del mercado en Estados Unidos luego que se encontraron informes de hepatotoxicidad y relación con una reacción hepática idiosincrásica que culminaba en ocasiones en insuficiencia hepática. Aunque rosiglitazona y pioglitazona no parecen incluir las anomalías hepáticas que se observaron con troglitazona, la FDA recomienda hacer pruebas hepáticas antes de iniciar el tratamiento con estos fármacos, y a intervalos regulares después (cada 2 meses durante el primer año y luego de manera periódica). Las tiazolidinadionas elevan ligeramente los valores de LDL y HDL y disminuyen los triacilgliceridos de un 10 al 15% cuando se administran en una sola dosis al día, pero no se ha logrado definir la importancia de estos cambios.



**Grafica 10.** Resumen de las propiedades de los agentes hipoglucemiantes orales.

Duración de la DT2, suficiencia de la insulina endógena y secuencia del tratamiento recomendado.(19)

	<b>MECANISMO DE ACCIÓN</b>	<b>EJEMPLOS</b>	<b>REDUCCIÓN ESPERADA EN LA A1C%</b>	<b>VENTAJAS ESPECÍFICAS DEL AGENTE</b>	<b>DESVENTAJAS ESPECÍFICAS DEL AGENTE</b>	<b>CONTRAINDICACIONES</b>
SECRETAGOGOS DE INSULINA	↑ Insulina		1-2			
Sulfonilureas		Tolazamida Clorpropamida		Disminuye la Glucemia en ayunas	Hipoglucemia, pérdida de peso, hiperinsulinemia	Enfermedad renal o hepática
No sulfonilureas		Repaglinida Nateglinida		Inicio rápido de la acción descenso posprandial de la glucosa	Hipoglucemia	Enfermedad renal o hepática
Biguanidas	↓ Producción hepática de glucosa, pérdida de peso, ↑ utilización de glucosa, ↓ resistencia a la insulina	Metformina	1-2	Pérdida de peso, mejoría de los valores de lípidos no producen hipoglucemia	Acidosis láctica, diarrea, náuseas	Creatinina sérica ≥1.5mg/100mL (varones), ≥1.4mg/100mL (mujeres), estudios con contraste radiográfico, pacientes graves, acidosis.
Inhibidores de la Glucosidasa α	↓ Absorción de Glucosa	Ácarbosa, Miglitol	0.5-1.0	No hay riesgo de hipoglucemia	Flatulencia, ↑ pruebas de la función hepática	Enfermedad renal o hepática
Tiazolidinodionas	↓ Resistencia a la insulina, ↑ utilización de la glucosa	Rosiglitazona Pioglitazona	1-2	↓ Necesidades de insulina y sulfonilureas, ↓ triacilglicéridos	Necesidad de vigilancia hepática frecuente por peligro de lesión idiosincrásica del hígado	Enfermedad renal o hepática, enfermedad cardíaca congestiva
Tratamiento Médico	↓ Resistencia	Dieta Baja en Calorías	1-2	Otros beneficios	Obediencia difícil, pocos	

**Tabla 6.** Tratamientos Orales Reductores de la glucosa para la DT2.

## **4.2. MONOGRAFÍA DE LA METFORMINA**

### **4.2.1. GENERALIDADES DE LA METFORMINA**

Las biguanidas se emplean en la terapia médica, desde hace más de 45 años, principalmente en Europa, Canadá y México y desde 1995 en los Estados Unidos de América.

Actualmente se encuentra bien establecido que las biguanidas son fármacos que, usados en forma adecuada resultan seguros y eficaces. Fundamentalmente, son dos las biguanidas que han tenido uso clínico significativo: fenformina y metformina; de ellas, la que más se emplea es la metformina, por sus ventajas farmacológicas.

La metformina fue introducida como medicamento antihiperoglucémico a principios de los sesentas, sin embargo, en esa época la más usada era la fenformina, fue retirada del mercado en 1977. En nuestro país, la fenformina nunca salió del mercado y, a partir de 1993 se empezó a utilizar la metformina.

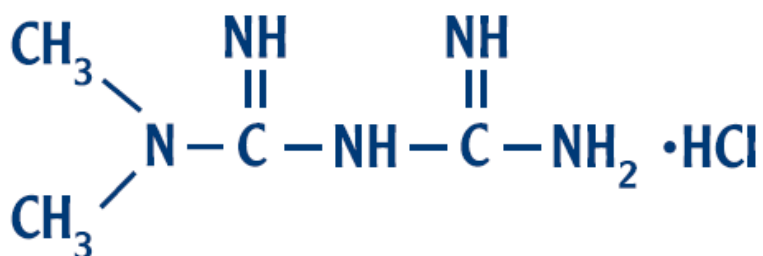


Figura 12. Fórmula Desarrollada de la Metformina

La metformina, por tener dos grupos metilo (CH<sub>3</sub>) unidos a un nitrógeno (N) del núcleo biguanida, no se ligan a las proteínas, no requieren ser metabolizados por el hígado, y tiene una vida media corta por lo que su eliminación es por vía renal, es la mejor tolerada; y es 10 veces menos inductora de acidosis láctica que la fenformina, por lo cual hoy se le prefiere como fármaco de primera elección preventivo y antihiperoglucémico en el DT2, con sobrepeso, así como en el síndrome dismetabólico.

## **4.2.2. FARMACOCINÉTICA**

### **4.2.2.1. ABSORCIÓN Y BIODISPONIBILIDAD**



La biodisponibilidad absoluta de una tableta de 500 mg de clorhidrato de metformina administrada en ayunas es de aproximadamente 50 a 60%. Los estudios que utilizaron dosis orales únicas de 500 a 1500 mg y de 850 a 2550 mg de clorhidrato de metformina indican que no existe una proporcionalidad en las dosis, lo cual se debe a una disminución de la absorción más que a una alteración en la eliminación. Los alimentos disminuyen la magnitud de la absorción de metformina y la retardan ligeramente, como se demuestra por una media de la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) aproximadamente 40% más baja, un área 25% menor bajo la concentración plasmática frente a una curva de tiempo (AUC) y una prolongación de 35 minutos en el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima ( $T_{max}$ ) posterior a la administración de una tableta única de 850 mg de metformina con alimentos, en comparación con una tableta de la misma concentración administrada en ayunas. Se desconoce la importancia clínica de estas reducciones.

El volumen aparente de distribución (V/F) de la metformina posterior a la administración de dosis orales únicas de tabletas de clorhidrato de metformina de 850 mg fue de  $654 \pm 358$  L en promedio. La unión de la metformina a las proteínas plasmáticas es mínima, a diferencia de lo observado con las SU, las cuales se unen en más del 90%. La metformina se distribuye en los eritrocitos, con mayor probabilidad en función del tiempo, las concentraciones plasmáticas en estado estable de metformina se alcanzan dentro de 24 a 48 horas, y en general son inferiores a 1 mcg/mL. Durante estudios clínicos controlados de metformina, los niveles plasmáticos máximos de metformina no excedieron los 5 mcg/mL, aun en dosis máximas.

PARÁMETRO	RESULTADO
Absorción. <sup>41,37,42</sup>	1 a 3 hrs, pudiendo llegar a 6 horas
Biodisponibilidad. <sup>5,15,20</sup>	50- 60 %
Cmax con 500 mg cada 12 horas un día o 1 g dosis única. <sup>37,42,54</sup>	3.25 mcg/ml*
Tmax. <sup>37,42,54</sup>	2.1 y 3 horas.
t <sub>1/2</sub> plasmática. <sup>32,37,41,54,57</sup>	1.5 a 6.2 horas **
t <sub>1/2</sub> sanguínea. <sup>37,42</sup>	17 a 17.6 horas
Unión proteínas. <sup>42,54,57</sup>	Casi nula
Volumen de distribución. <sup>42,54,57</sup>	9.9 litros
Metabolismo. <sup>37,42,57</sup>	Nulo
Excreción. <sup>37,41,42,54</sup>	Renal 90%
Duración acción. <sup>5,15,20,23</sup>	3 a 4 semanas
Eliminación media.	4 a 8 hrs

\* La administración de dosis en el rango de 0.5 y 1.5 g presenta relación inversa entre dosis ingerida y absorción, lo que supone la existencia de un proceso de absorción activo y saturable.

\*\* La diferencia entre t<sub>1/2</sub> plasmática (1.5 a 6.2 horas) y t<sub>1/2</sub> sanguínea (17.6 horas), sugiere que la metformina se distribuye dentro de los eritrocitos. <sup>32,37,41,54,57</sup>

**Tabla 7.**Parámetros Farmacocinéticas de la Metformina

#### **4.2.2.2. DISTRIBUCIÓN Y ELIMINACIÓN**

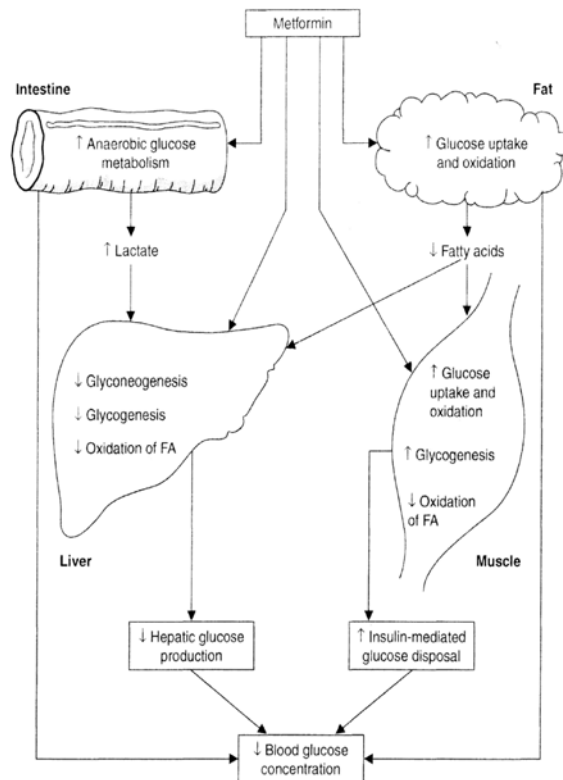
Estudios con dosis intravenosas únicas en individuos normales demostraron que la metformina se excreta sin modificaciones a través de la orina y no experimenta metabolismo hepático (no se han identificado metabolitos en humanos) ni excreción biliar. La depuración renal (véase la **Tabla 8**) es aproximadamente 3.5 veces mayor que la depuración de creatina, lo cual indica que la secreción tubular es la vía principal de eliminación de metformina. Después de la administración oral, alrededor de 90% del fármaco absorbido se elimina por vía renal en las primeras 24 horas, con una vida media de eliminación plasmática de 6.2 horas aproximadamente. En la sangre, la vida media de eliminación es de 17.6 horas,

aproximadamente, lo cual sugiere que la masa eritrocitaria constituiría un compartimiento de distribución.

<b>Grupos de individuos: Dosis de Metformina<sup>a</sup> (número de individuos)</b>	<b>C<sub>max</sub><sup>b</sup> (mcg/mL)</b>	<b>T<sub>max</sub><sup>c</sup> (horas)</b>	<b>Depuración renal (mL/min)</b>
<b>Adultos no diabéticos sanos:</b>			
500 mg dosis única (24)	1.03 (± 0.33)	2.75 (± 0.81)	600 (± 132)
850 mg dosis única (74) <sup>d</sup>	1.60 (± 0.38)	2.64 (± 0.82)	552 (± 139)
850 mg tres veces al día durante 19 dosis <sup>e</sup> (9)	2.01 (± 0.42)	1.79 (± 0.94)	642 (± 173)
<b>Adultos con diabetes tipo 2:</b>			
850 mg dosis única (23)	1.48 (± 0.5)	3.32 (± 1.08)	491 (± 138)
850 mg tres veces al día durante 19 dosis <sup>e</sup> (9)	1.90 (± 0.62)	2.01 (± 1.22)	550 (± 160)
<b>Adultos mayores<sup>f</sup>, sanos no diabéticos:</b>			
850 mg dosis única (12)	2.45 (± 0.70)	2.71 (± 1.05)	412 (± 98)
<b>Adultos con disfunción renal:</b>			
850 mg dosis única			
<b>Leve</b> (CL <sub>cr</sub> 61-90 mL/min) (5)	1.86 (± 0.52)	3.20 (± 0.45)	384 (± 122)
<b>Moderada</b> (CL <sub>cr</sub> 31-60 mL/min) (4)	4.12 (± 1.83)	3.75 (± 0.50)	108 (± 57)
<b>Grave</b> (CL <sub>cr</sub> 10-30 mL/min) (6)	3.93 (± 0.92)	4.01 (± 1.10)	130 (± 90)

**Tabla 8.** Medias seleccionadas (± S.D.) de parámetros farmacocinéticos de metformina posteriores a dosis orales únicas o múltiples de metformina

- a- Todas las dosis suministradas en ayunas excepto las primeras 18 dosis de los estudios de dosis múltiples.
- b- Concentración plasmática máxima.
- c- Tiempo para la concentración plasmática máxima.
- d- Resultados combinados (promedio de medias) de cinco estudios: media de 32 años (rango de 23 a 59 años).
- e- Estudio cinético realizado después de la dosis 19, suministrada en ayunas.
- f- Adultos mayores, media de edad 71 años (rango de 65 a 81 años).
- g- CL<sub>cr</sub> = Depuración de creatinina normalizada al área de la superficie corporal de 1.73 m<sup>2</sup>.



**Figura 13.** Acción y Reacción de la Metformina.

### 4.2.3. INDICACIONES

La metformina es un efectivo antihiper glucémico oral, usado como coadyuvante en:

- La prevención de DT2 en personas de 20 a más años de edad, con riesgo de padecerla, en base que tenga uno a mas factores de riesgo.
- En el control glucémico de la DT2, tanto del adulto como del niño (de 10 o más años de edad) y del adolescente.
- La poliquistosis ovárica, siempre asociado con el cambio del estilo de vida.

### 4.2.4. CONTRAINDICACIONES

-Hipersensibilidad a la metformina.

- Enfermedad o disfunción renal (creatinina sérica  $\geq 1.5$  mg/dL en varones y  $\geq 1.4$  mg/dL en mujeres o depuración de creatina  $< 70$  ml/min).
- Insuficiencia cardiaca congestiva que requiera tratamiento farmacológico.
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetosis diabética, con o sin estado de coma.
- Alcoholismo.
- DT1
- Hepatopatías que cursen con elevación de las transaminasas como máximo hasta 3 veces por arriba del límite normal alto.
- En todos aquellos casos en los que se presente hipoxia, o se acentúe ésta como: edad avanzada (80 o mas años), alteraciones cardiovasculares, respiratorias, infecciones intercurrentes, septicemias, bacteriemias, infecciones urinarias, patologías agudas que cursen con deshidratación severa (diarrea y vómito), neuropatías e insuficiencia suprarrenal, ya que todas son factores que pueden inducir una lacto-acidosis.

#### **4.2.5. PRECAUCIONES**

Las biguanidas están relacionadas con el desencadenamiento de acidosis-láctica por lo que la para su prescripción deberá tenerse este factor, aunque diversos estudios han revelado que la metformina tiene un muy bajo índice de desarrollo de este tipo de complicación (es de 0.24 por cada 10,000 pacientes tratados). Para evitar tal contratiempo se habrán de tener presentes las contraindicaciones, precauciones, y dosis máxima prescrita al día (3,000 mg).

En pacientes con insuficiencia hepática renal, se recomienda sin importar su grado de gravedad, efectuar pruebas funcionales con frecuencia.

Si el fármaco esta siendo administrado a mujeres embarazadas o en época de lactancia, debe vigilarse estrechamente, para prevenir lactoacidosis.

En pacientes con mucosa gástrica sensible, se recomienda iniciar la terapia con dosis bajas (425 ó 500 mg) e ir incrementándolas cada dos a tres semanas, administrando siempre la dosis con los alimentos o inmediatamente después de ellos.

Las biguanidas impiden a largo plazo la absorción de vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico, por ello se recomienda emplear terapia complementaria de estas vitaminas y descartar anemias macrocíticas, por lo menos cada 12 meses.

En pacientes que están bajo tratamiento con metformina, que van a ser sometidos a estudios radiológicos en los que se empleen medios de contraste iodados, se aconseja discontinuar la metformina 48 horas antes del estudio y reanudarla 48 horas después de haber finalizado el estudio, a fin de prevenir una lactoacidosis.

En casos de cirugía planeada, suspender la administración de metformina el día de la intervención e instaurar terapia insulínica. Cuando el paciente esté ya en condiciones de deglutir y no haya contraindicaciones posquirúrgicas, se restituirá la terapia con metformina, de acuerdo con el plan dietético y las condiciones metabólicas, para, posteriormente, ajustar la dosis a lo mínimo necesario para el control metabólico de la glucosa.

#### ***4.2.5.1. PRECAUCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA***

Los estudios preclínicos no demostraron efectos teratogénicos ni mutagénicos, a pesar de ello por seguridad, no se recomienda administrar este medicamento durante el embarazo principalmente durante el primer trimestre, salvo mejor criterio médico basado en un análisis de riesgo-beneficio para la madre y el producto.

Existen evidencias de que el mal control metabólico en la mujer diabética embarazada está asociado a que el producto presente anomalías congénitas;

por lo tanto los expertos recomiendan el empleo de insulina como fármaco para el control de la glucemia.

Si el criterio del médico es emplear la metformina durante el embarazo, y aunque no produce estados hipoglucémicos en sujetos sanos es recomendable suspenderla por lo menos dos semanas antes de la fecha probable del parto, para evitar una posible hipoglucemia en el recién nacido.

Durante la lactancia, a pesar de que la absorción del producto es escasa, es de esperarse que se elimine en muy pequeñas cantidades por la leche materna y aunque no produce estados hipoglucémicos en sujetos sanos, es recomendable no administrarlo durante la lactancia salvo criterio médico y bajo su supervisión.

#### **4.2.6. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

La metformina es un medicamento con buena tolerancia, solo el 5% de los pacientes no la toleran, las reacciones adversas mas frecuentemente reportadas, son las siguientes: Gastrointestinales: los efectos secundarios más frecuentes en esta área son: diarrea, náusea, vómito, flatulencia, astenia, malestar abdominal, anorexia, cefalea y sabor amargo o metálico en la boca.

Para reducir estos efectos se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas y, gradualmente (cada dos a tres semanas), ir aumentando las dosis hasta llegar a la mínima necesaria. La anorexia que se presenta con la metformina es coadyuvante del efecto reductor del peso corporal; como resultado de ello, se considera benéfica esta reacción indeseable en el tratamiento de los pacientes diabéticos obesos o con sobrepeso, así como en los obesos con resistencia a la insulina. Además, se sabe sobre este mecanismo que la metformina impide la absorción de glucosa a nivel intestinal, que actúa directamente sobre el centro de la saciedad, y que disminuye la hiperinsulinemia. Al conjuntarse estos mecanismos, se presenta la disminución del peso corporal.

Hematológicos: descenso del tiempo de coagulación en pacientes diabéticos tipo II, con dosis de metformina de 700 mg al día durante seis semanas; este efecto probablemente se debe a una disminución de la agregación plaquetaria.

Metabólicos: La metformina es la que tiene el menor índice productor de lactoacidosis. El cuadro premonitorio de una lactoacidosis se caracteriza por dolores musculares, abdominal y es lactacidemia por arriba de 5 mmol/L , así como elevación de creatinina. Ante tal cuadro, suspender el medicamento y vigilar al paciente.

El cuadro clínico franco de lactoacidosis se caracteriza por los síntomas y signos del cuadro premonitorio, acompañado de hiperventilación, hipotermia, colapso cardiovascular y coma.

El laboratorio demuestra disminución del pH sanguíneo (menor de 7.2), lactacidemia superior a 5 mmol/L, creatinemia y elevación de la relación lactato/piruvato; ante tal cuadro se requiere hospitalizar al paciente, suspender el medicamento, corregir la acidosis y hemodializar al paciente.

La metformina a dosis terapéuticas, no provoca accidentes hipoglucémicos.

Defectos de absorción de elementos nutricionales: durante la terapia prolongada con metformina, se han reportado efectos de mala absorción de aminoácidos, vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico, sin repercusión clínica. Se sugiere que cada 12 meses se evalúe la posible presencia de anemia megaloblástica, en aquellos pacientes que esten sujetos a terapia prolongada con metformina, ya sea sola o combinada con sulfonilureas o insulina.

#### ***4.2.7. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y DE LABORATORIO***

La asociación de metformina con inhibidores de la ECA, puede provocar accidentes hipoglucémicos, por lo que se recomienda vigilancia estrecha.



La cimetidina reduce significativamente la eliminación renal de la metformina, lo que conduce a un aumento de su concentración en plasma; debe reducirse su dosis, para evitar posibles hipoglucemias.

Pacientes que están recibiendo insulina o agentes hipoglucemiantes orales, y con necesidad de que se les administren hormonas tiroideas, deben ser vigilados de cerca, ya que se presentan hiperglucemias por inhibición del efecto farmacológico de los agentes hipoglucemiantes o de la insulina, a través de un mecanismo no aclarado del todo.

Algunos fármacos, como las tiazidas, corticoesteroides, fenotiazidas, hormonas tiroideas, estrógenos, contraceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, bloqueadores de canales de calcio e isoniacida, tienden a provocar hiperglucemia (per se), causando en el diabético una falta de control glucémico; por ello deben ser vigilados de cerca y manejar las dosis adecuadas de metformina, que generalmente tienden a ser más altas de lo normal, pero sin sobrepasar los 3,000 mg.

Los antimicóticos de tipo azol, como: itraconazol, miconazol y fluconazol, potencializan el efecto de la metformina. La insulina y los agentes hipoglucemiantes sulfoniluréticos potencializan su efecto, al asociarlos a la metformina.

La metformina potencializa a los anticoagulantes y fibrinolíticos. Fármacos como amiloride, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamterene, trimetropin o vancomicina, así como otros que se eliminan por secreción tubular renal, compiten con la metformina por el mismo sistema de eliminación, alterando la eliminación de la metformina y predisponiendo a una lactoacidosis.

La metformina, al no unirse a las proteínas plasmáticas (a diferencia de las sulfonilureas), no interactúa con los salicilatos, sulfonamidas, cloramfenicol y probenecid.

No hay interacciones alimentarias. A nivel de pruebas de laboratorio, sólo hay reportes de descenso del tiempo de coagulación.

#### **4.2.8.DOSIFICACIÓN Y MODO DE EMPLEO**

El uso de metformina no exime del cumplimiento de los cambios de estilo de vida (dieta y el ejercicio).

La metformina no es substituta de la insulina.

Siempre deberán administrarse las tabletas de metformina juntas a alimentos o inmediatamente después de ellos.

Dosis máxima por día 3,000 mg; dosis mayores aumentan el riesgo de desencadenar lactoacidosis.

En niños y jóvenes de 10 a 16 años, la máxima al día es de 2000 mg.

Dosis superiores a 850 ó 1,000 mg, se administrarán de manera fraccionada, de preferencia en dos tomas al día. Se puede administrar la dosis total del día en dos a tres tomas, siempre inmediatamente después del alimento.

No hay un esquema fijo de dosificación, por lo que ésta se debe individualizar, con base en la respuesta obtenida y la tolerancia, CUIDANDO DE NO EXCEDER LA DOSIS MÁXIMA DIARIA.

La dosis inicial es de 425 a 500 mg cada 12 horas y los incrementos se harán con base en 425 ó 500 mg cada dos semanas.

#### **4.2.8.1. EN DIABÉTICOS TIPO 1 O 2 CON INSULINOTERAPIA**

La metformina no substituye a la insulina.

La administración conjunta de metformina e insulina, permite reducir la dosis diaria de ambas, y así, obtener un mejor control metabólico de la glucosa. La dosis de insulina se continua y se añaden 425 ó 500 mg una vez al día; de no haber respuesta después de una semana, añadir 425 ó 500 mg cada semana sin rebasar la dosis máxima diaria; y la de insulina se disminuirá 10 a 25%, cuando la glucemia descienda a por lo menos 120 mg/dL.

#### **4.2.8.2. USO DE METFORMINA EN DT2**

La historia de las biguanidas se desplaza hasta los tempranos tiempos medievales, cuando la leguminosa “Galega Officinalis” fue usada como un agente hipoglucemiante oral en Europa. El ingrediente activo de este antecesor del metformín fue la galegina ó guanidina isoamilina. Sin embargo, no fue sino hasta 1918 que se descubrió que la guanidina tenía un compuesto activo que disminuía los niveles de glucosa. Subsecuentemente, tres derivados de la guanidina fueron identificados: Monoguanidinas (galegina), Diguanidinas (Sintalin-A) y Biguanidas (dos moléculas de guanidina juntas). En la siguiente década se demostró la toxicidad de la galegina y el uso clínico para Sintalín-A.

Entre 1957 y 1960 se tornaron disponibles para uso médico tres agentes: fenetilbiguanida ó fenformín, N1,N1-dimetilbiguanida ó metformín y butilbiguanida o buformín.

Si bien su mecanismo de acción no fue bien entendido, fenformín se volvió muy popular en los 1960 - 70's, hasta que por los reportes de acidosis láctica, fue suspendido en los Estados Unidos de America, Canadá, Escandinavia y Alemania entre 1976 y 1978.

El metformín, causa de su diferente estructura química, probó ser una biguanida segura y efectiva que ganó aceptación en el mundo entero, incluyendo México, durante los siguientes 20 años. Sin embargo, no fue sino hasta 1995 que fue introducido en el mercado de los Estados Unidos y aprobado por la FDA.

Durante todo este tiempo, se realizaron avances en el conocimiento de la fisiopatología de la DM, y la descripción del síndrome de resistencia a la insulina, hoy llamado plurimetabólico, así como una relación de éste con la mortalidad cardiovascular que hoy es reconocida como la causa más importante de muerte en el paciente diabético lo que hizo ver la necesidad de contar con medicamentos que actuaran directamente contra esta resistencia.

El estudio UKPDS (United Kindom Prospective Diabetes Study) terminado en 1991, demostró entre otras cosas que la metformina es igualmente efectiva que las sulfonilureas y la insulina para lograr el control metabólico de los pacientes con DT2, pero con la ventaja de no incrementar el peso, la menor incidencia de hipoglucemias y una menor concentración de insulina basal, además de que sólo aquellos pacientes que utilizaron metformín tuvieron menor frecuencia de eventos finales y muertes, relacionados con diabetes, mortalidad por todas las causas, por infarto agudo del miocardio, y evento vascular cerebral.

Esto situó a la metformina como un medicamento ideal y de primera línea para aquellos pacientes, en su mayoría obesos, en los que se diagnostican datos de resistencia a la insulina y síndrome metabólico, por su capacidad para:

- 1.- Estimulación de la captación de glucosa en músculo mediada por insulina.
- 2.- Reducción de la producción hepática de glucosa.
- 3.- Inhibición de la lipólisis y de la liberación de ácidos grasos libres.
- 4.- Reducción del apetito y del peso corporal.
- 5.- Mejoría del perfil de lípidos y del perfil aterogénico.

La metformina puede ser útil como monoterapia, sobre todo en el paciente obeso, sin mucha hiperglucemia de ayuno, o combinada con cualquier otro de los medicamentos disponibles en la actualidad para el tratamiento de la diabetes. Existe desde hace muchos años amplia experiencia en su uso combinado con glibenclamida, y también resulta muy benéfico su utilización con insulina. Menos experiencia hay en su combinación con acarbosa y las novedosas glininas. Reportes muy recientes hablan favorablemente de su utilización conjunta con las glitazonas.

Es muy importante aclarar que la metformina debe ser prescrita en dosis divididas, dos y hasta tres veces al día, inmediatamente después de las comidas principales, con el fin de minimizar los efectos secundarios gastrointestinales que se presentan hasta en el 20% de los pacientes.

La diarrea es el efecto más frecuente, seguida de náuseas y, ocasionalmente, vómito, molestia abdominal, flatulencia, sabor metálico y anorexia. Afortunadamente, sólo el 5% es incapaz de tolerar el fármaco.

Su uso a largo plazo se ha visto relacionado con una disminución en la absorción de Vit B<sub>12</sub> y Acfólico, por lo que se recomienda la suplementación de ambos, después de un año de tratamiento.

Es recomendable iniciar con la dosis nocturna de 500mgs, e incrementar las dosis cada 2 semanas, hasta un máximo de 2,000 a 2550mg/dL.

Las contraindicaciones para su uso son:

- 1.- Función renal deteriorada: Creatinina sérica >1.5mg/dL. ó una depuración de creatinina <70ml/min.
- 2.- Insuficiencia cardiaca congestiva sintomática que requiera tratamiento farmacológico.
- 3.- Hepatopatía crónica con transaminasas >3 veces arriba de lo normal.

- 4.- Ancianos mayores de 80 años de edad.
- 5.- Embarazo y lactancia.
- 6.- DT1.
- 7.- Abuso de alcohol ó historia de excesiva ingesta.

#### ***4.2.8.3. USO DE METFORMINA EN EL ADULTO MAYOR***

De manera arbitraria se define a la DM en el adulto mayor como aquella que se presenta después de los 65 años de edad.

Según cálculos de la Secretaría de Salud de México en el año 2050 un 25% de todos los mexicanos serán mayores de 60 años y esto requerirá un enfoque distinto en el tratamiento de la diabetes para este grupo de edad.

La pérdida de la tolerancia a la glucosa es un fenómeno común con la edad.

Entre los 65 y los 75 años de edad se reporta presente en un 18%, aumentando a >40% en mayores de 80 años. La mitad de ellos, tiene diabetes no diagnosticada.

La mayoría de los pacientes no presenta los síntomas clásicos de la enfermedad, sino que los hay más atípicos, como fatiga, anorexia, incontinencia, alteración del patrón del sueño y disfunción cognoscitiva, aunque es cierto que a veces se suele abrir la enfermedad con un estado grave de descontrol metabólico, como lo es un estado hiperosmolar no cetósico. Es frecuente también que se presenten de inicio signos y síntomas clásicos de complicaciones crónicas, como los de neuropatía periférica, disfunción sexual, retinopatía e incluso enfermedad cardiovascular.

La DM en pacientes de la tercera edad, conlleva mayores riesgos de hipoglucemia. El desarrollo de varias patologías crónicas en este grupo de edad, facilita que el enfermo requiera de multifarmacia; otros factores, como pobre ingesta función renal deteriorada, coadyuvan a aumentar este riesgo.

Por otro lado, los peligros de la hipoglucemia son mayores al no desarrollar síntomas adrenérgicos previos, sino que se pasa rápidamente a los neuroglucopénicos más severos. Así mismo, los cuadros de hipoglucemia pueden presentarse sin historia de control estricto ó episodios de hipoglucemia de repetición, y pueden llevar al paciente a presentar un infarto agudo del miocardio, o evento vascular cerebral, durante el episodio de hipoglucemia.

Si bien todos los medicamentos conocidos para el manejo y control de la DM, pueden utilizarse a esta edad, la metformina presenta ventajas por su mecanismo de acción y que resultan de ser más un antihiperglucemiante que un hipoglucemiante “per se”, lo que se traduce en un menor riesgo de hipoglucemia, menor aumento de peso y mejoría de los componentes del síndrome metabólico en general. Haber demostrado en el UKPDS, reducción de las complicaciones cardiovasculares y de mortalidad en general, parecen ser otra buena razón para su uso seguro en este grupo de pacientes.

#### ***4.2.8.4. USO DE METFORMINA EN ADOLESCENTES***

La DT2 es ya una enfermedad presente en edades tempranas. Durante los últimos 10 años ha aparecido una gran variedad de reportes que hablan de, que en ciertas minorías de los Estados

Unidos como son los afroamericanos y los mexicoamericanos, puede llegar a representar hasta el 40% de los nuevos casos de diabetes en este grupo de edad. No cabe duda de que existe relación entre la epidemia de obesidad que están desarrollando los niños y esta transformación epidemiológica de la DT2, que ha dejado de ser llamada solo “Diabetes del Adulto”.

Cambios en el estilo de vida y el consumo de alimentos han producido un incremento dramático en la presencia de la diabetes no insulino dependiente que se presenta en niños y adolescentes.

Los factores de riesgo para desarrollarla son los mismos ya conocidos en el paciente adulto. Por tanto, resulta fácil identificar aquellos niños o jóvenes con alto riesgo de desarrollar diabetes: la mayoría presenta obesidad (95%), pertenece a un grupo étnico de alto riesgo como los arriba mencionados, tiene una historia familiar de diabetes (95%) que a veces puede abarcar a varias líneas, y se pueden encontrar datos de resistencia a la insulina, como son la acantosis nigricans (60-90%), los triglicéridos altos y, a veces, cifras de tensión arterial inadecuadas; en niñas, las alteraciones menstruales e hirsutismo se ven con frecuencia.

La edad promedio, al momento del diagnóstico son los 13.5 años, con una relación a favor del sexo femenino, de 1.6 hasta 3.1 x 1.

Hay reportes indicativos de que el 65% de los niños obesos entre los 5 y 10 años, ya tienen al menos un factor de riesgo cardiovascular y que, en el 25%, tienen hasta dos de estos factores.

Considerando la clara presencia de datos de resistencia a la insulina y síndrome metabólico resulta racional pensar que el uso de sensibilizadores a la insulina, como la metformina, podría ser útil. Si bien no hay demasiada experiencia en este campo, ya hay reportes que aprueban la utilización de este fármaco a edades tempranas, con la misma eficacia y tolerabilidad que la reportada en el paciente adulto obeso con DT2.<sup>(61)</sup>

Hacen falta aún más estudios, sobre todo en nuestro país, que nos den la base para utilizar, la metformina en un futuro no muy lejano como un fármaco de primer nivel en la DT2, presente en esta temprana edad.

Aún más importante, es, por supuesto, desarrollar estrategias para atacar y prevenir la obesidad y la DT2 en los niños, lo cual requiere de un mejor



conocimiento acerca de la patogénesis, clasificación, manera de realizar un diagnóstico más temprano, y el tratamiento de este grupo de edad.

Cualquiera que sea la estrategia elegida, se precisará de un esfuerzo que nos involucre a todos: Gobierno, Secretarías de Salud y de Educación Pública, profesionales de la salud en toda su extensión y, ante todo, la familia misma.

#### ***4.2.8.5. USO DE METFORMINA EN OBESIDAD***

La evidencia mostrada al través de diversos estudios, de que la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de intolerancia a la glucosa, DT2 y enfermedad cardiovascular, ha motivado el surgimiento de un nuevo enfoque en el estudio y tratamiento del paciente obeso.

El conocimiento actual de que la obesidad sobre todo la central que es la predominante en la población mexicana, es un componente del Síndrome Metabólico ha establecido la estrecha relación fisiopatológica<sup>5,6</sup> entre la obesidad y la resistencia a la insulina, cuya expresión se traduce en una menor sensibilidad de los tejidos, sobre todo muscular y adiposo, a la acción de la insulina. La hiperinsulinemia resultante es en sí un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular y aterosclerosis, ya que condiciona en el paciente obeso diversos trastornos metabólicos, entre ellos hiperleptinemia, desregulación del adipocito con un incremento en la síntesis de triglicéridos, incremento de LDL-colesterol y del Factor inhibidor del activador del plasminogeno -1 (PAI-1), y disminución del HDL-colesterol.

Diversos agentes farmacológicos han sido utilizados en el paciente obeso, en combinación con una modificación del estilo de vida (dieta y ejercicio) para producir pérdida de peso al través de diferentes mecanismos de acción.

Con base en las evidencias del mecanismo fisiopatológico antes descrito y de que el abordaje terapéutico debe hacerse bajo el enfoque del síndrome metabólico,

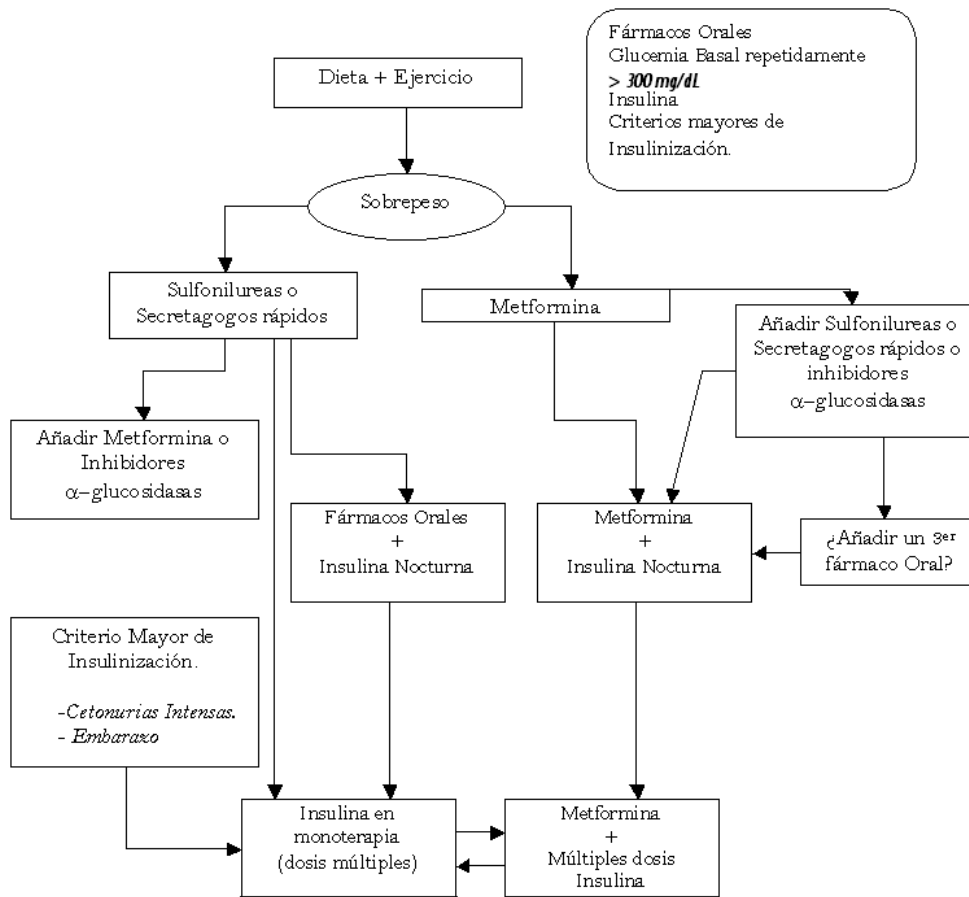
recientemente se han incorporado los agentes sensibilizadores a la insulina, como la metformina, al tratamiento farmacológico del paciente obeso.

Se ha comprobado ampliamente que la metformina induce una pérdida de peso en el sujeto con DT2 y en mujeres obesas no diabéticas con síndrome de ovarios poliquísticos, evidenciándose además en estas últimas pacientes la disminución de los niveles de insulina y leptina a nivel sérico.

En el UKPDS, la metformina en los pacientes obesos diabéticos redujo significativamente las complicaciones micro y macrovasculares, estableciéndose que probablemente el mecanismo por el cual se redujeron las complicaciones macrovasculares, es que la metformina reduce los factores aterogénicos de la hiperinsulinemia y del PA1-1.

Diversos estudios en obesos no diabéticos han demostrado que la metformina reduce el peso, el perímetro de la cintura, el índice cintura-cadera, los niveles séricos de insulina y leptina, y que mejora el perfil de lípidos con disminución de las LDL-colesterol, así como las cifras de presión arterial, observándose sólo leves trastornos gastrointestinales como efectos colaterales, pero sin inducir hipoglucemia.

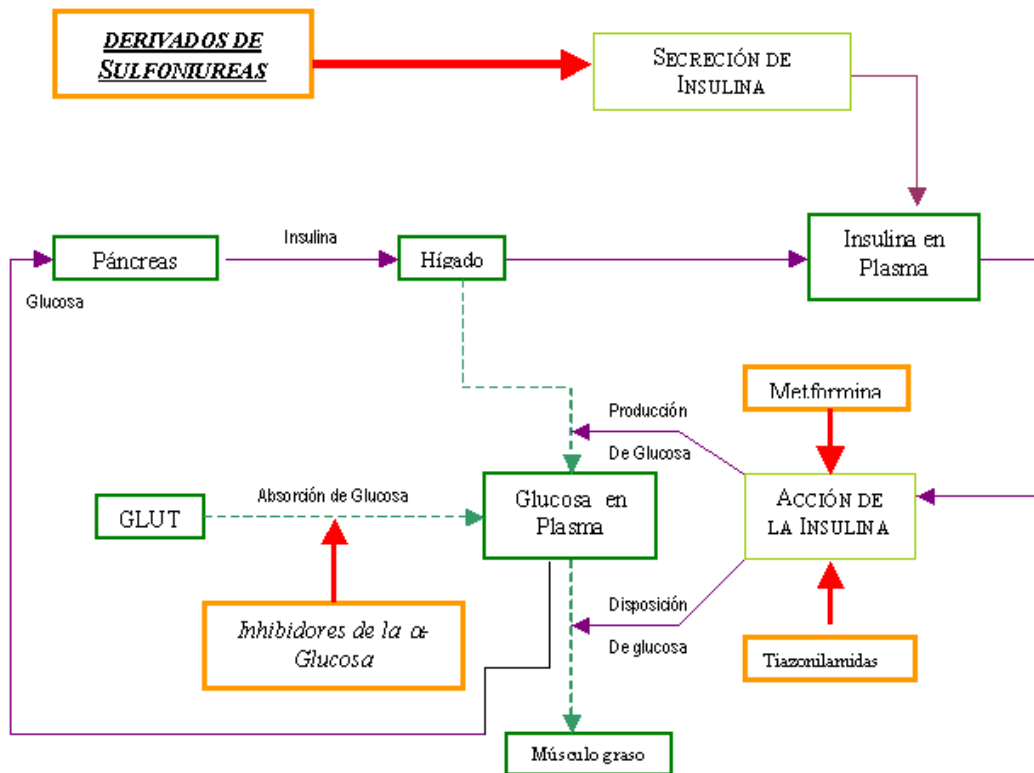
Actualmente se acepta que el metformin es un medicamento eficaz y seguro, no sólo para bajar de peso, sino que puede ser útil en la prevención primaria y secundaria de la DT2 y de la enfermedad cardiovascular en los individuos obesos, no diabéticos e hiperinsulinémicos con intolerancia a la glucosa o sin ella.<sup>(60)</sup>



**Diagrama 4.** Relación del Tratamiento con Metformina

#### 4.2.9. COMBINACIONES TERAPÉUTICAS

El tratamiento de DT2 requiere una combinación de medicamentos que actúan a través de diferentes sitios y mecanismos de acción para mejorar el control de la glucosa. Los agentes hipoglucemiantes, con base en su farmacodinamia, se dividen en los siguientes cuatro tipos: sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa y tiazolidaminas. Es importante considerar las interacciones entre estos agentes hipoglucemiantes.



**Diagrama 5.** Terapia Combinada con Antihipoglucemiantes de tipo Oral como agentes Metabólico / Hormonal para la mejora del control de glucosa de la DT2I

Cada tipo de agentes hipoglucemiantes tiene su propio perfil de seguridad y eficacia. Una terapia combinada idealmente debería tener una mayor eficacia para el control posprandial de la glucosa en sangre, sin acrecentar la tolerabilidad del perfil farmacológico de cada uno de los agentes.<sup>(47)</sup>

#### **4.2.9.1 SULFONILUREA-METFORMINA**

La combinación de sulfonilurea y metformina que ha sido utilizada por décadas. A esta combinación se han adicionando las tiazonilamidas o inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa. En el mercado actual, existe una gran variedad de presentaciones disponibles, tanto como de agentes individuales como combinados.

Las sulfonilureas fue el primer tratamiento de tipo oral para la DT2, misma que actúa a nivel de las células  $\beta$  del páncreas, que cierra canales de potasio dependientes de ATP. Estos canales controlan la secreción de la insulina. La Metformina es una biguanida que tiene un complejo efecto metabólico, que esencialmente reduce la producción hepática de glucosa y sensibiliza a los receptores de insulina, incrementando su acción.

En los pacientes obesos con DT2 que no responden adecuadamente al tratamiento sólo con sulfonilureas, la metformina resulta ser el tratamiento de elección por excelencia.

Numerosos estudios demuestran que la combinación de metformina y sulfonilureas no incrementa el riesgo de efectos adversos, comparados con la terapia de los agentes administrados individualmente.

La Glibenclamida es la sulfonilurea de más venta en el mercado se comercializa combinada con Metformina. Este fármaco también se combina con otras sulfonilureas como el gliclazide y la glimiperidina. En un estudio multicéntrico de grupos paralelo en pacientes con DT2 evaluó la eficacia de una combinación de glimiperidina y Metformina. Los resultados fueron significativamente mas efectivos que la monoterapia de cada agente por separado en términos de reducción de niveles de hemoglobina glucosilada (Hb Glucosilada).

En un estudio de reclutamiento de tipo trasversal, a 28 sujetos sanos se les administrón tabletas con metformina/glibenclamida combinadas. Se observó que la farmacocinética como la eficacia de ambos fármacos no fue afectada por el consumo de alimentos.

En otro estudio, en tres grupos paralelos se evaluó la eficacia y tolerabilidad de metformina y de glibenclamida en monoterapia, así como su administración combinada. En 20 semanas se observó que la combinación metformina/glibenclamida ofrecen mejoras significativas en los niveles de Hb Glucosilada en comparación con las observadas en ambas monoterapias. La incidencia de eventos adversos gastrointestinales fue mayor en los grupos tratados con metformina sola o en combinación. Este estudio tuvo una extensión de 32 semanas adicionales donde se administró el medicamento en forma no ciega con lo que se confirmó la eficacia de la terapia combinada.

Aun cuando la metformina y las sulfonilureas es la combinación más usada para el tratamiento de la DT2, algunas preocupaciones han surgido en relación a la seguridad de esta terapia de combinación.

El estudio UKPDS demostró un incremento significativo de mortalidad entre pacientes que recibían esta combinación (sulfonilureas/metformina) cuando se comparo con los pacientes que solo llevaban la monoterapia de sulfoniureas.

Estos resultados causaron controversias, un grupo creyó que se trataba de errores en la estadística debido al pequeño número de la muestra de pacientes en los que se realizó la prueba de terapia combinada, mientras que otro creyó que la tasa de alta tasa de mortalidad se debía a razones desconocidas.

Desde que se obtuvieron estos resultados al inicio, se han realizado al menos tres estudios epidemiológicos que han confirmado estos resultados.

Los mecanismos que se involucran en el posible incremento de la mortandad de pacientes con la terapia dual, requieren de un estudio en el cual se recluten un gran número de pacientes.

La interacción de las sulfoilureas con ATP dependiente de los canales de potasio ( $K_{ATP}$ ) en el miocardio sugiere que juega un papel importante tanto que este puede llevar a conjugaciones de respuestas fisiológicas para la isquemia. La razón por la que este efecto puede ser potencializado por la metformina aún se desconoce. (33)

#### **4.2.9.1. METFORMINA-INHIBIDORES DE LAS $\alpha$ -GLUCOSIDASAS**

Hay pocos estudios sobre la eficacia de la asociación metformina-acarbosa, y sus resultados son inferiores a los de la asociación de SU con metformina. Se debe tener en consideración las interacciones entre ambos fármacos así como las alteraciones en la biodisponibilidad de la Metformina.

*Fundamento fisiopatológico:* efecto sinérgico al producirse una reducción de las glucemias basales al disminuir la producción hepática de glucosa (neoglucogénesis) por la metformina y una reducción de las posprandiales por efecto del inhibidor, sin aumento de la insulinemia.

*Efectividad sobre la Hb Glucosilada:* reducción adicional de 1,5 a 2 puntos cuando se añade la metformina y entre 0,5 y 1 puntos cuando se añade un inhibidor.

*Efectividad sobre el estado ponderal:* ninguno de los dos tienen efectos negativos sobre el control ponderal. La adición de metformina a un paciente tratado con acarbosa podría producir una discreta reducción.

*Efectividad sobre el perfil lipídico:* los inhibidores tienen un efecto neutro, mientras que la combinación con metformina reduce los valores de triglicéridos, colesterol total y LDL y produce un leve aumento de HDL.

*Hipoglucemias:* ninguno de los dos fármacos produce hipoglucemia por sí mismo.

*Efectos secundarios:* se debe respetar escrupulosamente la contraindicación de la insuficiencia por el riesgo de acidosis láctica. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de agravamiento de los efectos secundarios gastrointestinales, que son frecuentes con ambos fármacos.

*Perfil del paciente idóneo:* paciente afectado de DT2 en sobrepeso u obesidad, en tratamiento con metformina con control metabólico inadecuado, básicamente por mantener glucemias posprandiales elevadas.

### **4.3. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

#### **4.3.1. GLIBURIDE**

En un estudio de interacción con dosis únicas en pacientes con DT2, la coadministración de metformina y gliburida no produjo ningún cambio en la farmacocinética ni en la farmacodinámica de la metformina. Se observó una reducción altamente variable en el AUC y la  $C_{max}$  de gliburida. Debido a la naturaleza de dosis únicas de este estudio y a la ausencia de correlación entre los niveles sanguíneos de gliburida y los efectos farmacodinámicos, la importancia clínica de esta interacción es incierta.

#### **4.3.2 .FUROSEMIDA**

Un estudio de interacción farmacológica de dosis única de metformina y furosemida en individuos sanos demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos fueron afectados por la coadministración. La furosemida aumentó la  $C_{max}$  plasmática y sanguínea de la metformina en 22% y el AUC en la sangre en 15%, sin cambios significativos en la depuración renal de metformina. Al ser administrada con metformina, la  $C_{max}$  y el AUC de la furosemida fueron 31% y 12% menores, respectivamente, que cuando fue administrada sola y la vida media terminal se redujo en 32%, sin cambios significativos en la depuración renal de la



furosemida. No se dispone de información acerca de la interacción entre la metformina y la furosemida cuando son coadministrados en forma crónica.

#### **4.3.3 .NIFEDIPINO**

Un estudio de interacción farmacológica con dosis única de metformina y nifedipina en voluntarios sanos normales demostró que la coadministración de nifedipina incrementó la  $C_{max}$  de metformina plasmática y el AUC en 20% y 9% respectivamente, así como también la cantidad excretada en la orina. El  $T_{max}$  y la vida media no fueron afectados. Al parecer, la nifedipina favorece la absorción de metformina. Los efectos de esta última sobre nifedipina fueron mínimos.

#### **4.3.4. FÁRMACOS CRÓNICOS**

Los fármacos catiónicos (por ejemplo, amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtireno, trimetoprima o vancomicina) que son eliminadas por secreción tubular renal, teóricamente tienen la capacidad potencial de interactuar con la metformina compitiendo por los sistemas comunes de transporte renal tubular. Tal interacción entre metformina y cimetidina oral fue observada en voluntarios sanos normales en estudios de interacción con dosis únicas y múltiples de metformina y cimetidina, con un aumento de 60% en las concentraciones plasmáticas máximas y en sangre entera de metformina y un aumento de 40% en el AUC plasmático y en sangre entera de metformina. No se observaron cambios en la vida media de eliminación en el estudio de dosis única. La metformina no afectó la farmacocinética de cimetidina. Aunque tales interacciones son teóricas (excepto en el caso de la cimetidina), se recomienda el control cuidadoso del paciente y el ajuste de la dosis de metformina y/o del fármaco interferente en pacientes que reciben medicamentos catiónicos que son excretados a través del sistema de secreción tubular proximal renal.

#### **4.3.5. OTROS**

Ciertos fármacos tienden a producir hiperglucemia y pueden causar la pérdida del control glucémico. Entre éstos se encuentran las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos tiroideos, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, bloqueadores del canal del calcio e isoniazida. Cuando tales fármacos se suministran a un paciente que recibe metformina se deberá controlar cuidadosamente la pérdida del control glucémico. Si se suspende la administración de dichos fármacos a un paciente tratado con metformina, se le deberá controlar cuidadosamente por si se produce hipoglucemia.

En voluntarios sanos, la farmacocinética de metformina y propranolol y de metformina e ibuprofeno no fue afectada cuando los medicamentos se coadministraron en estudios de interacción con dosis única.

La unión de la metformina con las proteínas plasmáticas es mínima y, por lo tanto, es improbable que interactúe con los fármacos que tienen un alto grado de unión con las proteínas, tales como los salicilatos, las sulfonamidas, el cloranfenicol y el probenecid, a diferencia de lo observado con las sulfonilureas que se unen extensamente a las proteínas séricas.

## **5. FARMACOVIGILANCIA**

### **5.1. EVENTOS ADVERSOS**

Durante las últimas décadas se ha demostrado por medio de un número grande de estudios de morbilidad y mortalidad por causas de los medicamentos es uno de los mayores problemas de salud el cual ha empezado a ser reconocido por los profesionales de la salud y el público en general. Se ha estimado que las reacciones adversas están entre el 4to y 6to de las causas de muerte en Estados Unidos. Estas reacciones adversas resultan en muerte de miles de pacientes cada año. El porcentaje de admisión en los hospitales debido a reacciones adversas en algunos países esta en un 10% o mas.

La información disponible relacionada a EAS en países en desarrollo y países en transición es escasa y comienza a generar polémica debido a su carente acervo. Sin embargo, se espera que la situación empeore en vez de mejorar. Dicha carencia, en algunos países se debe a la falta, de legislaciones y regulaciones propias a los medicamentos incluyendo los reportes de EAS.

La información colectada durante la fase de pre-comercialización, desarrollo de la droga de estudio es incompleta inevitablemente en relación a los posibles EAS, esto es básicamente por las siguientes razones:

- ❖ Las pruebas en animales son insuficientes para predecir la seguridad en humanos.
- ❖ Los pacientes usados en los estudios clínicos son seleccionados y limitados en número, las condiciones de uso difieren de aquellas en la práctica clínica y la duración de los protocolos de investigación.
- ❖ Para cuando se obtiene una licencia de comercialización la exposición del nuevo producto es de menos de 5000 sujetos humanos y esto apenas permite detectar los EAS más comunes.

- ❖ Al menos 30.000 personas necesitan ser tratadas con el medicamento para asegurar que los EAS pueden tener una incidencia de 1 en 10.000 individuos expuestos.
- ❖ Información relacionada con EAS serios pero como, toxicidad crónica, uso en grupos especiales, tales como niños, poblaciones geriátricas o de mujeres embarazadas, o de interacciones de medicamentosas es a menudo incompleta o no disponible.

## **5.2. REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS**

Debido a esto la vigilancia post-comercialización es importante para permitir la detección de eventos adversos serios muy poco comunes.

Como resultado de todo esto, los profesionales de la salud reportan EAS a nivel mundial para poder salvar la vida de sus pacientes y de otros.

Existen diferencias entre los países (e incluso regiones dentro de los países) para la ocurrencia de los EAS y otros problemas relacionados con los medicamentos, esto se debe a diferencias como:

- ❖ Enfermedades y practicas de prescripción
- ❖ Genética, dieta, tradiciones.
- ❖ Procesos de manufactura en el medicamento los cuales afectan la calidad farmacéutica y composición.
- ❖ Distribución del medicamento y uso, incluyendo indicaciones, dosis y disponibilidad.
- ❖ El uso de medicamentos y complementos tradicionales, remedios herbales, los cuales pueden poseer problemas toxicológicos específicos, cuando se usan solos o en combinación de otros medicamentos.

Los datos recibidos de cada país o región pueden ser de gran relevancia y valor educacional y puede motivar a las regulaciones nacionales a tomar decisiones. La información obtenida en el país de origen del medicamento puede no ser relevante a otras partes del mundo, donde las circunstancias pueden diferir.

Por todo lo anterior el monitoreo de medicamento es de gran valor como herramienta para detectar EAS y específicamente en relación a los genéricos y otros productos de calidad sub-estándar. El monitoreo de EAS ayuda a asegurar que los pacientes obtengan seguridad y productos eficaces.

Los resultados del monitoreo de EAS son de un valor educativo alto.

La efectividad de un programa de vigilancia post-comercialización es directamente dependiente de la participación activa de los profesionales de la salud. Todos los proveedores de cuidados de la salud como son: dentistas, médicos, farmacéuticos, enfermeras y otros, deben reportar EAS como parte de su responsabilidad como profesionistas incluso si están dudosos en relación precisa con el medicamento dado.

Lo que se recomienda que se deba reportar es lo siguiente:

- ❖ Para medicamentos nuevos – reportar todas las reacciones sospechosas, incluyendo las menores (en algunos países el medicamento se consideran como nuevo dentro de posprimeros 5 años que sale al mercado con autorización).
- ❖ Para medicamento establecido o bien conocido reportar todos los EAS inesperados o inusuales.
- ❖ Reportar si hay un incremento en la frecuencia de una reacción es observada.
- ❖ Reportar todas las EAS relacionados con el uso de algún medicamento- medicamento, medicamento-alimento, medicamento-suplemento alimenticio (incluyendo productos herbales).

- ❖ Reportar EAS en áreas de específico interés como el abuso de medicamento y medicamento usado durante el embarazo y lactancia.
- ❖ Reportar cuando se sospeche EAS están asociados con retiros de medicamentos.
- ❖ Reportar EAS cuando ocurra una sobredosis o error en la medicación.
- ❖ Reportar cuando hay una falta de eficacia o cuando se sospeche de defectos farmacéuticos.
- ❖ En general, reportar todos los Eventos Adversos que se considere de importancia clínica tan pronto como sea posible.

En los estudios clínicos se tienen los cuadernos de reporte de casos los cuales requieren información de los individuos que han presentado Eventos Adversos Serios, y todos tiene las cuatro secciones requeridas y que deben ser completadas:

<p>1. Información del paciente</p> <p><b>1.3.</b> Identificación del paciente</p> <p><b>1.4.</b> Edad de cuando ocurrió el evento o fecha de nacimiento</p> <p><b>1.5.</b> Género</p> <p><b>1.6.</b> peso</p>	<p>3. Medicamento sospechoso</p> <p>1. Nombre</p> <p>2. Dosis, frecuencia y vía de administración</p> <p>3. Fecha de la terapia</p> <p>4. Diagnóstico de uso</p> <p>5. Número de lote</p> <p>6. Se terminó el evento después de la suspensión del medicamento</p> <p>7. Reapareció el evento después de reiniciar el medicamento</p> <p>8. Medicamento concomitante y fechas de terapia</p>
<p>2. Evento Adverso o problema del producto</p> <p>A. Descripción del evento o problema</p> <p>B. Fecha del evento</p> <p>C. Fecha del reporte</p> <p>D. Pruebas relevantes/datos de laboratorio</p> <p>E. Otra información relevante del paciente</p> <p>F. Otras razones atribuidas al EA</p>	<p>4. Quien reporta</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Nombre, dirección y número telefónico</li> <li>❖ Especialidad y ocupación.</li> </ul>

**Tabla 9.** Datos Necesarios para el Reporte de eventos Adversos  
World health Organization 2002.

### 5.3. EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON METFORMINA

En un estudio clínico doble ciego, realizado en EE.UU., con metformina en pacientes con DT2, un total de 141 sujetos recibieron terapia con metformina (en dosis de hasta 2550mg diarios) y 145 pacientes recibieron placebo. Las reacciones adversas observadas en más de 5% de los pacientes tratados con metformina y que fueron más frecuentes en éstos que en los que recibieron placebo se presentan en la **Tabla 10**.

Reacción adversa	Monoterapia con metformina	Placebo
	(n = 141)	(n = 145)
	% de pacientes	
Diarrea	53.2	11.7
Náuseas/vómitos	25.5	8.3
Flatulencia	12.1	5.5
Astenia	9.2	5.5
Indigestión	7.1	4.1
Molestias abdominales	6.4	4.8
Cefaleas	5.7	4.8

\*Reacciones que fueron más comunes en pacientes tratados con metformina que en los que recibieron placebo.

**Tabla 10.** Reacciones adversas más frecuentes (> 5.0%) en un estudio clínico controlado con placebo de monoterapia con metformina\*

La diarrea provocó la interrupción del medicamento de estudio en el 6% de los pacientes tratados con metformina. Además, se observaron las siguientes reacciones adversas en  $\geq 1.0$  -  $\leq 5.0\%$  de los pacientes tratados con metformina, y fueron más frecuentes en los tratados con metformina que con placebo: deposiciones anormales, hipoglucemia, mialgias, mareos, disnea, alteraciones ungueales, rash, aumento de la sudoración, alteraciones del gusto, molestias torácicas, escalofríos, síndrome de influenza, rubor, palpitaciones.

La farmacovigilancia es una rama de la farmacología de reciente evolución cuyo objetivo es la identificación, evaluación y prevención de los riesgos del uso de los tratamientos farmacológicos una vez comercializados, así como toda actividad que tienda a establecer la relación de causalidad probable entre los medicamentos y las reacciones adversas.

Las notificaciones de casos clínicos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, así como la reunión de series de pacientes que presentan una patología y una exposición farmacológica previa comunes, suele ser los medios más rápidos para generar hipótesis de relaciones causales entre la administración de un fármaco y la aparición de un determinado efecto adverso. Entre los sistemas de detección y cuantificación de reacciones adversas, el más extendido internacionalmente es el de la notificación voluntaria de las sospechas de efectos indeseables que los fármacos provocan. La notificación espontánea de RAM y su análisis permanente, permite generar señales de alerta sobre el comportamiento de los medicamentos en la población.

En un estudio realizado en Argentina relacionado con reacciones adversas a medicamentos utilizados en el tracto alimentario y metabolismo se reportaron RAM (reacciones adversas medicamentosas) tomando en cuenta la sintomatología, entre ellos los relacionados al **metformina** de los cuales se registraron **diarrea** 3 casos de 21, **mareos** 3 casos de 16, **vómitos** 2 casos de 14 y **somnolencia** 1 de 13.

Entre los RAM que se notificaron, los trastornos neuropsiquiátricos y o trastornos gastrointestinales constituyeron más del 75% de los registros. Los adultos de 45 a 59 años conformaron el grupo etéreo que presentó el mayor número de RAM, le siguieron el grupo de 30 a 44 años el grupo de 15 a 29 años. Datos que concuerdan con la mayor incidencia de patologías gastrointestinales, diabetes y otras alteraciones metabólicas.



Relacionado a eventos de toxicidad por metformina se reporto el análisis de AVADAMET (Rosiglitazona+Metformina). La metformina, al ser capaz de interferir con el proceso oxidativo mitocondrial, presenta, aunque de forma rara, como más importante reacción adversa la acidosis láctica. En cuanto a la toxicidad hepática existen algunos pocos reportes de casos bien documentados en donde se asocia este fármaco con hepatitis y colestasis. En virtud de lo anterior, la hepatotoxicidad es una reacción adversa que se debe tener presente como posible, pero que resulta, por su mínima incidencia, de pobre impacto en la clínica diaria.

Al evaluar los distintos medicamentos en busca de una posible interacción que pudiera haber contribuido con el cuadro clínico del paciente, se encuentra que la glibenclamida (Euglucon®) actúa como un potente inhibidor del citocromo CYP2C8/9, principal citocromo encargado del metabolismo de la rosiglitazona (Avandia®). En atención a lo anterior, se podría pensar en una elevación de los niveles plasmáticos de la rosiglitazona por encima de la ventana terapéutica alcanzando concentraciones tóxicas.

Aproximadamente en un 5% de los pacientes con DT2 se encuentra algún tipo de insuficiencia hepática, lo cual sumado con la edad del paciente constituye un riesgo basal que debe ser tenido en cuenta en el análisis del caso.

**Cuestionario de Antecedentes de RA de pacientes y familiares que padecen Diabetes Mellitus tratados con Metformina**

Iniciales del paciente \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Localidad del paciente: \_\_\_\_\_

- 
- 
1. ¿Hace cuanto que padece diabetes mellitus tipo 2?
  2. ¿Cuál fue el tratamiento inicial para control de la diabetes?
  3. Actualmente que medicamentos usa para el control de diabetes y mencione el tiempo de uso? (Si refiere Metformina continuar con la siguiente pregunta si no terminar).
  4. Usted ha presentando alguna reacción secundaria causado por Metformina? SI (¿Cuál?) NO (Terminar)

Diarrea	Vomito/Nauseas	Flatulencia	Indigestión	Cefaleas	Nolestia Abdominal
---------	----------------	-------------	-------------	----------	--------------------

5. Algún familiar directo (padre, madre y hermanos) padece diabetes mellitus tipo II y con que medicamentos es tratado? (Si refiere Metformina continuar con la siguiente pregunta, si no terminar)
6. ¿Cuál fue el tratamiento que recibió?
7. Conoce si su familiar ha presentado alguna reacción secundaria causado por Metformina? Si (¿Cuál) NO (Terminar)

Diarrea	Vomito/Nauseas	Flatulencia	Indigestión	Cefaleas	Molestia Abdominal
---------	----------------	-------------	-------------	----------	--------------------

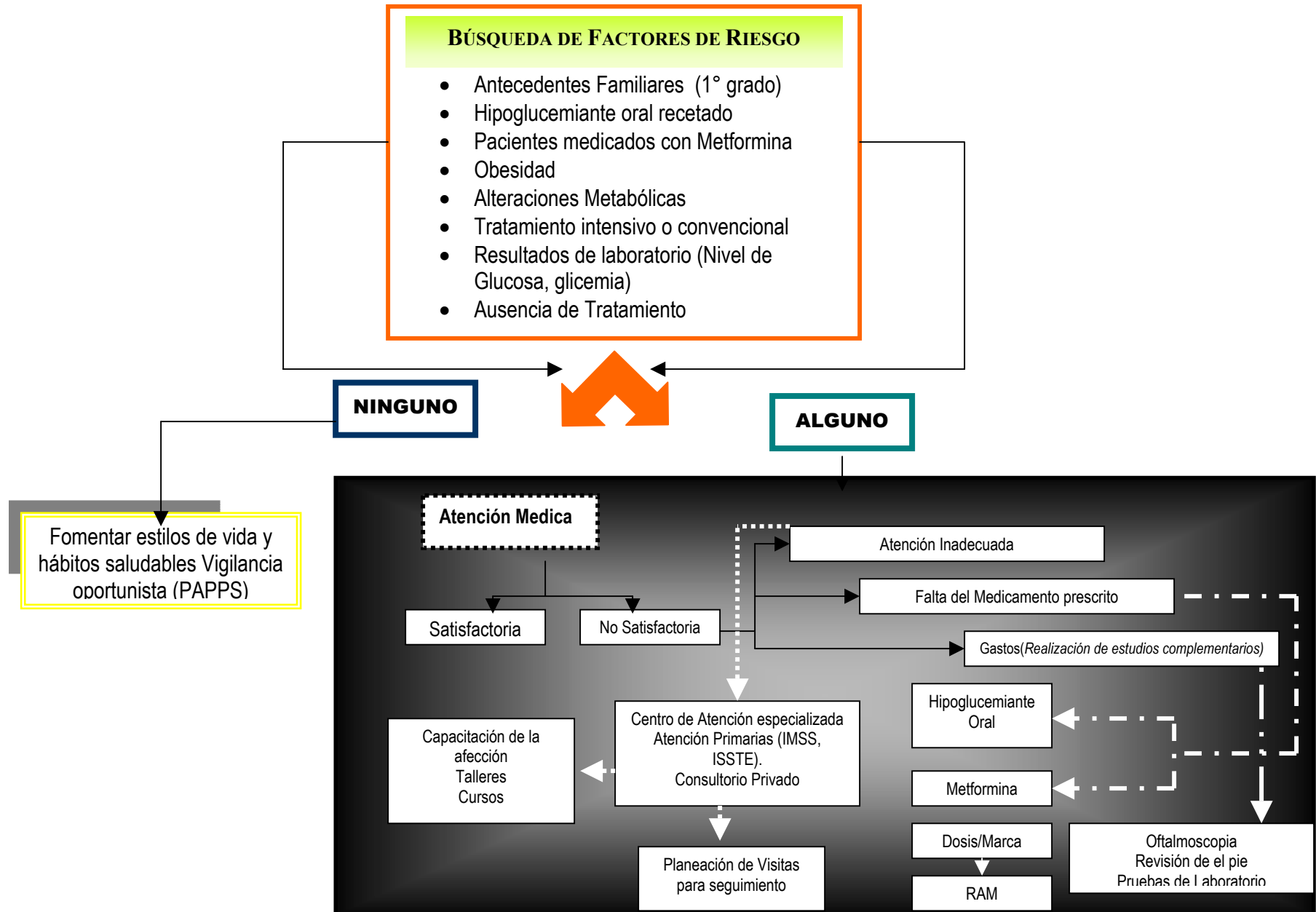
8. ¿Cómo fue tratado ante este evento?
9. Sabe si este evento fue reportado a la compañía a la cual pertenece el medicmaneto?

¿Usted volvería a participar en otro estudio de este tipo?                      Sí                      No

Comentarios:

Nombre de quien llenó el cuestionario: \_\_\_\_\_

## 7. ALGORITMO DE INTERVENCIÓN EN PREVENCIÓN PRIMARIA



## ANEXO 1 LISTADO DE LOS DIFERENTES HIPOGLUCMIENANTES ORALES Y INDICE DE VENTAS EN EL PRIMER SEMESTRE DEL 2007

Producto	Molécula	Laboratorio	Unidades vendidas en el primer semestre del 2007
BI-EUGLUCON M	METFORMINA, GLIBENCLAMIDA	ROC	2,759,837
GLUCOPHAGE	METFORMINA	ROC	701,454
EUGLUCON	GLIBENCLAMIDA	ROC	650,717
AMARYL	GLIMEPERIDINA	SA	644,016
ZACTOS	PIOGLITAZONA	LLY	529,730
GLUCOBAY	ACARBOSA	BAY	516,549
GLUCOVANCE	METFORMINA, GLIBENCLAMIDA	MCK	490,930
GLIMETAL	METFORMINA, GLIBENCLAMIDA	SLN	473,140
AVANDIA	ROSIGLITAZONE	GSK	442,445
SIL-NORBORAL	METFORMINA, GLIBENCLAMIDA	SLN	387,061
INSOGEN PLUS	METFORMINA, CHLORPROPAMIDE	ITX	373,076
MELLITRON	METFORMINA, CHLORPROPAMIDE	J-C	364,342
DABEX	METFORMINA	MCK	325,450
GLI-NORBORAL CPTO	PHENYLETHYLBIGUANIDE, GLIBENCLAMIDA	SLN	294,374
AVANDAMET	METFORMINA, ROSIGLITAZONA	GSK	224,404
DIMEFOR	METFORMINA	SM&	204,605
DABEX XR	METFORMINA	MCK	183,186
MINODIAB	GLIPIZIDE	PFZ	169,570
JANUVIA	SITAGLIPINA	MSD	167,190
PRE-DIAL	METFORMINA	SLN	151,052
GLUCOVEN	GLIBENCLAMIDA	CHN	129,172
OBINESE	METFORMINA, CHLORPROPAMIDE	PFZ	110,540
DAONIL	GLIBENCLAMIDA	SA	103,352
GLIBENCLAMIDA GI	GLIBENCLAMIDA	QYF	94,255
DIABERIL	GLIMEPERIDINA, PLIOGLITAZONA	RIM	88,470
ARTOSIN	TOLBUTAMINA	ROC	79,901
METFORMINA GI	METFORMINA	PROT P-X	79,845
METFO/GLIBE GI	METFORMINA, GLIBENCLAMIDA	PROT P-X	72,442
GLIBENCLAMID GI	GLIBENCLAMIDA	PROT P-X	72,394
METFORMINA GI	METFORMINA	MCK	67,737
FICONAX	METFORMINA	PIS	66,944
MET-AMARYL	METFORMINA, GLIMEPERIDINA	SA	66,067
DIABINESE	CHLORPROPAMIDE	PFZ	64,811
NOVONORM	REPAGLINIDE	N-N	57,082
NORFABEN M	METFORMINA, GLIBENCLAMIDA	PIS	48,072
ANGLUCID	METFORMINA	COL	43,117
PRANDIN	REPAGLINIDE	SAN	41,819
DIAMICRON	GLICLAZIDE	BKM	40,411
DIMEFOR G	METFORMINA, GLIBENCLAMIDA	SM&	36,461
GLUPROPAN	GLIMEPERIDINA	PIS	22,479
NORBORAL	GLIBENCLAMIDA	SLN	19,287

DUO-ANGLUCID	METFORMINA, GLIBENCLAMIDA	COL	18,618
<b>Producto</b>	<b>Molécula</b>	<b>Laboratorio</b>	<b>Unidades vendidas en el primer semestre del 2007</b>
AGLUMET	METFORMINA	PBO	13,886
STARLIX	NETEGLINIDE	NVR	13,788
RASTINON	TOLBUTAMINA	SA	11,764
GLUFORZ	METFORMINA, GLIBENCLAMIDA	PBO	11,711
MEGLUBET	METFORMINA	SDZ	9,996
REGLUSAN	GLIBENCLAMIDA	NVG	9,851
MAVIGLIN	METFORMINA, GLIBENCLAMIDA	MVI	9,225
GLIBENCLAMIDA SILA	GLIBENCLAMIDA	SLN	7,355
DEBEONE NF	METFORMINA	AMS	7,293
DIAPRIDE	GLIMEPERIDINA	EUD	6,606
GLIBENCLAMIDA GI	GLIBENCLAMIDA	MCK	6,463
DEBEONE-DT NF	METFORMINA	AMS	6,070
MELBEXA	METFORMINA	IFS	5,673
LUDITEC	GLIPIZIDE	COL	5,099
METFORMINA GI SERR.	METFORMINA	SE	5,075
TOLBUTAMIDA VALD	TOLBUTAMINA	VAL	4,734
GLUCAL	GLIBENCLAMIDA	PBO	3,947
DIABAMET	METFORMINA, PIOGLITAZONA	RIM	3,842
SINGLOBEN	GLIPIZIDE	PSI	3,478
INCARDEL	ACARBOSA	PSI	3,425
APO-METOCLOR	METFORMINA, CHLORPROPAMIDE	P-X	2,674
GLUCOTEC S	METFORMINA	MAV	2,452
APOMETGLU	METFORMINA, GLIBENCLAMIDA	P-X	2,443
METFOR-GLIBNEC GI	METFORMINA, GLIBENCLAMIDA	MVI	2,438
MIDAPHARMA	METFORMINA, GLIBENCLAMIDA	PSI	1,702
BI-DIZALON	METFORMINA, GLIBENCLAMIDA	RAY	1,700
APOZEMIA	METFORMINA	P-X	1,463
METDO/GLIBE GI SER	METFORMINA, GLIBENCLAMIDA	SE	1,273
SINCROSA	ACARBOSA	PSI	1,138
GLUNOVAG	METFORMINA	NVG	1,032
GLIBENCLAMIDA GI S	GLIBENCLAMIDA	SE	976
MIFELAR	METFORMINA	ADM	912
GDINOR	GLIBENCLAMIDA	LF3	902
FLUSAN	TOLBUTAMINA	NVG	886
BRUCEN	GLIBENCLAMIDA	BUU	764
NADIB	GLIBENCLAMIDA	DBA	675
GLUCOTEC S	METFORMINA, GLIBENCLAMIDA	MAV	648
METFORMINA GI ALPH	METFORMINA	AL	472
GLEMICID	GLIBENCLAMIDA	COL	391
TOLBUTAMIDA GI SIL	TOLBUTAMINA	SLN	387
ACARBOSA GI ALPHAR	ACARBOSA	AL	376
GLIHEXAL	GLIBENCLAMIDA	SDZ	332
APOGLY	GLIBENCLAMIDA	P-X	278
WADIL	METFORMINA, GLIBENCLAMIDA	B8P	241

APOPROD	CHLORPROPAMIDE	P-X	221
<b>Producto</b>	<b>Molécula</b>	<b>Laboratorio</b>	<b>Unidades vendidas en el primer semestre del 2007</b>
GLIPAR	GLIBENCLAMIDA	DEG	203
DIBETID	GLIBENCLAMIDA	ADM	114
MIBECLAG	GLIBENCLAMIDA	MPX	104
BRIOGAL	GLIBENCLAMIDA	MCK	103
OCRIX	GLIBENCLAMIDA	B8P	58
DINORAX	METFORMINA	BUU	51
SIBET-C	METFORMINA, GLIBENCLAMIDA	IQF	45
MINATOZIL	METFORMINA	S9L	34
SIBET	METFORMINA	IQF	20
DIGLEXOL	GLIBENCLAMIDA	IQF	8
GLUPITEL	GLIPIZIDE	LLY	5
METBAX	METFORMINA	ZER	4
DIASTABOL	MIGLITOL	SSY	4
GLIKEYER	GLIBENCLAMIDA	KYE	3
INSOGEN	CHLORPROPAMIDE	ITX	2
AZUCAPS	PHENFORMIN	MPX	0
DABETIL	TOLBUTAMINA	LF3	0
DEBEONE	PHENFORMIN	AMS	0
DIABICOR	CHLORPROPAMIDE	MVI	0
GLIBENIL	GLIBENCLAMIDA	CRY	0
GLUCOGEN	METFORMINA	GTI	0
HARBAMID	METFORMINA	BJA	0
PHARMAFET	METFORMINA	PSI	0
PIGLOSS	GLIPIZIDE	MPX	0
SECRUSOL	GLIBENCLAMIDA	GTI	0
DABETIL	TOLBUTAMINA	LF3	0
DEBEONE	PHENFORMIN	AMS	0
DIABICLOR	CHLORPROPAMIDE	MVI	0
GLIBENIL	GLIBENCLAMIDA	CRY	0
GLUCOGEN	METFORMINA	GTI	0
HARBAMID	METFORMINA	BJA	0
PHARMAFET	METFORMINA	PSI	0
PIGLOSS	GLIPIZIDE	MPX	0
SECRUSOL	GLIBENCLAMIDA	GTI	0
GLUCOGEN	METFORMINA	GTI	0
HARBAMID	METFORMINA	BJA	0
PHARMAFET	METFORMINA	PSI	0
PIGLOSS	GLIPIZIDE	MPX	0
SECRUSOL	GLIBENCLAMIDA	GTI	0
SECRUSOL	GLIBENCLAMIDA	GTI	0
GLUCOGEN	METFORMINA	GTI	0
HARBAMID	METFORMINA	BJA	0
PHARMAFET	METFORMINA	PSI	0
PIGLOSS	GLIPIZIDE	MPX	0

SECRUSOL	GLIBENCLAMIDA, GLIPIZIDE	GTI	0
<b>Producto</b>	<b>Molécula</b>	<b>Laboratorio</b>	<b>Unidades vendidas en el primer semestre del 2007</b>
SECRUSOL	GLIBENCLAMIDA	GTI	0
GLUCOGEN	METFORMINA	GTI	0
HARBAMID	METFORMINA	BJA	0
PHARMAFET	METFORMINA	PSI	0
PIGLOSS	GLIPIZIDE	MPX	0
SECRUSOL	GLIBENCLAMIDA	GTI	0
SECRUSOL	GLIBENCLAMIDA	GTI	0
GLUCOGEN	METFORMINA	GTI	0
HARBAMID	METFORMINA	BJA	0
PHARMAFET	METFORMINA	PSI	0
PIGLOSS	GLIPIZIDE	MPX	0
SECRUSOL	GLIBENCLAMIDA	GTI	0

---

6 CONBINACIONES CON METFORMINA

23 CONBINACIONES

50 LABORATORIOS

---

**Anexo 3.** Cuadro comparativo por Principio activo de los hipoglucemiantes orales y ventas en los últimos 4 años

<b>Molécula</b>	<b>Jun-03</b>	<b>Jun-04</b>	<b>Jun-05</b>	<b>Jun-06</b>	<b>Jun-07</b>	<b>Total de Unidades Vendidas</b>
METFORMIN	7,177,555	7,302,333	7,094,916	7,244,862	<b>7,340,755</b>	15300
GLIBENCLAMIDE	<b>6,344,620</b>	6,096,028	5,462,873	5,431,758	5,240,925	305550
CHLORPROPAMIDE	<b>1,617,566</b>	1,397,476	1,221,300	1,071,869	915,666	90300
GLIMEPIRIDE	891,148	1,020,647	1,090,950	1,208,505	<b>1,300,778</b>	395505
PHENYLETHYLBIGUANIDE	<b>600,505</b>	495,321	432,076	363,735	294,374	100830
ACARBOSE	532,248	541,114	558,178	<b>565,247</b>	521,488	323232
PIOGLITAZONE	347,054	364,747	425,854	523,446	<b>622,042</b>	396419
GLIPIZIDE	<b>343,861</b>	298,190	245,574	212,477	178,152	282830
ROSIGLITAZONE	277,632	377,224	500,634	575,411	<b>666,849</b>	704203
TOLBUTAMIDE	<b>225,811</b>	172,930	132,668	111,513	97,672	135900
REPAGLINIDE	64,898	51,217	48,711	53,225	<b>98,901</b>	703195
NATEGLINIDE	<b>50,450</b>	34,259	23,434	17,668	13,788	382515
GLICLAZIDE	8,221	18,213	27,617	39,645	<b>40,411</b>	185250
MIGLITOL	<b>4,553</b>	504	0	0	4	60291
PHENFORMIN	<b>6</b>	0	2	0	0	97700
SITAGLIPTIN	0	0	0	0	<b>167,190</b>	<b>715700</b>





## Anexo 2. Tabla comparatibe de Prescripciones de los Hipoglucemiantes orales en el mercado del 2006 y primer trimestre del 2007

RECETARIO TOTAL		6459 95	644 888	645 511	646 549	644 516	656 328	657 788	10543 00	106 060 0	127 960 8	12984 71	129 632 7	129 503 3	129 186 9	129 154 1
Marcas	Laboratorio	ENE_0 6_%	FEB_0 6_%	MAR_0 6_%	ABR_0 6_%	MAY_0 6_%	JUN_0 6_%	JUL_0 6_%	AGO_0 6_%	SEP_0 6_%	OCT_0 6_%	NOV_0 6_%	DIC_0 6_%	ENE_0 7_%	FEB_0 7_%	MAR_0 7_%
BI-EUGLUCON	ROC	17.83	18.6	18.6 9	17.9 3	18.5 4	18.0 9	17.6 2	17.81	17.3 8	17.6	17.61	18.1 4	19.1	18.0 6	17.7 1
AMARYL	S.A	6.41	6.36	5.89	6.24	6.11	5.93	5.78	5.66	5.53	5.26	5.5	5.24	5.15	5.25	5.42
GLUCOPHAGE	ROC	7.67	8.2	7.77	7.62	7.33	7.46	6.86	7.17	7.23	7.17	6.79	6.98	7.38	7.31	7.25
GLUCOBAY	BAY	4.53	4.69	4.66	4.57	4.58	4.58	4.99	4.57	4.69	4.53	4.4	4.41	4.35	4.4	4.25
EUGLUCON	ROC	3.62	3.3	3.58	3.27	3.23	3.16	3.24	3.1	2.93	3.01	3.06	2.71	2.59	2.88	2.78
GLIMETAL	SLN	5.32	5.23	5.06	5.18	5.04	4.91	4.99	4.92	4.43	4.24	4.33	4.2	4.48	4.64	4.44
GLUCOVANCE	MCK	4.04	3.89	4.19	4.21	3.91	3.97	3.66	3.68	3.64	3.64	3.58	3.6	3.79	3.48	3.51
ZACTOS	LLY	4.52	4.71	4.95	5.24	4.74	4.58	4.57	4.78	4.9	4.59	4.3	4.3	4.45	4.86	4.47
DABEX	MCK	3.47	3.09	3.18	3.24	3.11	3.34	3.35	3.71	3.72	3.37	3.4	3.27	3.47	3.44	3.21
AVANDIA	GSK	5.73	5.69	5.44	5.1	5.02	5.1	4.83	4.85	4.61	4.29	4.05	4.34	4.6	4.74	4.51
SIL NORBORAL	SLN	2.94	2.76	3.12	2.84	2.74	3.02	3.02	3.11	3.2	3.11	2.97	2.95	2.91	2.83	2.73
GLIBENCLAMIDA LNI	LNI	3.73	3.21	3.14	3.16	3.06	2.96	3.08	2.87	2.57	2.54	2.33	2.46	2.14	2.07	1.97
GLINORBORAL	SLN	1.64	1.43	1.62	1.51	1.61	1.49	1.45	1.44	1.37	1.62	1.65	1.5	1.65	1.65	1.71
AVANDAMET	GSK	1.12	1.74	1.75	2.14	2.52	2.67	2.56	2.7	2.57	2.31	2.36	2.4	2.13	2.04	2.35
DIMEFOR	SM.	3.71	3.99	3.64	3.63	3.12	2.94	2.8	2.53	2.74	2.83	2.87	2.87	2.47	3.1	3.59
INSOGEN PLUS	AAA	1.59	1.57	1.49	1.76	1.58	1.65	1.63	1.57	1.48	1.55	1.65	1.5	1.33	1.48	1.39
MELLITRON	J-C	1.61	1.63	1.59	1.56	1.53	1.38	1.59	1.47	1.36	1.45	1.37	1.5	1.55	1.34	1.21
METFORMINA LNI	LNI	4.26	3.93	3.86	3.87	3.91	4.01	4.24	4.45	3.96	3.93	3.82	3.6	3.42	3.98	3.77
PREDIAL	SLN	1.8	1.74	1.79	1.93	1.95	1.94	1.92	1.88	1.73	1.99	1.89	1.69	1.79	1.8	1.89
MINODIAB	PFZ	1.09	0.91	1.03	0.99	0.87	0.98	0.72	0.88	0.92	0.91	0.8	0.72	0.87	0.77	0.75
OBINESE	PFZ	0.41	0.29	0.38	0.34	0.33	0.41	0.37	0.35	0.33	0.31	0.31	0.32	0.29	0.3	0.28
DIABINESE	PFZ	0.51	0.47	0.27	0.38	0.43	0.46	0.42	0.47	0.32	0.38	0.35	0.36	0.38	0.4	0.33
NOVONORM	N-N	0.74	0.67	0.66	0.59	0.74	0.79	0.57	0.51	0.63	0.69	0.56	0.47	0.54	0.48	0.61





## **BIBLIOGRAFÍA**

1. 1° Jornada Chileno-Lusitana de Medicina Interna. Resistencia insulínica y prevención de Diabetes tipo 2. Chile, 2001.
2. Il Congreso Nacional de Medicina Genómica. Distribución Geográfica de los poliformismos asociados a Diabetes Mellitus tipo 2 en población Mexicana. México, 2006.
3. Il Congreso Nacional de Medicina Genómica. Mestizaje en la ciudad de México: Importancia de la mezcla genética en la identificación de factores genéticos de riesgo asociado a Diabetes tipo 2. México, 2006.
4. AGUILAR, CA. [et al.] Characteristics of patients with type 2 diabetes in México: Results from a large population-based nationwide survey. *Diabetes Care*; Vol. 26(2003), No. 7: p2021-6.
5. AGUILAR, CA. [et al.] High prevalence of metabolic syndrome in Mexico. *Medical Res*; Vol. 35(2004), No. 1: p76-81.
6. ALASTAIR, J.J. Drug Therapy: Metformin. *The New England Journal of Medicine*; Vol 334 (1996) ,No. 9: p574-79.
7. ALWAN, A, "Developing a diabetes health care policy". En: Cape Town, South Africa. 19th World Diabetes Congress. Abstracts of 19th World Diabetes Congress, 3-7 December, 2006. P. 21.
8. ASANO, T. [et al.] Glucose transporter and Na<sup>+</sup>/glucose co-transporter as molecular targets of antidiabetic drugs. *Current Medical Chemistry*; Vol 11(2004), No. 20 : p2717-24.
9. BASTERRACHEA, R. [et al.] El Receptor de Insulina como objetivo farmacogenómico. Potenciando su señalización intracelular. *Revista de Endocrinología y nutrición*; Vol. 13, No.4: p180-89.
10. BATTLE, A. [et al.] Hepatic nuclear factor4a orchestrates expression of cell adhesion proteins during the epithelial transformation of the developing liver. *Biological Science/Development Biology*; Vol. 103(2006). No. 22: p 8419-24
11. BRENDA, N., AGUIRRE, V. [Memorias Catedra de Bioquímica] Argentina, Universidad del Nordeste, 2002.
12. CABALLERO, AE.[et al.] The differential effects of metformin on markers of endothelial activation and inflammation in subjects with impaired glucose tolerance: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Clinical Endocrinology Metab*; Vol. 89(2004), No. 8:p3943-8.
13. CASTAÑEDA, F., KINNE, RK. A 96-well automated method to study inhibitors of human sodium-dependent D-Glucose transport. *Molecular Cell Biochemistry*; Vol. 1-2 (2005); 91-8.
14. CHARLMERS. J [et al.], "Five diabetes intervention study. Effects of early combination therapy using metformin with either pioglitazone, a sulphonylurea or repaglinide: trial, aims and design". En: Cape Town, South Africa. 19th World Diabetes Congress. Abstracts of 19th World Diabetes Congress, 3-7 December, 2006. P. 297.
15. CHETTRY N, SAAYAMAN S, NARAN N. "The prevalence of human glycoprotein PC-1 gene polymorphism (K121Q) and its association with type 2 diabetes and coronary disease (CAD) in South African inter-ethnic

- groups". En: Cape Town, South Africa. 19th World Diabetes Congress. Abstracts of 19th World Diabetes Congress, 3-7 December, 2006. P. 70.
16. DOMINGUEZ, A. [et al.] Mutations in MODY genes are not common causes of early-onset type 2 Diabetes in Mexican Families. JOP; Vol 10(2005), No. 3: p238-45.
  17. GARCIA, E. [et al.] Early-Onset type 2 Diabetes in Mexico. Isr Med Association Journal; Vol. 4(2002), No. 6 : p444-8.
  18. GUNTON, J. [et al.] Metformin rapidly increases Insulin Receptor activation in Human liver and signals preferentially through Insulin-receptor Substrate-2. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism; Vol. 88(2003), No. 3: p1323-32.
  19. HARVEY, R., CHAMPE, P. Farmacología; "Insulina y fármacos hipoglucemiantes orales". 2da Edición. Editorial Mc GrawHill, 2005.
  20. HATTERSLEY, AT. "Genetic beta-cell- Clinical genetic considerations". En: Cape Town, South Africa. 19th World Diabetes Congress. Abstracts of 19th World Diabetes Congress, 3-7 December, 2006. P. 20.
  21. HAYDEN, M. [et al.] Type 2 Diabetes Mellitus as Conformational Disease. JOP; Vol. 6(2005) No. 4: p287-302.
  22. HERMANN, LS. Metformin a review of its pharmacological properties and therapeutic use. American Journals of Health; Vol 5(1979), No. 3 : p233-45.
  23. ILLAN P.J. La Biodisponibilidad en el paciente diabético. Parte I Bioquímica patológica. Revista Cubana de Medicina General Integral; Vol. 13 (1997) No. 4, p. 5-10.
  24. IMSS, Investigación Genómica de la Obesidad y la Diabetes. [Folleto] México, 2004.
  25. INMEGEN, Boletín de la red Temática de Investigación Cooperativa en Informática Biomédica [Folleto] Mexico, 2004.
  26. ISHIIHARA, U. [et al.] Long term treatment with the Na<sup>+</sup>/glucose cotransporter inhibitor T-1095 causes sustained improvement in hyperglycemia and prevents neuropathy in Goto-Kakizaki rats. Life Science; Vol. 76(2005), No. 23: p2655-68.
  27. KANDEL, S. The Regulation and Activity of the Multifunctional Serine/Threonine Kinase Akt/PKB. Experimental Cell Research; Vol. 253 (1999):p210-229
  28. KANTOR I, GAAL Z. "MODY6: clinical characteristics of our patient suffering from BETA2/NeuroD1 genetic malformation":. En: Cape Town, South Africa. 19th World Diabetes Congress. Abstracts of 19th World Diabetes Congress, 3-7 December, 2006. P. 71.
  29. KAYANO, B.[et al.] Molecular Biology of mammalian glucose transporters. Diabetes Care; Vol. 13(1990), No. 3:p198-208.
  30. KRENTS, A., BAILEY, C. Oral Antidiabetic Agents Current Role in Type 2 Diabetes Mellitus. Drugs; Vol 65(2005), No. 3:p385-411.
  31. LATORRE, G. Clasificación y diagnóstico en diabetes mellitus.[CD-ROM]. Barcelona: Biblioteca Virtual em Saúde (LILACS), 1995.
  32. LEDGER D, BERRSON KERRIGAN. "Don't ignore diabetes prevention campaigning". En: Cape Town, South Africa. 19th World Diabetes Congress. Abstracts of 19th World Diabetes Congress, 3-7 December, 2006. P.53.

33. MITHIEUX, G. Intrahepatic mechanisms underlying the effect of Metformin in decreasing basal glucose production in rats fed a high-Fat diet. *Diabetes*; Vol. 51(2002): p139-43.
34. MOHLKE, L. Karen, BOEHNKE, M. The role of HNF4A variants in the risk of type 2 Diabetes. *Current Science*; Vol. 5(2005): p149-56.
35. NARGIS M, LAILA R, CHOWDHURY TA. "Family history of diabetes and development of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in Bangladeshi PCOS Women". En: Cape Town, South Africa. 19th World Diabetes Congress. Abstracts of 19th World Diabetes Congress, 3-7 December, 2006. P. 72
36. NATHAN M.D. Thiazolidinediones for Initial treatment of type 2 Diabetes?. *The new England Journal of Medicine*; Vol. 355(2006), No. 23: p2477-80.
37. NORBERG, M. Identify risk of type 2 diabetes, Epidemiologic perspective from biomarkers to lifestyle. *Epidemiology & Public Health Sciences*; 2006.
38. Norma oficial Mexicana, NOM-015-SSA2-1994, "Para la prevención, tratamiento y control de la Diabetes Mellitus en la atención Primaria".
39. OHWOVORIOLE A, EREGIE A, FASANMADE A, OGBERA A. "Family history of diabetes among persons with diabetes". En: Cape Town, South Africa. 19th World Diabetes Congress. Abstracts of 19th World Diabetes Congress, 3-December, 2006. P. 73.
40. OSEI, K., GAILLARD, T. Thiazolidinediones increase hepatic insulin extraction in African Americans with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. A pilot study of rosiglitazone. *El Sevier*; Vol. 56 (2007), No. 1: p. 24-29.
41. PADILLA, D. [et al.] Evaluación de la atención al paciente diabético en un área de Salud. *Revista Cubana Salud Pública*; Vol. 23(1997): p1-2.
42. PEREZ, C. Eugenia., GUERRERO, C. Arturo. Mecanismos moleculares por los cuales los ácidos grasos podrían influir en la captación de Glucosa. *Revista de Farmacología Medica*; Vol. 53 (2006) No. 2: p.2-4.
43. PRIETE, J. [et al.] Diabética en edad fértil, Control metabólico y complicaciones. *Revista Cubana Endocrinología*; Vol. 9(1998), No. 2 : p108-15.
44. *Revista Española de Nutrición Comunitaria. Prevención de las enfermedades cardiovasculares. Vol.6(2006) No. 4:p153-164.*
45. ROBERTSON, KJ. "Utilizing information technology in the provision of diabetes care". En: Cape Town, South Africa. 19th World Diabetes Congress. Abstracts of 19th World Diabetes Congress, 3-7 December, 2006. P. 20.
46. ROBLES, C. [et al.] Control Total de la Diabetes para el medico tratante. *Federación Mexicana de Diabetes; Pharmacia, 2002. México.*
47. RODRIGUEZ, R. [et al.] Diabetes Mellitus Tipo 2 y otros tipos de Diabetes Mellitus. *Sociedad de Endocrinología Pediátrica. Zaragoza*
48. ROSOULI, N. [et al.]. Effects of pioglitazone and metformin of b-cell functions in non-diabetic subjects at high risk for type 2 diabetes. *Journal OF American Physiological Society*; Vol. 10, No. 1152: p1-25.
49. RULL, JA [et al.] Epidemiology of type 2 diabetes in Mexico. *Medical Res*; Vol. 36(2005), No. 3: p188-96.

50. Safety of Medicines. World Health Organization (2002) No. 2: p.1-20.
51. SANDRIGO, S. [et al.] Reacciones Adversas a medicamentos utilizados en el tracto alimentarios y metabolismo: Grupo A de la clasificación ATC (OMS), Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes Argentina, 2003.
52. SCHNEIDER, S., PAZDZIERNY, G., KLEIN, H.H. Oral antidiabetische Therapie. Dtsch Med Wochenschr; Vol. 131:ps264-67.
53. SETTER, S. [et al.] Metformin Hydrochloride in the treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Review with Focus on Dual Therapy. Clinical Therapeutics; Vol. 25(2003), No. 12: p2991-3026.
54. SOLTÉSZ, G. "Global Epidemiology of type 1 and type 2 diabetes". En: Cape Town, South Africa. 19th World Diabetes Congress. Abstracts of 19th World Diabetes Congress, 3-7 December, 2006. P. 44.
55. SPILLER, A. Herry, SAWYER, S. Tamma, Toxicology of oral antidiabetic medications. American Journals of Health System Pharmacy; Vol.63(2006) No. 10:p929-38.
56. STERN, M. "Epidemiology of type 2 diabetes". En: Cape Town, South Africa. 19th World Diabetes Congress. Abstracts of 19th World Diabetes Congress, 3-7 December, 2006. P. 227.
57. STUMVOL, M. Metabolic Effects of Metformin in Non-insulin-Dependent Diabetes Mellitus. The New England Journal Medicine; Vol. 333(1995) ,No. 9: p550-54.
58. Subdirección de Medicamentos y Productos Biológicos INVIMA. Ministerio de Protección Social, Boletín de Farmacovigilancia No. 10.
59. SZURPIK, J., HEBAT, A. Importancia de la Diabetes Mellitus en la Salud Pública. Revista Nuestro Hospital; Vol. 1(1997), No. 1 :p1-2.
60. VELAZQUES M. OSCAR, "*Metformina y Síndrome Metabólico*", Secretaria de Salud. Vol.2 (2002), p-13-37.
61. WORST P, BEST P. La Metformina y la Acidosis láctica. Recordatorio de Reacción Adversa. Public Citizen. Vol 7(2001), Núm. 7 49-51.
62. ZELJKO, M. [et al.] Diabetes Mellitus and Atherosclerosis. Endocrinology and Metabolic Diseases; Vol. 4(2000) :p 1-5.