

Nuevos agentes inyectables para el tratamiento de diabetes tipo 2 (Continuación)



Jorge De Jesús, MD, FACE

Endocrinólogo Clínico

En este artículo pondremos énfasis en la utilización de los agonistas del receptor de GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1 o *glucagon-like peptide 1*) y en su uso clínico en combinación con una insulina basal.

Currently Available Injectable Medications for T2D

GLP-1 Receptor Agonist	Basal Insulin
Exenatide	NPH
Liraglutide	Glargine
Exenatide extended-release	Detemir
Albiglutide	U500 concentrated regular insulin
Dulaglutide	U300 concentrated glargine
Lixisenatide*	U100, U200 degludec
Semaglutide*	

*The FDA has not yet approved this agent for use.

Aspectos patofisiológicos y efecto incretina

Tal como ya hemos mencionado en otras ocasiones, la diabetes tipo 2 es una enfermedad multifactorial y progresiva. Entre los factores o defectos vinculados destaca el efecto incretina. Las incretinas son hormonas intestinales que estimulan el páncreas a producir insulina y a suprimir el glucagón, entre otros. Por otro lado, está la DPP4 (dipeptidil peptidasa 4), que es una enzima que desactiva a las incretinas.

Nuevos fármacos y sus principios

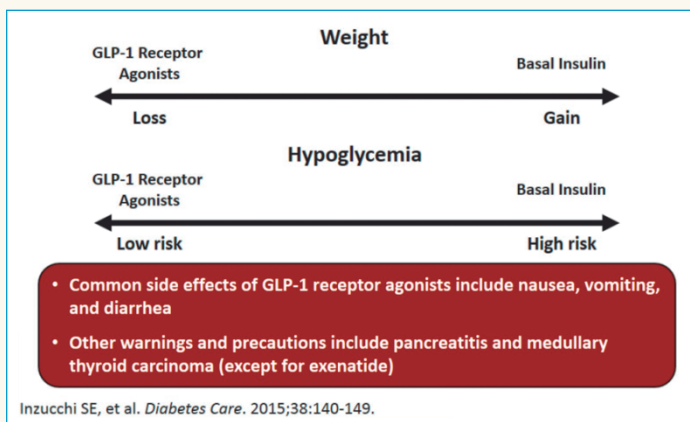
Los inhibidores de DPP4 logran que las incretinas se mantengan activas a nivel fisiológico. Son medicamentos orales de buena tolerancia, neutrales respecto

al peso y que tienen una eficacia moderada en el control glucémico.

Existen otros agentes que son inyectables, como los agonistas del receptor GLP-1 (*glucagon-like peptide receptor agonist*) que logran unos niveles suprafsiológicos de los efectos de la incretina, que no son degradados por la enzima DPP4 y que tienen efectos más robustos reduciendo la glucemia. Estos agonistas también tienen efecto en la reducción del apetito, logrando una mayor reducción del peso y haciendo más lento el vaciamiento gástrico.

Todos estos elementos se unen para lograr un mejor control de la glucemia en ayunas y de la glucemia postprandial (efecto que puede variar dependiendo del agente que se utiliza).

Cuando comparamos a los agonistas de receptor de GLP-1 (GLP-1 RA) con la insulina basal, destacan las siguientes características:



Los agonistas del receptor de GLP-1 no son insulina y activan a las células beta del páncreas a producir insulina solamente cuando los niveles de glucosa se encuentran elevados.

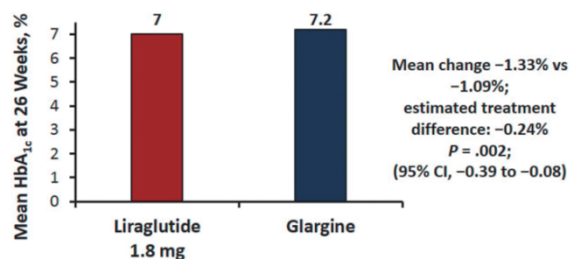
Cuando son usados como monoterapia no causan hipoglucemia y ayudan a perder peso. Su efecto secundario más importante es que pueden causar náuseas. Esto último se puede minimizar titulando la dosis para mejorar la tolerancia en el paciente.

Actualmente hay varios de estos agentes en el mercado para ser utilizados en las siguientes formas: dos veces al día, una vez al día o una vez a la semana. Próximamente debe salir al mercado uno para uso oral (todavía no aprobado por la Agencia de Medicamentos y Alimentos, FDA).

Estudios clínicos comparativos

Se han publicado varios estudios comparando el efecto glucémico de los GLP-RA con la insulina basal. En la tabla siguiente figuran datos de solo uno de los varios estudios publicados:

Clinical Efficacy in T2D Liraglutide vs Basal Insulin



Equivalent or perhaps greater HbA_{1c} reduction with GLP-1 receptor agonists compared with glargine even at high baseline HbA_{1c} levels

Buse JB, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:145-151; Russell-Jones D, et al. *Diabetologia.* 2009;52:2046-2055.

Los agonistas de GLP-1 siguen ganando un sitio en el tratamiento de la diabetes. Tanto la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos como la Asociación Americana de Diabetes dan las siguientes recomendaciones en sus algoritmos de tratamiento:

ADA/EASD

Recommendations for GLP-1 Receptor Agonists

- Metformin is optimal drug for monotherapy
- GLP-1 receptor agonists or basal insulin are recommended in combination with metformin if HbA_{1c} target is not achieved after approximately 3 months
- GLP-1 receptor agonists and basal insulin can also be used in triple therapy combinations with other antihyperglycemic agents

Inzucchi SE, et al. *Diabetes Care.* 2015;38:140-149.

AACE/ACE

Recommendations for GLP-1 Receptor Agonists

- Algorithm stratifies choice of therapies based on initial HbA_{1c} level.
 - Entry HbA_{1c} level < 7.5%: GLP-1 receptor agonist is recommended as monotherapy among other agents
 - Entry HbA_{1c} level ≥ 7.5%: GLP-1 receptor agonist and basal insulin recommended as dual therapy with metformin or other first-line agent
 - Entry HbA_{1c} level > 9.0%: insulin recommended ± other agents
- Priorities include minimizing risk of hypoglycemia and weight gain

Garber AJ, et al. *Endocr Pract.* 2016;22:84-113.

Cabe mencionar que el liraglutide tiene indicación por la FDA en pacientes obesos sin que necesariamente sean diabéticos.

La combinación de insulina basal con los agonistas de GLP-1 ha tomado un nuevo auge. Se trata de una combinación sumamente efectiva. Nos permite llegar a metas más fácilmente utilizando menos insulina basal y logrando mejores controles a nivel postprandial:

Rationale and Proof of Concept GLP-1 Agonist + Basal Insulin

Basal insulin is the most effective agent to lower fasting glucose but is associated with hypoglycemia and weight gain

GLP-1 agonists lowers both fasting and postprandial glucose without an intrinsic effect to cause hypoglycemia while promoting weight loss



Rationale: combine 2 powerful glucose-lowering agents to get even better efficacy
Clinical trial data: Remarkable efficacy while mitigating the adverse effects of both agents (weight, hypoglycemia, nausea)

Buse JB, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:145-151.

Nuevas opciones para el futuro cercano

Se estima que pronto saldrán al mercado dos nuevos productos que combinan una insulina basal con un agente GLP-1 RA:


LixiLan* (glargine/lixisenatide*) Fixed-Ratio Combination Safety and Efficacy

	LixiLan* (n = 161) ^a	Glargine (n = 162) ^a
Mean baseline HbA _{1c} ± SD	8.06 ± 0.79	8.01 ± 0.81
Mean Week 24 HbA _{1c} ± SD (LOCF)	6.31 ± 0.72	6.47 ± 0.64
24 (LOCF); LS Mean Difference vs glargine (95% CI; P value vs glargine)	-0.17; [-0.312 to -0.037; P = .0130]	

Near-normal HbA_{1c} levels reached with LixiLan but it did not result in an increased rate of hypoglycemia^b

Comentario

En las selecciones que hace el clínico para el uso de estos fascinantes medicamentos tiene que tener en cuenta al paciente y considerar:

- Su realidad económica;
- Condiciones comórbidas;
- Posibles efectos secundarios;
- Riesgo de hipoglucemia;
- Efecto en el peso;
- Edad; y
- Capacidad del individuo de querer inyectarse y de hacerlo de la forma apropiada. 

CONOCEMOS TU CORAZÓN

como la palma de nuestras manos



Por **más de 45 años**, el Instituto Cardiovascular San Lucas ha sido el guardián de los corazones de nuestra gente. Con una facultad de sobre 20 médicos especialistas que día a día se esfuerzan en ofrecer el mejor cuidado a sus pacientes, a través de procedimientos especializados y de vanguardia, únicos en Puerto Rico.

OFRECEMOS:

- Cirugía cardiovascular y torácica
- Cateterismo radial y femoral
- Angioplastia coronaria y periferovascular
- Estudios electrofisiológicos
- Ablación para arritmias
- Ecocardiograma trans-torácico
- Ecocardiograma trans-esofágico
- Pruebas de esfuerzo
- Pruebas de medicina nuclear
- 24 horas de monitoreo cardíaco



(787) 844-2080 | sanlucaspr.org

917 Ave. Tito Castro Ponce, PR 00733