

Terapias para diabetes tipo 2 basadas en incretinas (Parte 2)



Jorge de Jesús, MD, FACE

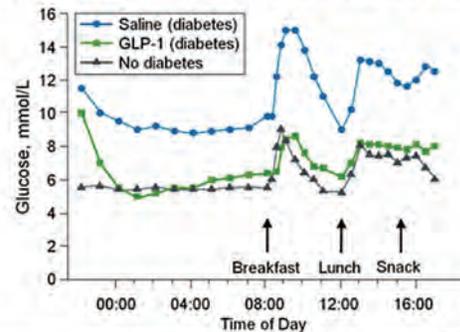
Endocrinólogo
Ex-Presidente de la Sociedad Puertorriqueña de Endocrinología y Diabetología

Sabemos que el efecto de las hormonas intestinales llamadas incretinas se encuentra disminuido en los pacientes con diabetes tipo 2.

El GLP-1 (glucagon-like peptide) y el GIP (glucose-dependent-insulinotropic-peptide) tienen el efecto de activar la producción de insulina y suprimir la producción de glucagón cuando en el individuo suben los niveles de glucosa después de la ingesta de alimentos. Estas hormonas tienen una acción de muy corta duración ya que son degradadas por una enzima conocida como DPP4.

Cuando se hace una infusión continua de GLP-1 en un paciente diabético tipo 2, su glucemia mejora:

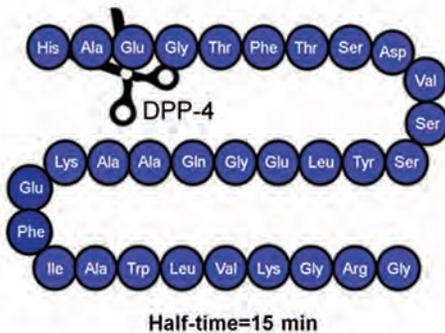
GLP-1 Infusion Normalizes Blood Glucose in Patients With Diabetes



With kind permission from Springer Science+Business Media: Rachman J, et al. Near-normalisation of diurnal glucose concentrations by continuous administration of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in subjects with NIDDM. *Diabetologia*. 1997;40:205-211.

La infusión de GLP-1 también suprime la producción de glucagón que contribuye a la hiperglucemia postprandial en diabetes tipo 2:

GLP-1 Is Rapidly Inactivated by the Ubiquitous Enzyme DPP-4

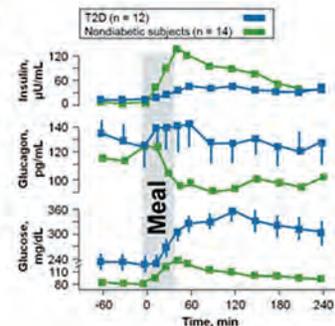


Visbell T, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:220-224.[20]

Insulin Deficiency and Glucagon Hypersecretion in T2D

Defects in T2D

- Deficient insulin release
- Glucagon not suppressed (postprandially)
- Hyperglycemia



Müller WA, et al.[2]

Si se inhibe la acción del DPP4, las incretinas que se producen permanecen activas en niveles fisiológicos por más tiempo, mejorando los niveles de glucosa. Estos fármacos conocidos como inhibidores de DPP4 ya existen en el mercado y están a nuestra disposición desde hace algunos años.

Hay otros fármacos que se administran de forma parenteral. Entre estos, existen varias preparaciones que se administran 1 vez al día, 2 veces al día o 1 vez a la semana.

Differentiation of GLP-1-RAs

Criteria	Characteristic
Source ^a	Human-based OR exendin-4-based
Dose frequency ^a	Twice-daily OR once-daily OR once-weekly
Pharmacokinetics ^a	Short-acting OR long-acting
Receptor agonism ^b	Transitory OR continuous
Main glycemic target ^{a,b}	Prandial OR fasting

a. Meier JJ. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8:728-742^[1]; b. Fineman et al. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:675-688.^[2]

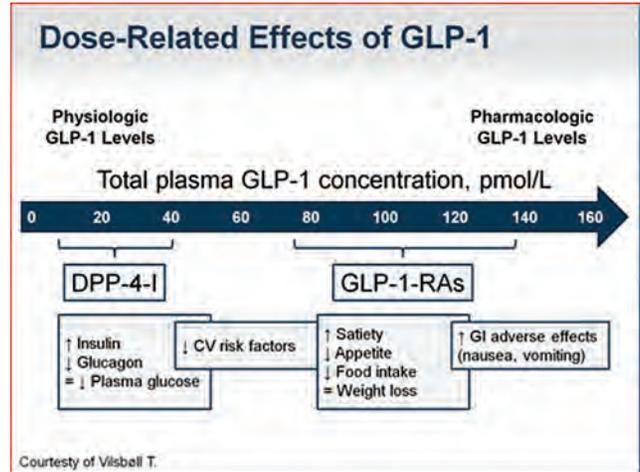
GLP RECEPTOR AGONISTS

SHORT ACTING	LONG ACTING (ONE A WEEK)
• EXENATIDE (TWICE A DAY)	• EXENATIDE QW (BYDUREON)
• LIRAGLUTIDE (ONCE DAILY)	• ALBIGLUTIDE (TANZUMI)
• LIXENATIDE (ONCE DAILY)	• DIAGLUTIDE (TRULICITY)

*not yet approved by FDA

Cuando utilizamos un agonista del GLP-1, vamos a tener concentraciones más altas del agente que cuando utilizamos un inhibidor de DPP4. Los agonistas de GLP-1 escapan a la degradación y el efecto alcanzado

es más impactante, alcanzándose niveles supra fisiológicos del agente:



Utilizar estos agentes tiene grandes ventajas, pero también debemos tener presentes las desventajas:

- ### Physiologic Effects of GLP-1 Receptor Agonists
- Increased GLP-1 activity
 - Decreased glucagon production^a
 - Increased insulin synthesis and secretion^a
 - Glycemic control
 - Decreased HbA_{1c}^{b,c}
 - Decreased FPG^{a,c}
 - Decreased PPG^a
 - Weight effects
 - Decreased gastric emptying^a
 - Decreased caloric intake^a
 - Weight loss^{a,c}
- a. DeFronzo RA, et al. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:2943-2952^[1]; b. Pratley R, et al. *Lancet*. 2010;375:1447-1456^[2]; c. Russell-Jones D, et al. *Diabetes Care*. 2012;35:252-258.^[3]

- ### Potential Clinical Disadvantages of GLP-1 Receptor Agonists
- Compliance
 - Injectable
 - Gastrointestinal adverse effects
 - Training requirements
 - High cost
- Inzucchi SE, et al. *Diabetes Care*. 2012;35:1364-1379.^[4]

Cuando se utilizan estos agentes tenemos que estar familiarizados con las contraindicaciones: historial de carcinoma medular tiroideo, historial familiar de endocrinopatía adenomatosa múltiple y antecedentes de pancreatitis.

La Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos posiciona estos agentes como favoritos después de metformina (ver algoritmo de AACE):

Comentario

Antes de utilizar cualquiera de estos agentes, debemos

educar a los pacientes sobre aspectos relacionados con la dieta, el ejercicio, las metas del tratamiento, el método de administración, los posibles efectos secundarios y, sobre todo, no debemos crear expectativas inalcanzables. Todo tiene un límite. Debemos tener siempre presente la máxima médica primordial de primum non nocere.

En un próximo artículo veremos las nuevas insulinas disponibles actualmente, así como la combinación de insulinas con agonistas de GLP-1, que pronto estarán disponibles. 

