

ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN LA DIABETES TIPO 2

Introducción

El manejo de la hiperglucemia en la diabetes se ha vuelto más complejo y es necesario un enfoque individualizado, basado en la comorbilidad y en otros condicionantes clínicos, que fomente una participación más activa en la toma de decisiones de los pacientes, sin perder de vista los factores clásicos como los años de evolución de la enfermedad, la fisiopatología o el mecanismo de acción de los fármacos.

Este cambio en el enfoque farmacológico y en el manejo del paciente con diabetes mellitus tipo 2 ha sido posible en gran parte por un mayor conocimiento de la fisiología de la diabetes mellitus tipo 2. Tradicionalmente se consideraba que la etiología de la diabetes mellitus tipo 2 se fundamentaba en tres pilares, a saber: fracaso de célula β y aumento de la resistencia a la acción de la insulina a nivel hepático y muscular. Estos tres pilares es lo que se conoce como “Triunvirato”

Desarrollo

En la base del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 se encuentra la modificación de los hábitos higiénico-dietéticos del paciente. Ya en 1980, la Organización Mundial de la Salud consideraba a la educación diabetológica como un pilar fundamental en el manejo de estos pacientes e insistía en las modificaciones sobre los hábitos dietéticos y de actividad física.

En el plano farmacológico, el tratamiento de la diabetes mellitus se fundamentó durante décadas en el empleo de secretagogos como sulfonilureas y, más tarde, las glinidas junto con metformina y tiazolidindionas como la pioglitazona.

Actualmente en el grupo de las biguanidas únicamente disponemos de la metformina. Este fármaco es el más ampliamente utilizado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 al ser considerado como el de primera elección por todas las sociedades científicas. La metformina actúa fundamentalmente disminuyendo la producción hepática de glucosa y disminuyendo la producción periférica de ácidos

grasos. En un subgrupo de pacientes con sobrepeso del estudio UKPDS demostró disminución del riesgo cardiovascular.

El tratamiento con inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV) supuso un gran avance en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 al tratarse del primer grupo de fármacos con acción incretínica.

En primer lugar, cabe definir que el efecto incretina se refiere al efecto que produce la ingesta oral de glucosa sobre la secreción de insulina, estimulándola en mayor medida que la administración de la glucosa equivalente por vía intravenosa. Este efecto es debido a la acción de hormonas o péptidos como el péptido similar al glucagón (GLP-1) y el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP). De forma fisiológica estos péptidos son degradados rápidamente por la DPP-IV por lo que el uso de inhibidores de esta enzima aumenta las concentraciones de dichos péptidos.

Los inhibidores de la DPP-IV producen una elevación de la secreción de insulina dependiente de la glucosa y una disminución de la secreción de glucagón que reduce la producción hepática de glucosa. Actualmente disponemos de cinco principios activos comercializados pertenecientes a este grupo: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina y alogliptina. En desarrollo se encuentra un inhibidor de DPP-IV de acción semanal, omarigliptina.

Además de los inhibidores de la DPP-IV, comentados anteriormente, existe otra familia de fármacos antidiabéticos con acción incretínica. Son los conocidos como agonistas del receptor de GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1). De forma fisiológica, este péptido se sintetiza en las células L del intestino delgado distal. El GLP-1 tiene como función principal estimular la secreción de insulina tras la ingesta, es decir, de forma dependiente a la glucosa. Además, el GLP-1 produce una inhibición en la secreción de glucagón por parte de las células α pancreáticas. Se ha atribuido al GLP-1 cierto papel trófico sobre la célula β , aunque este punto es motivo de estudio más profundo en la actualidad. Los agonistas de GLP-1 presentan efectos a otros niveles, como a nivel gástrico enlenteciendo el vaciado del mismo y a nivel cerebral actuando sobre la modulación del apetito. Estos mecanismos son los responsables de las principales ventajas de este grupo farmacológico en cuanto al bajo riesgo de hipoglucemia que presentan y al favorecer la pérdida de peso del paciente. Otro efecto de este grupo de fármacos que se ha descrito es un leve aumento en la frecuencia cardiaca, con escasa relevancia a nivel clínico.

En un metanálisis publicado recientemente que incluyó más de 3000 pacientes de los estudios del programa GETGOAL se observaba que, tras 76 semanas de tratamiento, lixisenatida un descenso significativo de hemoglobina glicosilada

comparado con placebo (diferencia media -0.41%, IC 95% -0.51, -0.32, $p < 0.00001$). Lixisenatida también producía, comparado con placebo, un mayor descenso en la glucosa plasmática en ayunas (diferencia media -8.82mg/dl, IC 95% -12.78, -4.86, $p < 0.00001$) y de la glucemia tras un test de comida estándar (diferencia media -59.2mg/dl, IC 95% -75.0, -43.5, $p < 0.0001$). Este mejor control se lograba con pérdida de peso del paciente, aunque no significativa (diferencia media -0.40kg, IC 95% -0.8, -0.01, $p = 0.05$). El riesgo de hipoglucemia fue ligeramente mayor al asociar lixisenatida (diferencia de riesgo media +0.02, IC 95% 0.0, 0.04, $p = 0.04$). Los efectos adversos más frecuentes fueron las náuseas y los vómitos, presentes en menos del 4% y 1% en los pacientes con lixisenatida a las 16 y 8 semanas de tratamiento respectivamente.