Corrección del perfil metabólico de pacientes que padecen diabetes mellitus tipo 2 asociada a la obesidad mediante un antidiabético con principio activo basado en anticuerpos al fragmento C-terminal de la subunidad β del receptor de insulina

N. V. Rogova[1], *Doctora en Medicina, profesora*

A. Yu. Ryazanova, *Candidata a Doctora en Medicina*

Universidad Estatal Médica de Volgogrado del Ministerio de Sanidad de Rusia, *Volgogrado*

Resumen. La Organización Mundial de Salud considera la obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2) una catástrofe de acción retardada. Existe una relación significativa entre la diabetes mellitus y el riesgo de desarrollo de catástrofes cardiovasculares, enfermedades oncológicas y trastornos cognitivos. La resistencia a la insulina es considerada uno de los factores clave en el desarrollo de dichas enfermedades. Por consiguiente, los medicamentos modernos para el tratamiento de DM tipo 2 no solo tienen que afrontar la cuestión de cómo normalizar los valores de metabolismo de los carbohidratos, sino también han de tener efectos pleiotrópicos actuando sobre la patogénesis. En el presente artículo se examina la acción terapéutica de anticuerpos al fragmento C-terminal de la subunidad β del receptor de insulina tecnológicamente procesados en el tratamiento de pacientes con DM tipo 2 y obesidad.
Palabras clave: diabetes mellitus, metabolismo de los carbohidratos, obesidad, anticuerpos al fragmento C-terminal de la subunidad β del receptor de insulina.

Metabolic profile correction in patients with type 2 diabetes mellitus, suffering from obesity, with antidiabetic drug with active component based on the antibodies to C-terminal fragment of the p-subunit of the insulin receptor

N. V. Rogova, A. Yu. Ryazanova

Abstract. The world health organization calls obesity and type 2 diabetes mellitus a delayed disaster. There is a significant relationship between diabetes mellitus and the risk of cardiovascular events, cancer and cognitive impairment. Insulin resistance is considered one of the key links in the development of these diseases. For this reason, modern antidiabetic drugs should not only solve the problem of normalization of carbohydrate metabolism parameters, but also have pleiotropic properties, affecting the pathogenesis. This article discusses the therapeutic effect of technologically processed antibodies to the C-terminal fragment of the p-subunit of the insulin receptor in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and obesity.
Keywords: diabetes mellitus, carbohydrate metabolism, obesity, antibodies to the C-terminal fragment of the p-subunit of the insulin receptor.

Actualmente, la obesidad sigue siendo el mayor problema sanitario a nivel mundial. Este hecho está relacionado con los cambios del modo y estilo de vida del hombre que se han producido en los últimos 100 años, sobre todo, en la alimentación y ejercicio físico. Como resultado, se acelera el progreso de sobrepeso en la población y crece el número de personas con trastornos metabólicos, incluidas las personas con DM tipo 2 [1]. Según los datos de la OMS, el problema de la obesidad se está convirtiendo en un problema más grave que el hambre para la sociedad moderna. Si esta tendencia continúa, el 60% de la población mundial sufrirá de sobrepeso u obesidad para el año 2030 [2].

Varios autores caracterizan el desarrollo de la obesidad de grado 3 como una epidemia global, poniendo especial énfasis sobre su impacto negativo sobre la salud, puesto que el aumento del índice de masa corporal (IMC) presupone un riesgo elevado de muerte [3, 4]. Se considera que el sobrepeso y la obesidad matan hoy en día a más personas que un déficit marcado de peso [2].

La obesidad es el principal factor de desarrollo de la resistencia a la insulina y, como consecuencia, lleva al desarrollo de trastornos metabólicos y DM tipo 2. Una relación muy próxima entre la obesidad y la diabetes ha motivado a autores anglosajones a usar el término “diabesity” (diabesidad) para subrayar el hecho de que la mayoría de pacientes con diabetes sufren de sobrepeso u obesidad [5, 6]. La combinación de DM tipo 2 y obesidad aumenta 7 veces el riesgo de muerte [7].

La pérdida de sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina es uno de los principales mecanismos patogénicos en el desarrollo de la DM tipo 2 [8].

La resistencia a la insulina se caracteriza por una producción elevada de glucosa en el hígado, disminución de la captación y uso de la glucosa por el tejido muscular y aumento de lipólisis en el tejido adiposo [9]. Se considera que la principal causa del desarrollo de la resistencia a la insulina son los trastornos en los mecanismos postreceptores de la transducción de señal de la insulina [10].

[1] Datos de contacto:
corfnv1709@hotmail.com

Tabla 1

Dinámica de los parámetros antropométricos durante tratamiento combinado con anti-βRI y metformina o monoterapia con anti-βRI (n = 22)

	Min	Max	M	m	Δ respecto a la visita 0	95% IC		p
	Peso, kg							
Inicio	75,5	123	90,05	11,49				
3 meses después	73,1	119,7	87,38	11,20	2,673	1,876	3,470	0,001
	IMC, kg/m²							
Inicio	30	39,41	33,82	3,08				
3 meses después	28,33	38,87	32,83	3,17	0,990	0,696	1,285	0,001

Nota. p es la prueba de Student para comparaciones pareadas.

Tabla 2

Dinámica de los parámetros antropométricos durante monoterapia con anti-βRI, tratamiento combinado con anti-βRI y metformina y monoterapia con metformina

	Grupo anti-βRI n = 10			Grupo anti-βRI + metformina n = 12			Grupo de metformina n = 9			p, Kruskal Wallis Test
	M	m	Δ respecto al inicio	M	m	Δ respecto al inicio	M	m	Δ respecto al inicio	
	Peso, kg									
Inicio	86,85	8,46		92,73	13,29		91,33	12,33		0,615
3 meses después	84,24	8,81	-2,61*	90,00	12,63	-2,72*	88,33	11,28	-3,00*	0,544
	IMC, kg/m²									
Inicio	33,18	3,36		34,44	2,71		34,18	4,05		0,501
3 meses después	32,09	3,70	-1,09*	33,45	2,66	-0,99*	33,06	3,68	-1,12*	0,390

*Nota. * p < 0,05, Wilcoxon Signed Ranks Test.*

La insulina inicia sus acciones biológicas por su unión al receptor localizado sobre la superficie de la célula, lo que produce una activación de la tirosina quinasa del receptor y transducción de la señal a la célula [11].

La región C-terminal contribuye a la estabilidad del receptor y desempeña un papel en la regulación de la función de quinasa, actuando sobre la unión de la quinasa hacia ATP y sustratos *in vitro,* velocidad máxima de la reacción y respuesta a la estimulación con insulina [12], además de ser el sitio de la unión de uno de los sustratos del receptor de insulina [13] responsable de los mecanismos de atenuación de la acción de insulina, tales como la activación de las fosfatasas específicas que desfosforilan los residuos de tirosina y la fosforilacion de los residuos específicos de serina y treonina en el receptor de insulina y sus dianas [14]. Por lo visto, estos mecanismos actúan como base de la retroalimentación negativa de la regulación de la acción de insulina en casos normales, pero son precisamente estos mecanismos los que pueden involucrarse en la patogénesis de DM tipo 2. Por consiguiente, la acción farmacológica sobre el extremo C-terminal del receptor de insulina puede provocar un aumento de la sensibilidad de tejidos dependientes de la insulina a la acción de insulina, planteándolo como una de las premisas de estudio del principio activo basado en los anticuerpos al fragmento C-terminal de receptor de insulina en pacientes con DM tipo 2 y obesidad [15].

El objetivo de la presente investigación fue estudiar las posibilidades terapéuticas de los anticuerpos al fragmento C-terminal de la subunidad β del receptor de insulina, tecnológicamente procesados, en el tratamiento de la obesidad y trastornos metabólicos en pacientes con DM tipo 2.

Materiales y métodos de investigación

La investigación se realizó en el Departamento de Farmacología Clínica y Cuidados Intensivos de la Universidad Estatal Médica de Volgogrado (Hospital Clínico Regional).

Se realizó un estudio clínico abierto aleatorizado, de grupos paralelos, para estudiar los efectos de anticuerpos afinopurificados al fragmento C-terminal de la subunidad β del receptor de insulina (anti-βRI) (como parte de la formulación del medicamento combinado Subetta, a dosis de 0,006 g; durante la fabricación del medicamento, los anticuerpos se aplican sobre isomalt como mezcla de tres diluciones hidroalcohólicas activas de la sustancia diluida 100^{12}, 100^{30}, 100^{200} veces, respectivamente).

En el estudio participó 31 paciente (promedio de edad de 62,1 ± 5,4 años, 4 hombres/27 mujeres) con DM tipo 2 (duración de la enfermedad de 4,3 ± 2,2 años). En el momento de ser incluidos en el estudio los pacientes tenían IMC de más de 30 kg/m² y presentaban los valores de hemoglobina glicosilada de 7,0-8,0%, no habían recibido medicamentos para bajar el azúcar durante por lo menos dos semanas antes de ser incluidos en el estudio o habían recibido metformina (Siofor, Berlin-Chemie/Menarini) en monoterapia sin haber cambiado la dosis de metformina durante por lo menos dos semanas antes de ser incluidos en el estudio. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado como una declaración de voluntad para ser incluidos en el estudio.

Los pacientes tratados con metformina antes de ser incluidos en el estudio fueron aleatorizados en el grupo de tratamiento combinado (12 pacientes): el medicamento con anti-βRI se añadió a su tratamiento con metformina. La dosis de metformina permaneció sin cambios durante los 3 meses del estudio.

Los pacientes que no habían recibido tratamiento para bajar el azúcar antes de ser incluidos en el estudio durante por lo menos 2 semanas, se aleatorizaron en dos grupos que recibieron anti-βRI (10 pacientes) o metformina a dosis de 500 mg 1 vez al día (9 pacientes).

Después de la finalización del estudio, todos los pacientes tratados con anti-βRI en monoterapia fueron transferidos al tratamiento con metformina. Los pacientes del grupo de tratamiento combinado después de la finalización del estudio o bien recibieron una dosis aumentada de metformina o bien recibieron otro fármaco hipoglucemiante además de metformina.

Durante el estudio se evaluaron los datos antropométricos (peso, IMC), glucemia, perfil lipídico, insulinemia en ayunas calculando el índice de

Tabla 3

Dinámica del metabolismo de los carbohidratos durante el tratamiento combinado con anti-βRI y metformina o monoterapia con anti-βRI (n = 22)

	Min	Max	M	m	Δ respecto a la visita 0	95% IC		P
	Glucemia en ayunas, mmol/l							
Inicio	6,7	7,8	7,24	0,30				
1 semana después	6,4	7,8	7,20	0,38	0,045	-0,080	0,171	0,459
2 semanas después	6,5	7,7	7,14	0,32	0,100	-0,006	0,206	0,063
1 mes después	6	7,6	6,74	0,45	0,505	0,287	0,722	0,001
2 meses después	5,3	7,1	6,35	0,42	0,886	0,667	1,105	0,001
3 meses después	5	6,5	5,82	0,41	1,418	1,161	1,675	0,001
	Glucemia postprandial, mmol/l							
Inicio	8,4	10,1	9,24	0,49				
1 semana después	8,1	10,1	9,19	0,50	0,055	-0,142	0,251	0,569
2 semanas después	7,1	9,9	8,95	0,62	0,286	0,045	0,528	0,022
1 mes después	7	9,6	8,25	0,65	0,995	0,711	1,280	0,001
2 meses después	7,1	8,5	7,94	0,44	1,305	0,996	1,613	0,001
3 meses después	6,9	8,4	7,75	0,40	1,491	1,204	1,778	0,001
	Hemoglobina glicosilada, %							
Inicio	7,1	7,8	7,37	0,26				
3 meses después	6,2	7,4	6,82	0,35	0,550	0,399	0,701	0,001

Nota. p es la prueba de Student para comparaciones pareadas..

Tabla 4

Dinámica del metabolismo de los carbohidratos durante monoterapia con anti-βRI, tratamiento combinado con anti-βRI y metformina y monoterapia con metformina

	Grupo anti-βRI n = 10			Grupo anti-βRI + metformina n = 12			Grupo de metformina n = 9			p (Kruskal Wallis Test)
	M	m	Δ respecto al inicio	M	m	Δ respecto al inicio	M	m	Δ respecto al inicio	
	Glucemia en ayunas, mmol/l									
Inicio	7,18	0,25		7,29	0,34		7,28	0,37		0,646
1 semana después	7,14	0,33	-0,04	7,24	0,43	-0,05	6,87	0,41	-0,41*	0,122
2 semanas después	7,08	0,32	-0,10	7,19	0,33	-0,10	6,23	0,39	-1,04*	0,001
1 mes después	6,71	0,41	-0,47*	6,76	0,50	-0,53*	5,94	0,50	-1,33*	0,004
2 meses después	6,17	0,39	-1,01*	6,51	0,40	-0,78*	5,74	0,47	-1,53*	0,008
3 meses después	5,67	0,39	-1,51*	5,95	0,40	-1,34*	5,71	0,43	-1,57*	0,152
	Glucemia postprandial, mmol/l									
Inicio	9,39	0,59		9,12	0,38		9,16	0,59		0,377
1 semana después	9,33	0,37	-0,06	9,07	0,57	-0,05	9,10	0,53	-0,06	0,425
2 semanas después	9,17	0,50	-0,22	8,78	0,66	-0,34	8,91	0,49	-0,24	0,284
1 mes después	8,23	0,71	-1,16	8,26	0,62	-0,86*	8,60	0,33	-0,56	0,191
2 meses después	7,65	0,44	-1,74*	8,18	0,27	-0,94*	8,47	0,25	-0,69*	0,001
3 meses después	7,55	0,34	-1,84*	7,92	0,38	-1,20*	8,12	0,26	-1,03*	0,006
	Hemoglobina glicosilada, %									
Inicio	7,38	0,31		7,36	0,23		7,41	0,24		0,847
3 meses después	6,77	0,38	-0,61*	6,86	0,33	-0,50*	6,72	0,31	-0,69*	0,756

*Nota. * p < 0,05, Wilcoxon Signed Ranks Test.*

resistencia a la insulina HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR = insulina en ayunas (µU/ml) x glucosa en ayunas (mmol/l)/22,5), se midieron en el momento de la inclusión del paciente en el estudio, después de 1 semana, 2 semanas, 1, 2 y 3 meses pasados desde el inicio de tratamiento.

Resultados del estudio

En el momento de ser incluidos en el estudio, el peso de los pacientes incluidos en el grupo de tratamiento combinado de anti-βRI y metformina o monoterapia de anti-βRI, era de 90,05 ± 11,49 kg, de media. El peso de 5 pacientes (22,7%) estaba comprendido entre 75,5-80 kg,

Tabla 5

Valores de resistencia a la insulina durante el tratamiento combinado con anti-βRI y metformina o monoterapia con anti-βRI (n = 22)

	Min	Max	M	m	Δ respecto a la visita 0	95% IC		p
	Insulinemia en ayunas, µU/ml							
Inicio	12	23,8	18,38	2,88				
1 semana después	12,5	22,1	17,64	2,59	0,74	-0,26	1,74	0,140
2 semanas después	11,6	23,1	17,51	3,37	0,87	-0,14	1,88	0,090
1 mes después	12,6	18,9	15,67	2,25	2,71	1,53	3,88	0,001
2 meses después	6,4	20,1	14,67	3,54	3,71	2,25	5,17	0,001
3 meses después	8,3	18,1	13,90	2,55	4,48	3,12	5,83	0,001
	Índice HOMA-IR							
Inicio	4,11	7,72	5,91	0,96				
1 semana después	4,17	7,37	5,64	0,89	0,27	-0,11	0,66	0,158
2 semanas después	3,82	7,26	5,55	1,09	0,36	-0,02	0,73	0,060
1 mes después	3,47	6,1	4,70	0,80	1,21	0,81	1,61	0,001
2 meses después	1,96	5,74	4,14	1,03	1,77	1,32	2,22	0,001
3 meses después	2,25	4,97	3,61	0,80	2,30	1,87	2,72	0,001

Tabla 6

Valores de resistencia a la insulina durante monoterapia con anti-βRI, tratamiento combinado con anti-βRI y metformina y monoterapia con metformina

	Grupo anti-βRI n = 10			Grupo anti-βRI + metformina n = 12			Grupo de metformina n = 9			p (Kruskal Wallis Test)
	M	m	Δ respecto al inicio	M	m	Δ respecto al inicio	M	M	Δ respecto al inicio	
	Insulinemia en ayunas, µU/ml									
Inicio	18,80	1,56		18,03	3,68		18,93	1,28		0,918
1 semana después	18,55	1,79	-0,25	16,88	2,96	-1,15	18,19	0,84	-0,74	0,320
2 semanas después	18,44	2,91	-0,36	16,73	3,65	-1,29	16,81	1,67	-2,12*	0,432
1 mes después	15,90	1,85	-2,90*	15,48	2,60	-2,55*	14,41	1,68	-4,52*	0,314
2 meses después	14,66	2,71	-4,14*	14,68	4,24	-3,35*	13,78	1,11	-5,16*	0,693
3 meses después	13,04	2,94	-5,76*	14,62	2,03	-3,41*	13,52	1,37	-5,41*	0,226
	Índice HOMA-IR									
Inicio	6,00	0,54		5,84	1,22		6,12	0,38		0,828
1 semana después	5,89	0,61	-0,11	5,44	1,06	-0,40	5,54	0,24	-0,57*	0,185
2 semanas después	5,81	0,98	-0,19	5,34	1,17	-0,50	4,66	0,60	-1,45*	0,084
1 mes después	4,74	0,62	-1,26*	4,67	0,94	-1,17*	3,79	0,42	-2,32*	0,035
2 meses después	4,01	0,71	-1,99*	4,25	1,26	-1,59*	3,51	0,34	-2,60*	0,098
3 meses después	3,29	0,85	-2,71*	3,88	0,69	-1,96*	3,42	0,36	-2,69*	0,096

*Nota. * p < 0,05, Wilcoxon Signed Ranks Test.*

7 pacientes (31,8%) pesaban 80-90 kg, 6 pacientes (27,3%), 90-100 kg y 4 pacientes (18,2%) pesaban 100-123 kg.

Después de 3 meses de tratamiento el peso de los pacientes disminuyó significativamente, situándose en torno a 87,38 ± 11,20 kg, resultado que se acompañó por una disminución estadísticamente significativa de los valores de IMC y la relación entre el perímetro de la cintura y el perímetro de la cadera (p < 0,05, prueba de Student para comparaciones pareadas, tabla 1). La disminución máxima del peso se observó en el paciente con el peso basal de 98 kg y fue de 7,1 kg después de 3 meses de tratamiento, la disminución mínima se observó en el paciente de 77 kg: bajó 0,8 kg.

Al comparar entre sí los datos antropométricos de los pacientes de tres grupos no se observaron diferencias significativas en el peso e IMC entre los grupos tanto en el momento de la inclusión en el estudio como después de los 3 meses de tratamiento (p > 0,05, Kruskal Wallis Test), además, en todos los grupos se observó una disminución significativa de peso e IMC asociada al tratamiento realizado (p < 0,05, Wilcoxon Signed Ranks Test, tabla 2).

La glucemia en ayunas del grupo combinado que recibía monoterapia con anti-βRI o tratamiento combinado fue de 7,24 ± 0,3 mmol/l al inicio. La diminución estadísticamente significativa de la glucemia en ayunas (p < 0,05, prueba de Student para comparaciones pareadas) se observó 2 meses después del inicio de tratamiento y fue de 6,35 ± 0,42 mmol/l, 3 meses después se situó en 5,82 ± 0,41 mmol/l (p < 0,05, tabla 3).

Los valores de la glucemia postprandial disminuyeron significativamente 2 semanas después del inicio de tratamiento desde 9,24 ± 0,49 mmol/l hasta 8,95 ± 0,62 mmol/l y al final del estudio se situaron en torno a 7,75 ± 0,40 mmol/l (p < 0,05, tabla 3). Los valores iniciales de la hemoglobina glicosilada fueron de 7,37 ± 0,26 mmol/l, disminuyendo significativamente hasta 6,82 ± 0,35 al final del estudio (p < 0,05, tabla 3).

Dinámica del metabolismo lipídico durante el tratamiento combinado con anti-βRI y metformina o monoterapia con anti-βRI (n = 22)

Tabla 7

	Min	Max	M	m	Δ respecto a la visita 0	95% IC		P
	Colesterol total, mmol/l							
Inicio	4,6	6,8	5,64	0,62				
3 meses después	4,2	6	4,99	0,54	0,650	0,474	0,826	0,001
	Triglicéridos, mmol/l							
Inicio	1	2,9	1,88	0,54				
3 meses después	1	2,4	1,66	0,36	0,224	-0,002	0,450	0,051
	LDL, mmol/l							
Inicio	2,72	5,3	4,04	0,71				
3 meses después	2,46	4,5	3,22	0,58	0,825	0,563	1,086	0,001
	HDL, mmol/l							
Inicio	0,6	2,2	1,22	0,32				
3 meses después	1,1	1,9	1,44	0,25	-0,220	-0,360	-0,079	0,004

Tabla 8

Dinámica del metabolismo lipídico durante monoterapia con anti-βRI, tratamiento combinado con anti-βRI y metformina y monoterapia con metformina

	Grupo anti-βRI n = 10			Grupo anti-βRI + metformina n = 12			Grupo de metformina n = 9			p (Kruskal Wallis Test)
	M	m	Δ respecto al inicio	M	m	Δ respecto al inicio	M	m	Δ respecto al inicio	
	Colesterol total									
Inicio	5,55	0,61		5,72	0,65		5,88	0,73		0,459
3 meses después	4,83	0,47	-0,72*	5,13	0,58	-0,59*	5,22	0,67	-0,66	0,492
Triglicéridos al inicio	1,95	0,37		1,83	0,67		1,97	0,47		0,809
3 meses después	1,67	0,34	-0,28*	1,65	0,40	-0,18	1,76	0,28	-0,21	0,784
LDL al inicio	4,04	0,59		4,04	0,83		3,93	0,87		0,830
3 meses después	3,05	0,48	-1,00*	3,36	0,63	-0,68*	3,16	0,78	-0,77*	0,535
HDl al inicio	1,12	0,17		1,31	0,40		1,06	0,22		0,108
3 meses después	1,45	0,27	0,34*	1,43	0,23	0,12	1,27	0,19	0,21	0,213

Al inicio del estudio no se observaron diferencias significativas en los valores de metabolismo lipídico de los pacientes incluidos en los grupos de estudio (p > 0,05, Kruskal Wallis Test). Después del tratamiento la glucemia en ayunas, glucemia postprandial y hemoglobina glicosilada disminuyeron significativamente en todos los grupos de estudio. Además, la disminución estadísticamente significativa de la glucemia en ayunas se observó 1 semana después del inicio de tratamiento con metformina y 1 mes después del inicio de monoterapia con anti-βRI o después de añadir el tratamiento con anti-βRI a metformina. Al comparar los valores de metabolismo de los lípidos después de 3 meses de tratamiento en el grupo de monoterapia con anti-βRI los valores de la glucemia postprandial fueron significativamente inferiores en comparación con el tratamiento con metformina y tratamiento combinado (p < 0,05, Kruskal Wallis Test, tabla 4).

Un efecto positivo del tratamiento con el nuevo agente antidiabético que contiene anti-βRI sobre los valores de metabolismo lipídico en los pacientes con DM tipo 2 y obesidad se asoció a una mejora de resistencia a la insulina, en particular, insulinemia en ayunas y el índice HOMA-IR, confirmando el supuesto mecanismo de acción del nuevo medicamento como fármaco insulinosensibilizador. Como es sabido, el nivel de la insulinemia en ayunas y el valor del índice HOMA-IR están correlacionados con la gravedad de la resistencia a insulina. Durante el tratamiento de pacientes con DM tipo 2 y obesidad se observó una disminución de la insulinemia en ayunas e índice HOMA-IR un mes después del inicio de tratamiento (p < 0,05, prueba de Student para comparaciones pareadas, tabla 5).

Al comparar entre sí los valores de la resistencia a la insulina de los pacientes de tres grupos no se observaron diferencias significativas entre los grupos tanto en el momento de ser incluidos en el estudio como después de 3 meses de tratamiento (p > 0,05, Kruskal Wallis Test). Además, en todos los grupos se observó una disminución significativa de la insulinemia en ayunas y el índice HOMA-IR asociados al tratamiento realizado (p < 0,05, Wilcoxon Signed Ranks Test, табл. 6).

El tratamiento con anti-βRI se asoció a una disminución estadísticamente significativa de los niveles de colesterol total debido a la disminución de lipoproteínas de baja densidad o LDL y aumento de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) a los 3 meses de tratamiento (p < 0,05, prueba de Student para comparaciones pareadas, tabla 7).

Al comparar entre sí los valores del metabolismo lipídico de los pacientes de tres grupos, no se observaron diferencias significativas tanto en el momento de la inclusión en el estudio como dentro de 3 meses de tratamiento (p > 0,05, Kruskal Wallis Test), además en todos los grupos se observó una disminución significativa de los valores de colesterol total y LDL asociada a la treparía realizada (p < 0,05, Wilcoxon Signed Ranks Test, tabla 8).

Discusión

La problemática de la búsqueda de nuevos medicamentos capaces de influir en la resistencia a la insulina sigue siendo actual hoy en día [16]. Las clases de fármacos hipoglucemiantes existentes son eficaces en la regulación de los niveles glucémicos, pero teniendo en cuenta la polimorbilidad

Certificado de autorización			
1	Número: **ЛСР-007376/10**	Fecha de registro **29/07/2010**	Período de comercialización: **indefinido**
2	Titular de la autorización de comercialización del medicamento	Nombre	**Obshchestvo c ogranichennoi otvetstvennostiyu "Nauchno-proizvodstvennaya firma "MATERIA MEDICA HOLDING" (OOO "NPF "MATERIA MEDICA HOLDING")**
		País	**Rusia**
3	Nombre comercial del medicamento	**Subetta**	
4	Denominación común internacional	---	

10	Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química	Código ATC	ATC							
		A10BX	**Otras drogas hipoglucemiantes excluidos insulinas**							
11	**Principio activo**	Denominación común internacional	Nombre comercial	Fabricante	Dirección	Fecha de caducidad	Condiciones de almacenamiento	Monografía de Farmacopea / Documento normativo	Forma parte de la lista de sustancias psicotrópicas y estupefacientes y sus precursores	
			Anticuerpos afinopurificados a la NO-sintasa endotelial	**AB Biotechnology Ltd**	**Pentlands Science Park. Bush Loan. Penicuik. Midlothian. EH26 OPZ, United Kingdom**	**5 años**	**En un lugar protegido de la luz, a una temperatura no superior a -70º**	**P N002643/01-281217**	**-**	
			Anticuerpos afinopurificados al fragmento C-terminal de la subunidad β del receptor de insulina	**AB Biotechnology Ltd**	**Pentlands Science Park. Bush Loan. Penicuik. Midlothian. EH26 OPZ, United Kingdom**	**5 años**	**En un lugar protegido de la luz, a una temperatura no superior a -70º**	**ЛСР-007374/10-220118**	**-**	

Fig. **Datos de la autorización de comercialización de Subetta (fecha de consulta: 04.07.2019)**

de la DM tipo 2 y diversidad de los cuadros clínicos que presenta la enfermedad en cada paciente individual, es necesario lograr objetivos individuales en el tratamiento [17]. Nos referimos no solo a la disminución de la hemoglobina glicosilada, sino también a la prevención del riesgo de desarrollo/empeoramiento de enfermedades concomitantes, mejora de la calidad de vida, que pueden lograrse mediante la sensibilización de los tejidos a la insulina.

En los últimos años la comunidad científica ha entrado en una ardua discusión sobre el papel de la resistencia a la insulina en el desarrollo no solo de la DM tipo 2, sino de muchas otras enfermedades [18]. La resistencia a la insulina en los pacientes con obesidad se considera un factor de riesgo en el desarrollo de cáncer [19]. Se ha confirmado que los niveles altos de glucosa y alteración de la señalización de insulina llevan al desarrollo de cardiomiopatía diabética [20].

El análisis de los datos obtenidos en el estudio realizado permite concluir que en los pacientes con DM tipo 2 y duración de la enfermedad de 4,3 ± 2,2 años y un nivel basal de 7,0-8,0%, los anti-βRI han demostrado su eficacia después de 3 meses de tratamiento en cuanto a la estabilización de los parámetros del metabolismo de los carbohidratos, disminución del peso corporal e índice de resistencia a la insulina HOMA-IR, lo que tiene un importante significado práctico en el tratamiento de DM tipo 2.

En el Registro público de medicamentos del Ministerio de Sanidad está incluido solo un medicamento que contiene anticuerpos tecnológicamente procesados al fragmento C-terminal de la subunidad β del receptor de insulina y anticuerpos a la NO-sintasa endotelial, se vende bajo el nombre comercial Subetta (fig.).

El mecanismo de acción único de este medicamento combinado permite

tener efecto directo sobre el receptor de insulina, poniendo en marcha múltiples cascadas moleculares, una de las cuales es la activación de la proteína transportadora de glucosa GLUT-4 (Glucose Transporter 4). Es ella la que efectúa el transporte de glucosa al interior de la célula mediante el proceso de difusión facilitada [21]. Se ha confirmado experimentalmente la capacidad del medicamento para aumentar la captura de glucosa en las células musculares en un 43% [22].

Desde el punto de vista de la patogénesis de DM tipo 2, se ha justificado la necesidad temprana de corrección de la resistencia a la insulina, lo que permitirá aplazar la progresión de trastornos metabólicos. Además de la resistencia a insulina, los pacientes con DM tipo 2 y obesidad a menudo presentan lipotoxicidad dando lugar a una condición inflamatoria sistémica de bajo grado, aumento de los niveles de la proteína C reactiva y deterioro de toda la actividad fisiológica de adipoquinas, incluidas las hormonas que regulan el hambre [23].

Asimismo, el nuevo fármaco hipoglucémico original que contiene anti-βRI estimula la síntesis de adiponectina, aumentando su producción por adipocitos humanos maduros [24], lo que permite influir en las causas por las que las enfermedades progresan, disminuyendo la resistencia a la insulina como un factor de riesgo.

Actuando sobre el receptor de insulina, Subetta aumenta la cantidad de sus formas activas [25]. De acuerdo con el instructivo anexo, el fármaco se utiliza en el tratamiento combinado de diabetes mellitus [26]. La acción de Subetta se ha estudiado en estudios doble ciego, controlados con placebo, en pacientes con DM tipo 1 y 2. Para utilizar el fármaco en monoterapia es necesario seguir estudiando su eficacia en el tratamiento de pacientes con DM tipo 2 en estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo.

Conclusión

Los resultados del estudio han mostrado que anti-βRI, uno de los componentes activos del medicamento combinado Subetta, además de regular el metabolismo de los carbohidratos, reduce significativamente el peso de los pacientes con DM tipo 2 y obesidad. El representante de una nueva clase de agentes antidiabéticos es de especial interés para futuros estudios, ya que favorece no solo la disminución de la glucemia, sino también realiza efectos no glucémicos: mejora los valores de metabolismo lipídico y disminuye el peso de los pacientes.

Puede que la resistencia a la insulina, corregida a tiempo, permita prevenir que las enfermedades metabólicas progresen dando lugar a una peor condición de la enfermedad debido al efecto anabólico de la insulina y una alteración del efecto incretina. ■

Referencias

1. *Zheng Y., Ley S. H., Hu F. B.* Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications // Nat Rev Endocrinol. 2018, Feb; 14 (2): 88-98. (en inglés)
2. WHO: Obesity and Overweight. Fact sheet No. 311. 2016. www.who.int/ mediacentre/factsheets/fs311/en/ (actualizado 28.06.2019). (en inglés)
3. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G., Lewington S., Sherliker P., Clarke R., Emberson J., Halsey J., Qizilbash N., Collins R., Peto R. Body- mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies // Lancet. 2009; 373: 1083-1096. (en inglés)
4. *Fried M., Yumuk V., Oppert J. M., Scopinaro N., Torres A. J., Weiner R., Yashkov Y., Fruhbeck G.* European Association for the Study of Obesity, International Federation for the Surgery of Obesity — European Chapter: Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery // Obes Facts. 2013; 6: 449-468. (en inglés)
5. International Diabetes Federation: Diabetes Atlas, 2nd ed. Brussels, International Diabetes Federation, 2003.www.diabetesatlas.org/component/attachments/?task=download&id=73 (actualizado 28.06.2019). (en inglés)
6. *Hossain P., Kawar B., El Nahas M.* Obesity and diabetes in the developing world — a growing challenge // N Engl J Med. 2007; 356: 213-215. (en inglés)
7. *Oldridge N. B., Stump T. E., Nothwehr F. K., Clark D. O.* Prevalence and outcomes of comorbid metabolic and cardiovascular conditions in middle- and older-age adults // J Clin Epidemiol. 2001; 54: 928-934. (en inglés)
8. *Boucher J., Kleinridders A., Kahn R. C.* Insulin Receptor Signaling in Normal and Insulin-Resistant // States Cold Spring Harb Perspect Biol. 2014; 6: a009191. (en inglés)
9. *Bays H., Mandarino L., DeFronzo R.A.* Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach // J Clin Endocrinol Metab. 2004, Feb; 89 (2): 463-478. (en inglés)
10. *Granberry M. C., Fonseca V. A.* Insulin resistance syndrome: options for treatment // South Med J. 1999, Jan; 92 (1): 2-15. (en inglés)
11. *Kasuga M., Karlsson F. A., Kahn C. R.* Insulin stimulates the phosphorylation of the 95,000-Dalton subunit of its own receptor // Science. 1982, Feb, 215 (4529): 185-187. (en inglés)
12. *Gual P., Baron R., Alengrin F., Mothe I., Obberghen E.* Insulin Receptor- Induced Phosphorylation of Cellular and Synthetic Substrates Is Regulated bythe Receptor P-Subunit C-Terminus // Endocrinology. 1996. Vol. 137. P. 3416-3423. (en inglés)
13. *Paz K., Voliovitch H., Hadari Y. R., Roberts C. T., LeRoith J. D., Zick Y.* Interaction between the Insulin Receptor and Its Downstream Effectors // Journal of Biological Chemistry. 1996. Vol. 271. P. 6998-7003. (en inglés)
14. *Sykiotis G. P., Papavassiliou A. G.* Serine Phosphorylation of Insulin Receptor Substrate-1: A Novel Target for the Reversal of Insulin Resistance // Molecular Endocrinology. 2001. Vol. 15 (11). P. 1864-1869. (en inglés)
15. *Paz K., Hemi R., LeRoith D., Karasik A., Elhananyi E., Kanety H., Zick Y.* A Molecular Basis for Insulin Resistance // Journal of Biological Chemistry. 1997. Vol. 272. P. 29911-29918. (en inglés)
16. *Adel S. Al-Zubairi, Eltayeb Elamin M.* Molecular Targets in the Development of Antidiabetic Drugs // International Journal of Pharmacology. 2010, 6: 784-795. (en inglés)
17. *Vaz J. A., Patnaik A.* Diabetes mellitus: Exploring the challenges in the drug development process // Perspect Clin Res. 2012; 3 (3): 109-112. (en inglés)
18. *Bornfeldt K. E., Tabas I.* Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis // Cell Metab. 2011; 14 (5): 575-585. (en inglés)
19. *Orgel E., Mittelman S. D.* The links between insulin resistance, diabetes, and cancer // Curr Diab Rep. 2013; 13 (2): 213-222. (en inglés)
20. *Jia G., DeMarco V. G., Sowers J. R.* Insulin resistance and hyperinsu- linaemia in diabetic cardiomyopathy // Nat Rev Endocrinol. 2016; 12 (3): 144-153. (en inglés)
21. *Joost H. G., Thorens B.* The extended GLUT-family of sugar/polyol transport facilitators: nomenclature, sequence characteristics, and potential function of its novel members (review) // Mol Membr Biol. 2001; 18 (4): 247-256. (en inglés)
22. *Gorbunov E. A., Nicoll J., Myslivets A. A.* et al. (2015) Subetta aumenta la sensibilidad de células somáticas a la insulina. En *Byulleten eksperimentalnoy biologii y medistsiny [Boletín de Biología y Medicina Experimental]*; 159 (4): 454-456. (en ruso)
23. *Yazici D., Sezer H.* Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity // Adv Exp Med Biol. 2017; 960: 277-304. (en inglés)
24. *Nicoll J., Gorbunov E. A., Tarasov S. A., Epstein O. I.* Subetta Treatment Increases Adiponectin Secretion by Mature Human Adipocytes In Vitro // International Journal of Endocrinology. 2013: 925874. Published online 2013, Apr 18. (en inglés)
25. *Gorbunov E. A., Nicoll J., Kachaeva E. V., Tarasov S. A., Epstein O. I.* Subetta increases phosphorylation of insulin receptor p-subunit alone and in the presence of insulin // Nutrition & Diabetes. 2015. Vol. 5 (7). P. 169. (en inglés)
26. Prospecto de Subetta. ЛСР — 007376/10 grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid= 83f9a6c1- 1115-41 a2-b329-440652c7954e&t. Actualizado 28.06.2019.