

NUEVOS FÁRMACOS EN DIABETES MELLITUS

NEW DRUGS FOR TREATMENT OF DIABETES MELLITUS

DRA. CARMEN GLORIA AYLWIN H. (1)

(1) Unidad de Diabetes, Servicio de Medicina Hospital Dipreca. Profesora Facultad de Medicina Universidad de los Andes. Santiago, Chile.

Email: caylwin@mi.cl

RESUMEN

Por más de 60 años se dispuso solo de tres grupos farmacológicos para el tratamiento de la diabetes mellitus (DM): la insulina, la metformina y las sulfonilureas. Sin embargo, en los últimos años y como consecuencia de los avances en el conocimiento de la patogenia de la DM2 se han desarrollado nuevos fármacos con novedosos mecanismos de acción y con diferentes perfiles de seguridad, entre ellos los compuestos con efecto incretina y los glucosúricos que actúan en los trastornos a nivel intestinal y renal presentes en la DM2. La disponibilidad de múltiples opciones terapéuticas está produciendo profundos cambios en la terapia farmacológica de la DM2. Se logran enfoques terapéuticos más fisiopatológicos pero sobre todo permiten un manejo más personalizado y ajustado a las características y riesgos individuales de los pacientes, privilegiando junto al control glicémico, la seguridad terapéutica. En esta revisión se analizarán los nuevos fármacos con efecto incretina, los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (AR-GLP1) e inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (IDPP-4), y los inhibidores de los cotransportadores sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT2) que aumentan la excreción renal de glucosa.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2, fármacos antidiabéticos, incretinas, agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (AR-GLP1), inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (IDPP-4), glucosúricos, inhibidores de los cotransportadores de la bomba de sodio - glucosa Tipo 2 (ISGLT2).

SUMMARY

For over 60 years only three drug classes, insulin, metformin and sulfonylureas, were available for the treatment of Diabetes Mellitus (DM). In recent years, as a result of advances in the understanding of the pathogenesis of type 2 diabetes, new drugs with novel mechanisms of action and different safety profiles have been developed, including compounds with incretin effect and glucosuric drugs acting in disorders at intestinal and renal level present in DM2. The availability of multiple treatment options is leading to profound changes in drug therapy of type 2 diabetes. More pathogenic therapeutic approaches are accomplished, allowing a more personalized and tailored management to the individual characteristics and risks of patients, achieving, in addition to glycemic control, therapeutic safety. In this review, the new class of antihyperglycaemic agents with incretin effect, glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (IDPP-4), and novel sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (ISGLT2) that increase renal glucose excretion will be analyzed.

Key words: Type 2 diabetes mellitus, antidiabetic drugs, incretins, glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP1-RAS), dipeptidyl peptidase-4-inhibitors (IDPP-4), glucosuric agents, SGLT-2 inhibitors (ISGLT2).

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus (DM) ha llegado a ser uno de los principales problemas de salud debido a su creciente prevalencia, su contribución al desarrollo de patologías vasculares crónicas y a su elevada mortalidad (1, 2).

El tratamiento de la DM tiene como objetivos asegurar al paciente una buena calidad de vida, disminuir el riesgo de complicaciones específicas (retinopatía, nefropatía, neuropatía) y de eventos cardiovasculares (CV) que son su principal causa de mortalidad. Hay consenso que, para lograrlo, se requiere un enfrentamiento terapéutico multifactorial con control de la hiperglicemia, y de otros factores de riesgo CV, habitualmente presentes en las personas con DM (3). Sin embargo, la piedra angular del manejo de la DM es el control glicémico (4). Es la herramienta terapéutica más eficaz para reducir el riesgo de desarrollo y/o progresión de la enfermedad microvascular (5), y, si bien el impacto en las complicaciones macrovasculares sigue siendo un tema de debate, un metaanálisis de varios ensayos clínicos prospectivos y controlados muestra que el mejor control metabólico *per sé* se asocia con la reducción de la incidencia de eventos CV (6).

Hasta el año 1920, en que se descubrió la insulina, no se disponía de fármacos para el manejo de la hiperglicemia (7). En los años 50 se incorporaron las sulfonilureas (SU) y la metformina (MF), y por casi 50 años estas 3 clases de drogas fueron las únicas disponibles para el tratamiento de la DM. En 1995 se agregan los inhibidores de las alfa glucosidasas, que enlentecen la absorción de glucosa a nivel intestinal. Poco después las tiazolidinedionas (TZD) con su efecto insulinosensibilizador y las meglitinidas con su acción secretora prandial (8). Hasta entonces para el tratamiento de la DM2 se contaba con fármacos que actuaban estimulando la secreción de insulina o mejorando su sensibilidad en los tejidos, corrigiendo así lo que se consideraba eran los dos principales mecanismos patogénicos de esta enfermedad: disfunción de la célula β y resistencia a la insulina (RI) en tejido hepático, adiposo y muscular (7, 8).

En la década del 2000, De Fronzo describe al "octeto ominoso" (9), para referirse a los múltiples y complejos mecanismos patogénicos de la DM2. A la RI y falla de secreción β insular se agregan otras alteraciones y órganos involucrados en su patogenia como la disminución del efecto de las incretinas intestinales, el aumento de la producción de glucagón por las células α , la disfunción de neurotransmisores a nivel cerebral y el aumento de la reabsorción de glucosa renal (9). Este mayor conocimiento de la fisiopatología de la DM2 da origen al desarrollo de

nuevos fármacos con novedosos mecanismos de acción. Primero aparecen preparados con efecto incretina que se dividen en agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (AR-GLP1) introducidos para el uso clínico en el año 2005 y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (IDPP4), disponibles desde el 2006. Recientemente se agregan los inhibidores de los cotransportadores de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), que focalizan su acción hipoglicémica a nivel renal. También se cuenta con fármacos agonistas de dopamina, con mecanismos de acción central aún no bien definidos (10) y análogos de amilina, que disminuyen la secreción de glucagón post prandial (pp) y modulan el vaciamiento gástrico (VG). Estos últimos son raramente usados en la práctica clínica y tienen modesto efecto en la hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) (10). La creciente disponibilidad de antidiabéticos para el manejo de la DM2 permite en la actualidad variadas opciones para lograr los objetivos glicémicos y elegir la terapia que mejor se ajuste a las características individuales de cada paciente. En esta revisión se analizarán los dos grupos de fármacos con efecto incretina, los agonistas del receptor de GLP-1 e inhibidores de DPP4 y el nuevo grupo de glucosúricos, los inhibidores de SGLT2, con foco en sus mecanismos de acción, efectividad y seguridad terapéutica.

I. FÁRMACOS CON EFECTO INCRETINA EL EFECTO INCRETINA

Las hormonas incretinas son péptidos liberados en el intestino en respuesta a la presencia de nutrientes en el lumen intestinal (11). 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 (12). Fue descrito al observar que la administración de glucosa oral se asocia con un aumento mucho mayor en los niveles plasmáticos de insulina en comparación con la respuesta secretora pancreática que se obtiene con cantidades equivalentes de glucosa administrada por vía endovenosa (13).

Las principales incretinas son el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1 *glucagon-like peptide 1*) y el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP *glucose-dependent insulintropic peptide*) (11). El GLP-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 después de la ingesta, al parecer bajo control neural, y estimulan la producción de insulina en las células β pancreáticas de una manera dependiente de la glucosa. Además, GLP-1 disminuye la secreción de

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3830019>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3830019>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)