

Apuntes sobre la terapia basada en la incretina para la diabetes tipo 2

Susan J. Appel, PhD, ACNP-BC, CCRN, FNP-BC, FAHA

DOS NUEVOS GRUPOS de miméticos de la incretina se encuentran ya disponibles para el abordaje de la diabetes mellitus tipo 2: los inhibidores del dipeptidilo peptidasa-4 (DPP-4) y los antagonistas de los receptores peptídicos-1 para el glucagón (GLP-1)¹. Se denominan miméticos de la incretina porque imitan el efecto de las hormonas incretínicas. Este artículo describe sus principales mecanismos de acción y explica cómo debe tomarlos su paciente, empezando por considerar sus ventajas frente a los tratamientos actuales. La información sobre estos fármacos es aplicable sólo a pacientes adultos, no en niños. Revise los aspectos de seguridad farmacológica durante el embarazo o la lactancia, consultando a un farmacéutico o leyendo los prospectos adjuntos a cada producto. Si desea más información sobre las precauciones a considerar, las interacciones o las reacciones adversas de estos medicamentos, consulte a un farmacéutico, revise los prospectos, el vademecum o las guías actualizadas.

Ventajas de peso

A diferencia de otros fármacos antidiabéticos, estos medicamentos no producen aumento de peso. Los inhibidores DPP-4 y los antagonistas de los receptores GLP-1 son considerados neutrales a efectos ponderales porque no producen ni aumento ni disminución del peso. De todos modos, los miméticos de la incretina con frecuencia causan pérdida de peso. Se cree que la pérdida de peso se asocia con el enlentecimiento del vaciado gástrico, que produce una sensación de saciedad temprana.

Asimismo, estos agentes disminuyen los valores de glucosa sérica con un mínimo riesgo de hipoglucemia: no actúan si la concentración de glucosa en sangre no se sitúa por encima de 70 mg/dl. Éstos son sus principales beneficios, ya que el aumento del peso y la hipoglucemia han sido considerados durante mucho tiempo las principales reacciones adversas limitantes en diferentes regímenes de tratamiento de los enfermos con diabetes tipo II.

Comprender el efecto de la incretina

Las hormonas incretínicas son polipéptidos secretados por el tracto gastrointestinal (intestino delgado) como respuesta a la ingesta de alimentos. Estas hormonas que simulan la secreción de insulina e inhiben la secreción de glucagón son los polipéptidos insulínotropicos dependientes de la glucosa (GIP) y el GLP-1. (Véase el cuadro anexo *Los islotes de Langerhans al descubierto*.)

El efecto incretínico describe el aumento de la secreción de insulina por parte de las hormonas incretínicas (GIP y GLP-1) como respuesta al consumo de alimentos.

Las hormonas incretínicas actúan en el páncreas endocrino para estimular la secreción postprandial de insulina por parte de las células beta e inhibir la secreción de glucagón de las células alfa, contribuyendo así al control de la concentración de glucosa sérica después de las comidas. La ingesta de alimentos también estimula la producción de enzimas en el tracto gastrointestinal, como el DPP-4, que degrada las hormonas incretínicas endógenas GIP y GLP-1. Ambas tienen una vida media extremadamente corta y pierden su eficacia debido al DPP-4 circulante².

En la diabetes tipo 2, el efecto incretínico es menos efectivo por la progresiva disminución de la función de los islotes pancreáticos, que altera el equilibrio glucagón-insulina^{2,3}. Como consecuencia de ello, la hormona incretínica se embota y las concentraciones postprandiales de glucosa sérica aumentan.

Una ojeada a los inhibidores DPP-4

El efecto de la incretina puede verse potenciado por diferentes fármacos que actúan inhibiendo el DPP-4. Actualmente, los únicos inhibidores del DPP-4 aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) y disponibles en Estados Unidos son la sitagliptina y la saxagliptina.

La sitagliptina y la saxagliptina son medicamentos orales que incrementan y prolongan la acción del GLP-1 y del GIP en el intestino, enlenteciendo su inactivación⁴⁻⁸. Como adyuvante a la dieta y el ejercicio, la sitagliptina o la saxagliptina pueden administrarse como monoterapia o como tratamiento

combinado con otros agentes orales, incluidas las tiazolidinedionas, la metformina o las sulfonilureas⁹. De todos modos, a bajas dosis deberían considerarse en la prevención de la hipoglucemia. La combinación de sitagliptina y metformina también está disponible.

Aunque no afectan la función hepática, debería evaluarse previamente la función renal y monitorizarse durante el tratamiento con inhibidores DPP-4. La FDA recomienda que los pacientes con creatinina inferior a 50 ml/min reciban bajas dosis¹⁰.

Antagonistas de los receptores GLP-1

La exenatida y la liraglutida son los únicos antagonistas de los receptores GLP-1 aprobados en Estados Unidos. El primero en aprobarse, la exenatida, es un derivado de la saliva del monstruo de Gila, un lagarto venenoso nativo del suroeste americano⁴.

La exenatida se administra por vía subcutánea dos veces al día, una hora antes de las dos comidas principales (con una diferencia horaria intermedia de unas 6 h)³⁻¹¹. Estudios recientes han aportado resultados positivos asociados con la terapia con exenatida administrada una vez por semana⁸. Al administrar este medicamento a los pacientes con diabetes tipo 2 una vez a la semana, su eficacia se demuestra comparable a la forma de administración 2 veces/día¹².

La liraglutida fue aprobada a principios de 2010. Las dosis iniciales se administran por vía subcutánea una vez al día durante una semana, y posteriormente las dosis se incrementan

hasta conseguir el control de la glucemia.

La exenatida produce una pérdida ponderal de 1,8 a 2,3 kg, similar a la que promueve la liraglutida^{2,13}. Los antagonistas de los receptores GLP-1 contribuyen a mejorar la sensibilidad a la insulina y, en consecuencia, retrasan la necesidad de tratamiento insulínico².

Debido a su efecto en el retraso del vaciamiento gástrico, los antagonistas de los receptores GLP-1 pueden disminuir la absorción de los medicamentos administrados por vía oral^{11,14}. Considere cuidadosamente los demás fármacos que esté tomando el paciente, especialmente los que requieren una absorción gastrointestinal rápida y los que tienen un margen terapéutico estrecho, como la digoxina¹¹. La medicación oral debe administrarse una hora antes de la inyección del antagonista de los receptores GLP-1, lo que contribuirá a su absorción y a reducir las náuseas que podría producir esta medicación.

Los antagonistas de los receptores GLP-1 pueden emplearse en combinación con tiazolidinedionas, metformina o sulfonilureas, pero su administración conjunta con el tratamiento insulínico no es recomendable.

Se han comunicado algunos casos de pancreatitis necrotizante o hemorrágica (mortal o no) asociados a la administración de antagonistas de los receptores GLP-1¹¹⁻¹⁴. Los profesionales clínicos e investigadores suponen que estos fármacos pueden sobreestimar el páncreas. Igualmente, los pacientes con diabetes tipo 2 pueden tener un mayor riesgo de padecer pancreatitis. Parece

existir un acuerdo general en recomendar que los antagonistas de los receptores GLP-1 deben evitarse en pacientes con antecedentes de pancreatitis y deberían suspenderse de inmediato si el paciente presenta síntomas de pancreatitis, como dolor abdominal intenso y persistente que puede irradiar a la espalda^{11,14}.

La liraglutida está contraindicada en enfermos con antecedentes personales o familiares de carcinoma de tiroides o síndrome multineoplásico endocrino tipo 2.

Ambos tipos de miméticos de la incretina, inhibidores DPP-4 y antagonistas de los receptores GLP-1, ofrecen alternativas al abordaje terapéutico de los pacientes con diabetes tipo 2. Estos medicamentos pueden retrasar la necesidad de iniciar el tratamiento insulínico y preservar la función de las células beta. **N**

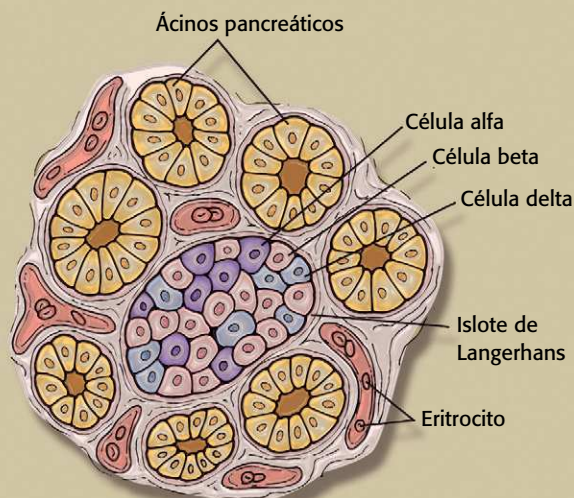
BIBLIOGRAFÍA

- Green BD, Flatt PR, Bailey CJ. Dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) inhibitors: A newly emerging drug class for the treatment of type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2006;3(3):159-165.
- Stonehouse A, Okerson T, Kendall D, Maggs D. Emerging incretin based therapies for type 2 diabetes: incretin mimetics and DPP-4 inhibitors. *Curr Diabetes Rev*. 2008;4(2):101-109.
- Deacon CF. Incretin-based treatment of type 2 diabetes: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(suppl 1):23-31.
- Ahrén B. GLP-1-based therapy of type 2 diabetes: GLP-1 mimetics and DPP-IV inhibitors. *Curr Diab Rep*. 2007;7(5):340-347.
- McKennon SA, Campbell RK. The physiology of incretin hormones and the basis for DPP-4 inhibitors. *Diabetes Educ*. 2007;33(1):55-56, 60-62, 65-66.
- Scheen AJ, Van Gaal LF [Sitagliptine (Januvia): incretin enhancer potentiating insulin secretion for the treatment of type 2 diabetes]. *Rev Med Liege*. 2008;63(2):105-109.
- Sitagliptin (Januvia) tablets prescribing information. Merck & Co; 2010.
- Saxagliptin (Onglyza) tablets prescribing information. Bristol-Myers Squibb; 2009.
- Raz I, Chen Y, Wu M, et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(2):537-550.
- Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC, et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(7):545-555.
- Exenatide (Byetta) injection prescribing information. Amylin Pharmaceuticals. 2010. <http://www.Byetta.com>.
- Lilly. Exenatide once weekly provided superior glucose control compared to BYETTA(R) in DURATION-5 study. <http://newsroom.lilly.com/releasedetail.cfm?releaseid=430179>.
- Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*. 2009;374(9683):39-47.
- Liraglutide (rDNA origin) injection (Victoza) prescribing information. Novo Nordisk; 2010.
- Green BD, Flatt PR. Incretin hormone mimetics and analogues in diabetes therapeutics. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21(4):497-516.

Susan J. Appel es profesora asociada y enfermera de cuidados agudos y familiares en la Escuela de Enfermería de la University of Alabama, en Birmingham.

Los islotes de Langerhans al descubierto

La estimulación de las células beta pancreáticas produce insulina. La liberación de insulina reduce la hiperglucemia al eliminar el exceso de glucosa de la circulación, trasladándola al hígado, los músculos y otros tejidos, donde será almacenada o empleada como energía.



Fuente: Porth CJ. *Essentials of Pathophysiology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2011