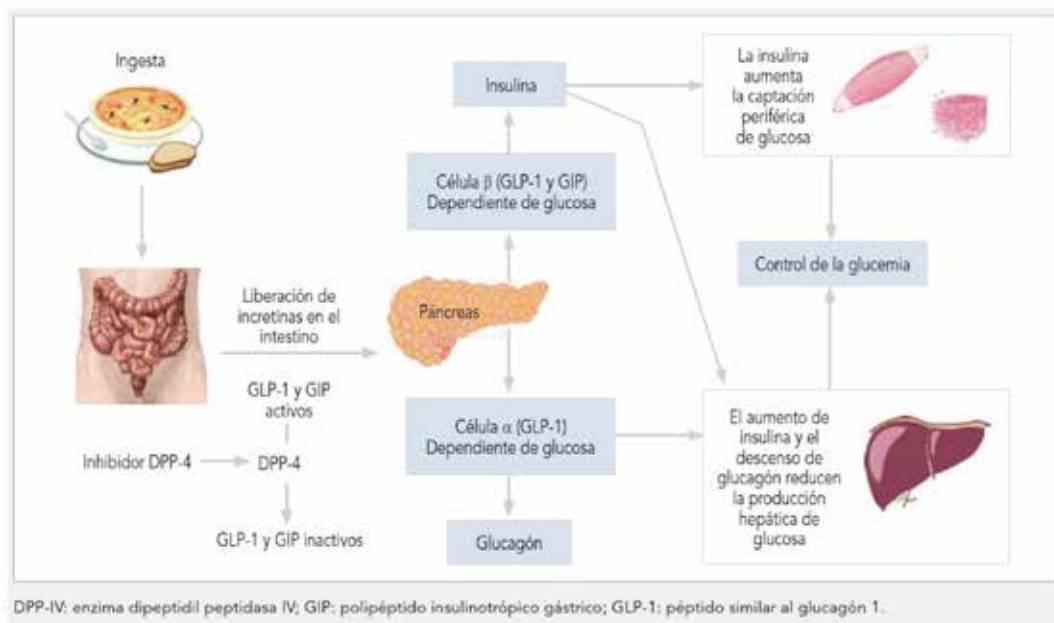


Más medicamentos para diabetes mellitus

Hinojosa Juárez Araceli Consuelo,^{1,2} Mendieta Zerón Hugo,² Vargas Hernández Joel Alberto,²

Centro Estatal de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades, Regulación Sanitaria.¹
Universidad Autónoma del Estado de México.²

La diabetes mellitus es uno de los principales problemas de salud pública debido a su creciente prevalencia y su desarrollo de patologías vasculares crónicas como causa de elevada mortalidad.^{1,2}



Fuente: www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1756/62/00620066_LR.pdf

Por muchos años se dispuso de tres grupos farmacológicos para el tratamiento de la diabetes mellitus: la insulina, la metformina y las sulfonilureas. En los últimos años, a consecuencia de los avances en el conocimiento de bioquímica, fisiología y patogenia de la diabetes mellitus, se han desarrollado nuevos fármacos con novedosos mecanismos de acción, entre ellos los compuestos con efecto incretina y los glucosúricos que actúan en los pacientes diabéticos a nivel intestinal y renal. La disponibilidad de múltiples opciones terapéuticas está produciendo importantes cambios en la terapia farmacológica de la diabetes mellitus.³

Los nuevos tratamientos terapéuticos permiten un manejo personalizado y ajustados a las características y riesgos individuales de los pacientes, privilegiando junto al control glicémico, la seguridad terapéutica.⁴

No se debe perder de vista que todas las sociedades científicas consideran que hay principios básicos, necesarios para realizar un buen control glicémico en los pacientes con diabetes mellitus, entre los que se consideran muy importantes se encuentran los cambios en el estilo de vida, en la dieta, en realizar ejercicio físico rutinario, en abstenerse de fumar; todo lo anterior asociado con fármacos hipoglucemiantes acordes con las características de cada paciente, con el objetivo primordial de asegurar al paciente una buena calidad de vida, disminuyendo el riesgo de complicaciones específicas, retinopatía, nefropatía, neuropatía y de eventos cardiovasculares como la principal causa de mortalidad.

Fármacos con efecto incretina

Las hormonas incretinas son péptidos liberados en el intestino en respuesta a la presencia de nutrientes en el lumen intestinal. El efecto incretina, como se denomina a la acción de estas hormonas, forma parte del eje enteroinsular de la homeostasis de la glucosa y se estima que es responsable del 50% al 70% de la secreción de insulina.⁵

Las principales incretinas son el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1 glucagon-like peptide 1) y el péptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP glucose-dependent insulinotropic peptide). El péptido similar al glucagón-1 es producido por las células enteroendocrinas de las células L del íleon distal y colon y el GIP es elaborado por las células K del duodeno y el yeyuno, ambas hormonas son rápidamente liberadas dependiendo de la de ingesta de glucosa, al parecer bajo control neural y estimulan la producción de insulina en las células β pancreáticas.⁶

A su vez el péptido similar al glucagón-1, disminuye la secreción de glucagón en las células α pancreáticas, retarda el vaciamiento gástrico y es probable que tenga un efecto supresor directo sobre centros del apetito. Se ha demostrado que en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la respuesta al efecto incretina está alterada como resultado de un severo defecto de la sensibilidad para el péptido similar al glucagón-1 en la célula β y de reducción en la secreción de péptido similar al glucagón-1 inducida por alimentos.



Sin embargo, a pesar de que la secreción postprandial de péptido similar al glucagón-1 está deteriorada, sus acciones se conservan.^{7,8}

Las formas biológicamente activas de péptido insulínico dependiente de glucosa y péptido similar al glucagón-1 tienen una vida media plasmática corta (<2min), al ser rápidamente inactivadas por la acción proteolítica de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). Esto limitó la propuesta inicial de la posible utilidad de las incretinas para el tratamiento de la diabetes mellitus y a su vez estimuló el desarrollo de fármacos agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 resistentes a la enzima dipeptidil peptidasa 4, con vida media más larga y de inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa 4, que prolongan la vida media de las incretinas nativas.⁹

Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1

Los agonistas receptor del péptido similar al glucagón-1, conforman un grupo de fármacos que mimetizan la acción endógena del péptido similar al glucagón-1 y reducen efectivamente la HbA1c sin riesgo de hipoglicemia al aumentar la secreción de insulina en forma dependiente de glucosa y disminuir la secreción de glucagón, con efecto

en la reducción del peso corporal al retardar el vaciamiento gástrico y dar la señal de saciedad.¹⁰

Hay cinco agonistas receptor del péptido similar al glucagón-1, aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) y seis por la European Medicines Agency (EMA) (Tabla 1). Todos los medicamentos se administran por vía subcutánea, se clasifican de acuerdo a sus características farmacocinéticas en agonistas de acción corta o prolongada, según el efecto que ejercen en ayuno o post prandiales. El primero de la lista Exenatida (EXE) fue el primer agonista receptor del péptido similar al glucagón-1, aprobado para uso clínico en el año 2005. Es un producto sintético derivado de la exendina 4, un péptido de 39 aminoácidos que se obtiene a partir de la saliva del reptil *Heloderma suspectum* o monstruo de Gila, que tiene una estructura y un efecto biológico muy similar al péptido similar al glucagón-1 humano.^{11,12,13}

Es resistente a la acción de la DPP-4, lo que le confiere un efecto insulínico 63% mayor que el GLP-1 nativo, una vida media plasmática de hasta 2,4 horas posterior a su administración subcutánea, y una duración total en plasma de hasta 10 horas.¹⁴

Tabla 1. Fármacos agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1: clasificación según características farmacocinéticas y aprobación por la FDA y la EMA.

Fármaco	Duración Acción	Efecto Glicémico Predominante	Aprobación FDA*	Aprobación EMA**
Exenatida	Corta	Prandial	2005	2006
Lixisenatida	Corta	Prandial	En trámite	2013
Liraglutida	Intermedia	Ayunas	2010	2009
Exenatida LAR	Prolongada	Ayunas	2012	2011
Albiglutida	Prolongada	Ayunas	2014	2014
Dulaglutida	Prolongada	Ayunas	2014	2014

Fuente: [REV. MED. CLIN. CONDES - 2016; 27(2) 235-256]

Lixisenatida (LIXI) es un análogo sintético derivado de la E4. Se obtiene al eliminar la prolina en posición 38 y agregar 6 lisinas en el extremo terminal de E4, resultando una estructura de 44 aminoácidos con actividad biológica extendida y potencia 4 veces mayor que GLP1 humana. A pesar de que su vida media es de 2,8 hrs, tiene una acción prolongada que permite su administración una vez al día.¹⁵

Albiglutida y Dulaglutida son nuevos agonistas de administración semanal aprobados en el año 2014 para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Este último se obtuvo al unir dos moléculas modificadas de GLP-1 a un fragmento de inmunoglobulina humana obteniéndose una proteína recombinante de alto peso molecular, característica que permite una acción prolongada y disminuir la tasa de eliminación renal.¹⁶

Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4

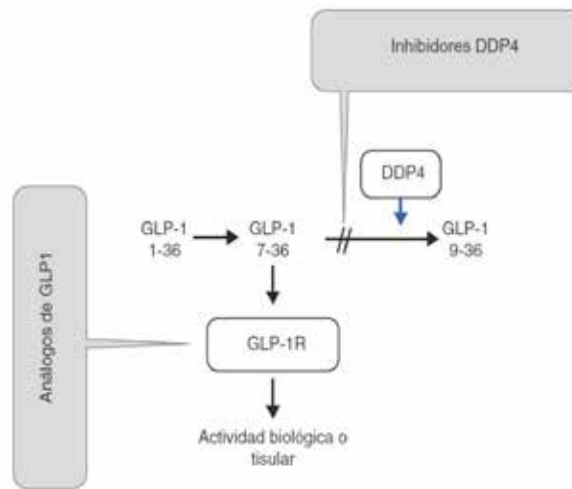
La dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4) es una glicoproteína compleja que se encuentra ampliamente expresada en la superficie celular de varios tejidos y en forma soluble y

activa en la circulación. Esta aminopeptidasa, a través de degradación catalítica, inactiva a las incretinas intestinales GLP-1 y GIP, reduciendo su concentración y limitando sus acciones fisiológicas. Sin embargo, dada su amplia distribución, no es específica solo para las incretinas.¹⁷

Existe cierta evidencia de que la actividad de la dipeptidil peptidasa 4 está aumentada en la diabetes mellitus tipo 2. Datos recientes muestran un aumento de la expresión de la enzima en tejido adiposo visceral y aumento de sus niveles circulantes en individuos obesos no diabéticos, planteando la posibilidad de que el aumento de la actividad de la dipeptidil peptidasa 4 puede jugar un papel fisiopatológico en las primeras etapas del desarrollo de la diabetes mellitus tipo dos en el paciente obeso, lo que llevó a plantear que la inhibición de su acción, podría tener un rol en la terapia de la diabetes mellitus tipo 2 **Figura 1.**



Figura 1. Metabolismo del péptido similar al glucagón tipo 1 y mecanismo de acción de los fármacos de acción incretina. Los inhibidores de dipeptidilpeptidasa 4 inhiben su acción enzimática, disminuyendo la degradación del péptido similar al glucagón-1 y por ello aumenta su acción actuando sobre su receptor, produciendo la acción del péptido similar al glucagón-1.¹⁸



Fuente: Ascaso JF. Diabetes mellitus tipo 2: nuevos tratamientos. Med Clin (Barc). 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2013.05.041>

Según su estructura química los potenciadores de incretinas se dividen en los que imitan a la molécula de la dipeptidil peptidasa 4 (peptidomiméticos) entre los que se encuentran Vildagliptina y Saxagliptina; y los que no la imitan (no peptidomiméticos) Sitagliptina, Linagliptina y Alogliptina **Tabla 2.** Todos producen inhibición competitiva y reversible en sustratos de la DPP-4 y tienen alta afinidad por la enzima, lo que resulta en una constante inhibición favoreciendo el control glicémico de ayuno y post prandial. Sin embargo, la forma de interacción con la enzima es diferente.¹⁹

Tabla 2. Estructura y características farmacodinámicas de inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.

Fármaco	Estructura Química	Selectividad a DPP-4	Bio Disponibilidad	Inhibición DPP-4 a 24 hrs Post Dosis
Sitagliptina	Derivado Triazolopiperazina No péptido mimético	Alta	87%	>80%
Vildagliptina	Cianopirrolidina Péptido mimético	Moderada	85%	<40% (~80% a 12hs)
Saxagliptina	Cianopirrolidina Péptido mimético	Moderada	67%	~70%
Linagliptina	Derivado xantínico No péptido mimético	Alta	~30%	>80%
Alogliptina	Pridiminediona No péptido mimético	Alta	70%	~75%

Adaptado de: Deacon, C.F. Lebovitz, H.E. Diabetes, Obesity and Metabolism 2016; doi: 10.1111/dom.12610.

Los no peptidomiméticos tienen una vida media larga, actúan en forma no covalente en el sitio catalítico del sustrato de la dipeptidil peptidasa 4, con acción inhibitoria sostenida por 24 horas. Por su parte, los peptidomiméticos tienen una vida media muy corta, que es prolongada por la fracción cianopirrolidina presente en estos fármacos. Esta induce a una interacción covalente con la enzima dando lugar a uniones estables que determinan una acción inhibitoria más prolongada.²⁰

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, presentan un manejo seguro en los pacientes diabéticos ya que al aumentar la secreción de insulina de una manera dependiente de la glucosa, tienen muy bajo riesgo de producir hipoglicemia. Estudios comparativos en monoterapia o en terapia combinada demuestran en forma consistente que las tasas de hipoglicemia con las diferentes gliptinas son similares a placebo, metformina y tiazolidinedionas, y significativamente menor que con sulfonilureas. Sin embargo, la incidencia de hipoglicemias puede aumentar cuando se combinan con sulfonilurea o insulina, de manera que en estos casos se recomienda reducir la dosis inicial de estos últimos.²¹



Medicamentos inhibidores del cotransportador de sodio glucosa tipo 2

La participación del riñón en la homeostasis de la glucosa fue descrita por primera vez en 1930 (101). Sin embargo, a pesar de la gran cantidad de evidencia acumulada en los años siguientes, no se le dio mayor importancia hasta que se conoció qué alteraciones en mecanismos renales de regulación de la glucosa estaban involucradas en la patogenia de la diabetes mellitus tipo 2. Así, este órgano se transforma en centro de investigación como otro objetivo terapéutico para el manejo de la hiperglicemia, dando origen a los fármacos inhibidores del transportador Na⁺glucosa tipo 2 que reducen los niveles glicémicos al aumentar la excreción renal de glucosa en forma independiente de la insulina.^{22,23}

Actualmente hay tres fármacos inhibidores del cotransportador de sodio glucosa tipo 2 aprobados por la FDA y la EMA: canaglifozina en el 2013, dapagliflozina en el 2014 y empagliflozina en el 2014. Otros, ipragliflozin, tofogliflozina y luseogliflozin están en uso en Japón y aún en desarrollo (ertugliflozin, remogliflozin y sotagliflozina).²⁴

El uso de estos compuestos se asocia con un bajo riesgo de hipoglicemia lo que se atribuye por una parte a su mecanismo de acción independiente de la insulina y a que la glucosuria se inicia por encima de los niveles glicémicos que producen síntomas hipoglicémicos. El riesgo de hipoglicemia es similar o ligeramente mayor a placebo, similar a la metformina y aumenta con uso concomitante de sulfonilurea o insulina.^{25,26}

La diabetes mellitus tipo 2, es una enfermedad progresiva que habitualmente requiere de dos o más fármacos para lograr un adecuado control, la elección de los fármacos se centra en el paciente y se consideran las comorbilidades, el riesgo de hipoglicemia, el peso, los potenciales efectos secundarios, la eficacia, el costo y las preferencias del paciente, sin recomendar ningún fármaco de los actualmente disponibles sobre otro.²⁷

Referencias bibliográficas

1. Danaei G, Finucane M, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2-7 million participants. *The Lancet* 2011; 378: 31-40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21705069>
2. IDF Diabetes Atlas Sixth edition. International Diabetes Federation 2013. Disponible en: http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_O.pdf
3. Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association *Diabetes Care* 2015; 38:1777-1803. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/132/8/691.short>
4. Bailey CJ, Blonde L, Del Prato S et al. What are the practical implications for treating diabetes in light of recent evidence? Updated recommendations from the Global Partnership for Effective Diabetes Management. *Diab Vasc Dis Res* 2009; 6: 283-287. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2814090/>
5. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132: 2131-2157. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17498508>. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17498508>
6. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, et al. Incretin effects of increasing

glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986; 63: 492-498. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3522621>

7. Nauck M, Stockmanne F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia.* 1986; 29: 46-52.
8. Kjemis LL, Holst JJ, Volund A, Madsbad S. The influence of GLP-1 on glucose stimulated insulin secretion: effects on β -cell sensitivity in Type 2 and nondiabetic subjects. *Diabetes* 2003;52:380-386.
9. Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M, Pridal L, Willms B, Holst JJ. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH2-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes.* 1995;44:1126-1131.
10. Trujillo JM, Nuffer W, Ellis SL. GLP-1 receptor agonists: a review of head to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015; 6:19- 28.
11. Uccellatore, A, Genovese S, Dicembrini LL, Mannucci E, Ceriello A. Comparison Review of Short-Acting and Long-Acting Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. *Diabetes Ther.* 2015. 6: 239-256.
12. Fineman MS, Cirincione BB, Maggs D, Diamant M. GLP-1 based therapies: differential effects on fasting and postprandial glucose *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2012; 14: 675-688.
13. Kolterman OG, Kim DD, Shen L, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm.* 2005;62:173-181.
14. Harris KB and McCarty DJ. Efficacy and tolerability of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015, 6 (1) 3- 18.
15. Quianzon CL, Shomali ME. Lixisenatide - Once-daily Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist in the Management of Type 2. *Diabetes European Endocrinology* 2012;8:12-17
16. Thompson AM, Trujillo JM. Dulaglutide: The Newest GLP-1 Receptor Agonist for the Management of Type 2 Diabetes. *Annals of Pharmacotherapy* 2015; 49:351-359.
17. Zhong J, Gong Q, Goud A, Srinivasamaharaj S and Sanjay Rajagopalan. Recent Advances in Dipeptidyl-Peptidase-4 Inhibition Therapy: Lessons from the Bench and Clinical Trials. *Journal of Diabetes Research* 2015. doi:10.1155/2015/606031.
18. Fadini GP, Albiero M, Menegazzo L, de Kreutzenberg SV, Avogaro A. et al. The increased dipeptidyl peptidase-4 activity is not counteracted by optimized glucose control in type 2 diabetes, but is lower in metformin treated patients. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 518-522.
19. Deacon, C. F. and Lebovitz, H. E. Comparative review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2016; doi: 10.1111/dom.12610.
20. Deacon, C. F. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2011; 13: 7-18.
21. Karagiannis T, Boura P, and Tsapas A. Safety of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: a perspective review. *Ther Adv Drug Saf.* 2014; 5: 138-146.
22. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med.* 2010; 27:136-142.
23. DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14:5-14.
24. Handelsman Y. Potential Place of SGLT2 Inhibitors in Treatment Paradigms for Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Pract.* 2015; 21(9):1054-1065.
25. Valentine V and Hinnen D. Clinical Implications of Canagliflozin Treatment in Patients with Type 2 Diabetes. *Clinical Diabetes* 2015; 33: 5-13.
26. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: A systematic review meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013; 159(4):262-274.
27. Mikhail N. Place of sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors for treatment of type 2 diabetes. *World J Diabetes* 2014; 5(6): 854-859.