

NUEVAS TERAPIAS EN DIABETES: MÁS ALLÁ DE LA INSULINA INYECTABLE Y DE LOS ANTIDIABÉTICOS ORALES

JOHN EDWIN FELICIANO ALFONSO*, IVÁN DARÍO SIERRA ARIZA

Trabajo realizado por División de Lípidos y Diabetes Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

*Correspondencia:

Laboratorio 418. División de Lípidos y Diabetes. Facultad de Medicina, Ed 471. Ciudad Universitaria Carrera 30 No 45-03. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., Colombia.
Teléfono: 3165000, Ext: 15054; 3165479
jefelicianoa@yahoo.com

RESUMO

Novos medicamentos para o tratamento do diabetes tipo 1 e tipo 2 foram incorporados à lista de fármacos tradicionais: antidiabéticos orais e insulinas injetáveis. Estas alternativas de tratamento têm novos mecanismos de ação que aproveitam as propriedades antidiabéticas de certos peptídeos como é o caso da amilina ou do peptídeo similar ao glucagon (GLP-1), cuyos niveles são deficientes ou insuficientes no diabetes. Isto acontece pelos análogos da amilina ou do GLP-1, embora também possa ser obtido inibindo a enzima que degrada este último. Além disso, encontra-se disponível no mercado um novo sistema para administrar insulina de maneira não-invasiva por meio de inalação. Este artigo resume os resultados mais importantes e atualizados com relação ao mecanismo de ação, eficácia, efeitos adversos e indicações destes fármacos inovadores.

UNITERMOS: Agentes hipoglucémicos. Diabetes Mellitus tipo 1. Diabetes Mellitus tipo 2. Péptido 1 similar ao glucagon. Dipeptidil peptidasa IV. Insulina.

INTRODUCCIÓN

Hasta hace poco tiempo la terapia para la diabetes mellitus se circunscribía a seis clases de familias farmacológicas: las sulfonilureas, las meglitinidas, las biguanidas, las tiazolidindionas, los inhibidores de la alfa glucosidasas intestinales y las insulinas. Sin embargo, medicamentos con mecanismos de acción novedosos son el resultado de la investigación científica en diabetes recientemente. De esta manera, las opciones de tratamiento farmacológico se han ampliado actualmente, abriendo paso a tres nuevas familias de medicamentos antidiabéticos: los agonistas del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), los inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) y los agonistas de la amilina. De igual forma, ya se encontraba disponible una presentación de insulina para ser administrada por inhalación.

El buen control de la diabetes mellitus es una prioridad en los países latinoamericanos, ya que se le reconoce como un problema de salud pública serio, costoso, frecuente y creciente¹. Por esta razón, el conocimiento de las nuevas alternativas farmacológicas se hace necesario para poder realizar una correcta prescripción en los pacientes apropiados.

A continuación, se revisará de forma práctica cada una de estas familias de medicamentos, haciendo énfasis en tres elementos claves: mecanismo de acción, efectos adversos y evidencia que avala su uso en diabetes mellitus.

AGONISTAS GLP-1

Mecanismo de acción

El GLP-1 es uno de los péptidos intestinales que potencian la secreción de insulina en respuesta a la ingestión de nutrientes. Esta propiedad se conoce con el nombre de «efecto incretina»². Es liberado

en las células «L» enteroendocrinas del intestino delgado distal y del colon específicamente cuando la glucemia está elevada, y su vida media es muy corta (< 2 min), debido a que es rápidamente inactivada por la enzima proteolítica DPP-IV³. Las múltiples acciones del GLP-1, que se resumen a continuación, se producen cuando se une a su receptor acoplado a proteína G (GLP-1R), el cual está localizado en varios tejidos⁴:

- Páncreas: Aumento de la secreción de insulina tras la ingestión de alimentos, inhibición de la secreción de glucagón por las células a⁵, aumento de la proliferación y prevención de apoptosis de las células b (esta última propiedad demostrada en animales de experimentación o en islotes humanos in vitro)^{6,7}.
- Estómago: Disminución del vaciamiento gástrico⁸.
- Cerebro: Disminución del apetito⁹.

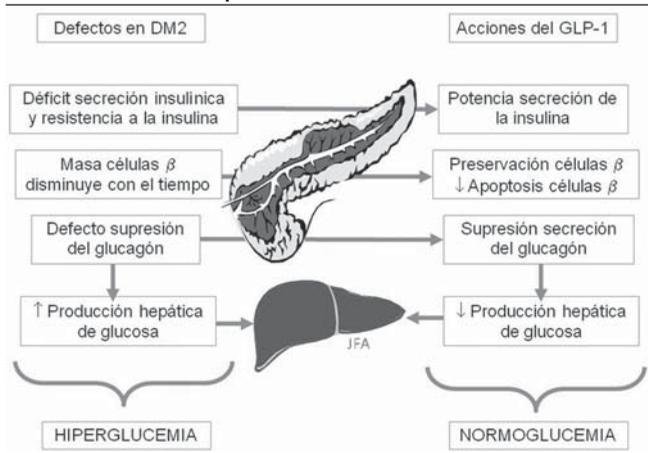
Todas estas acciones pueden ser aprovechadas para tratar a los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), ya que poseen ciertos defectos que pueden ser corregidos con la terapia incretina a través de los agonistas del GLP-1 (Figura 1).

Existen dos análogos del GLP-1 aprobados para el tratamiento de la DM2: exenatide y liraglutide, resistentes a la inactivación por DPP-IV, que comparten el mecanismo de acción al imitar los efectos del GLP-1, tras su unión a su receptor⁴.

Exenatide: evidencia

Exenatide es un péptido sintético estructuralmente idéntico a la exendina 4, un péptido natural aislado de la saliva de un lagarto (monstruo de Gila)¹⁰, resistente a la inactivación por DPP-IV. Exenatide se ha evaluado en varios ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo. Se incluyeron pacientes con DM2, que no lograban un

Figura 1 - Acciones del GLP-1 sobre los distintos defectos que se encuentran en DM2



Adicionalmente el GLP-1 puede retrasar el vaciamiento gástrico y disminuir el apetito, factores que no solamente colaboran con la disminución de la glucemia, sino que también permiten un descenso en el peso.

buen control a pesar de estar siendo tratados con sulfonilureas¹¹, metformina¹² o su combinación¹³ y se aleatorizaron a placebo, exenatide 5 ó 10 mcg. Al final de las 30 semanas de estudio la reducción promedio de hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c), para el grupo de exenatide 10 mcg en el análisis por intención a tratar (intention to treat) fue de:

- Exenatide 10 mcg + sulfonilurea = \sim 0.96% HbA1c
- Exenatide 10 mcg + metformina = \sim 0.90% HbA1c
- Exenatide 10 mcg + sulfonilurea/metformina = \sim 1.00% HbA1c

De igual manera, se evidenció que más pacientes lograban una HbA1c \leq 7% en el grupo de exenatide 10 mcg y que se lograba una disminución progresiva en el peso, alrededor de 1.5 kilos, con mayores reducciones si se emplea en combinación con metformina¹².

Otro estudio clínico aleatorizado y controlado con placebo evaluó la adición de exenatide 10 mcg en pacientes que no tenían un buen control con tiazolidindionas, con o sin metformina, y a pesar del corto seguimiento (16 semanas) se evidenció una reducción de HbA1c en 0.98% y una disminución en el peso de 1.5 kilos¹⁴.

Otro estudio comparó la adición de exenatide contra insulina glargina¹⁵ en pacientes con DM2, que no tenían un control adecuado con antidiabéticos orales (sulfonilurea + metformina) y se evidenció que aunque se lograba una reducción de HbA1c similar, la terapia con exenatide producía una reducción en el peso de 2.3 kilos, mientras que la terapia con insulina aumentaba el peso corporal en 1.8 kilos al final de las 26 semanas de seguimiento. Otro estudio que evaluó la adición de exenatide o insulina aspartato bifásica, en el mismo perfil de pacientes, tuvo resultados similares a un año de seguimiento¹⁶.

Exenatide: efectos adversos

Por potenciar la secreción de insulina, la hipoglucemia es un efecto adverso a considerar. Sin embargo, la hipoglucemia es infrecuente y ocurre principalmente cuando se combina con sulfonilureas. Otros eventos adversos más frecuentes son la náusea,

que se presenta en alrededor de la mitad de los pacientes, vómito y diarrea (aprox. 10%). Aunque se han detectado anticuerpos contra exenatide en 40% de los pacientes, no parecen revestir importancia clínica¹⁰⁻¹³.

Exenatide: presentación e indicaciones

Exenatide (Byetta®) viene en lápices dispensadores prellenados que poseen 5mcg y 10mcg con 60 dosis del medicamento para cubrir el mes de tratamiento. Por ser un péptido debe ser inyectado por vía subcutánea en el muslo, brazos o abdomen, y por tener una vida media corta de una hora a hora y media¹⁷, debe ser aplicado dos veces al día: una hora antes del desayuno y de la cena. Se comienza con una dosis de 5 mcg dos veces al día y, de acuerdo a la respuesta obtenida luego del primer mes de tratamiento, puede aumentarse a 10 mcg dos veces al día¹⁸.

Está indicado en pacientes que no alcanzan un buen control glucémico, a pesar de ser tratados en monoterapia con sulfonilurea, metformina o tiazolidindionas, o con las combinaciones de sulfonilurea + metformina o tiazolidindionas + metformina, y se debe considerar disminuir la dosis de sulfonilurea si se adiciona exenatide para disminuir la probabilidad de que se presenten hipoglucemias¹⁹. Debe aclararse que no debe ser utilizado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o en aquellos con complicaciones agudas de la diabetes¹⁸. También se contraindica en enfermedad gastrointestinal severa e insuficiencia renal estadio IV.

Exenatide: otras consideraciones

Una presentación de exenatide de liberación prolongada (exenatide LAR: Long Acting Release) permite una administración parenteral una vez a la semana al encapsular el péptido en microesferas poliméricas⁴ que son lentamente degradadas, liberando la sustancia en forma controlada. En estudios de fase 2, exenatide LAR (2.0 mg una vez a la semana) ha demostrado disminuir la HbA1c en 2.1% comparado con placebo en pacientes con DM2 sin buen control, a pesar de la terapia con metformina y/o dieta + ejercicio²⁰.

Liraglutide: evidencia

Es un péptido de diseño en el cual se le hacen dos modificaciones al esqueleto de aminoácidos del GLP-1: en la posición 34 se adiciona arginina y se suprime lisina, y en la posición 26 se añade ácido glutámico más ácido palmítico, lo que le permite unirse a la albúmina y resistir la degradación por DPP-IV²¹. Liraglutide ha sido evaluado en un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo, donde se incluyó a pacientes con DM2 que no tenían un buen control metabólico y comparó Liraglutide a distintas dosis contra placebo²². Al final de las 14 semanas de estudio, la reducción promedio de HbA1c para el grupo de mayor dosis de liraglutide (1.90 mg) comparada con placebo fue de 1.74%.

De igual manera, se evidenció que más pacientes lograban una HbA1c \leq 7% en el grupo de liraglutide 1.90 mg y que se lograba una disminución en el peso de 1.2 kilos²².

Otro estudio demostró que liraglutide a dosis de 0.75 mg podía disminuir la HbA1c en una misma proporción que la ofrecida por glicemipirida en 0.75%²³, y otra investigación halló que la eficacia de

liraglutide a esta dosis en disminuir la HbA1c es comparable a metformina 500 mg dos veces al día²⁴.

Liraglutide fue evaluado en estudios de fase 3 (Programa LEAD: Liraglutide Effect and Action in Diabetes), cuyo objetivo es establecer la eficacia y seguridad de liraglutide (en combinación con sulfonilurea o metformina) en más de 2000 pacientes con DM2, inadecuadamente controlados con antidiabéticos orales, y cuyos resultados esperan ser publicados en el año 2008²⁵. Análisis preliminares de algunos estudios del programa LEAD han demostrado que en el grupo de liraglutide más pacientes alcanzan una HbA1c < 7% y pierden más peso respecto a los controles²⁵.

Liraglutide: efectos adversos

De acuerdo con la evidencia disponible, los casos de hipoglucemia con liraglutide son inusuales, pues no se reportaron episodios de hipoglucemia en el estudio contra placebo²². En el estudio que comparó liraglutide con glicemipirida hubo menos casos de hipoglucemia con el análogo GLP-1 (6%), que con la sulfonilurea (35%)^{23,26}.

Otros efectos adversos son de carácter intestinal (alrededor del 35%), entre los que se destacan la diarrea (»20%) y la náusea (»10%)²¹. No se han detectado anticuerpos contra liraglutide²²⁻²⁴.

Debe ser aplicado vía subcutánea una vez al día, debido a que su vida media es de aproximadamente 10 horas²⁷.

Se debe resaltar, que los análogos del GLP-1 nunca deben ser considerados como un sustituto de la insulina, y no deben prescribirse en aquellos pacientes con indicación perentoria de insulina.

INHIBIDORES DPP-IV

Mecanismo de acción

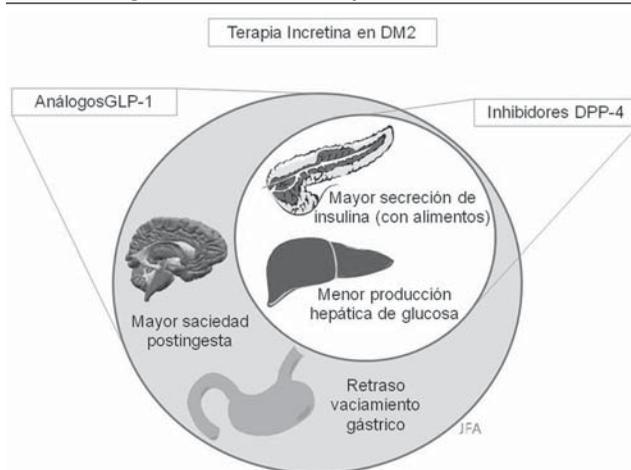
Otra oportunidad para aprovechar las propiedades antidiabéticas del GLP-1 es evitar que sea inactivada tan rápidamente por la DPP-IV. Basados en esta idea se han desarrollado fármacos que inhiben la actividad de esta enzima, entre ellos encontramos: sitagliptina y vildagliptina. La terapia con inhibidores DPP-IV puede elevar los niveles plasmáticos de GLP-1^{28,29}, permitiendo que se acople a su receptor para producir todos los efectos referidos previamente. Es de resaltar, que los inhibidores de la DPP-IV no tienen mayores efectos en el retraso del vaciamiento gástrico, ni en la disminución del peso (Figura 2).

Sitagliptina: evidencia

Fue el primer inhibidor de la DPP-IV aprobado para hacer parte del arsenal terapéutico en DM2. La eficacia de sitagliptina se evaluó en un reciente meta análisis²⁶, que incluyó estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo, con sitagliptina como monoterapia o adicionándolo a la terapia con metformina o pioglitazona, en pacientes con DM2 sin buen control. Los estudios tuvieron una duración entre 3 y 6 meses. En general, sitagliptina puede reducir la HbA1c en promedio 0.74%, sin cambios clínicamente significativos en el peso. Adicionalmente, se pudo establecer que más pacientes con sitagliptina alcanzaban una HbA1c < 7%.

Un estudio clínico aleatorizado con doble enmascaramiento evaluó la adición de sitagliptina contra una sulfonilurea en más de 1000 pacientes con DM2, inadecuadamente controlados con metformina en monoterapia³⁰. Al final del año de seguimiento se determinó que ambas

Figura 2 - Efectos de la terapia incretina en la DM2



El efecto neto de los inhibidores de DPP-4 es reducir la glucosa. Los agonistas de GLP-1 tienen efecto adicional sobre el peso.

alternativas tenían una eficacia comparable, con un perfil más favorable en el peso corporal en el grupo de sitagliptina.

Otro estudio clínico aleatorizado, con doble enmascaramiento controlado con placebo evaluó la eficacia de la combinación metformina + sitagliptina en más de 1000 pacientes con DM2, inadecuadamente controlados con dieta y ejercicio³¹. Al final de los 6 meses de seguimiento se evidenció que la combinación metformina 2000 mg + sitagliptina 100 mg (divididas en dos dosis al día), lograba una reducción de la HbA1c de 2.07% y más de la mitad de los pacientes alcanzaban una HbA1c < 7%.

Sitagliptina: efectos adversos

Por su mecanismo de acción hay que tener presente la hipoglucemia como efecto adverso. Sin embargo, los estudios clínicos controlados han demostrado que la incidencia de hipoglucemia es similar a placebo²⁶. Esto puede explicarse por el hecho de que el GLP-1 sólo potencia la secreción de insulina en presencia de alimento. Debido a que DPP-IV inactiva otros péptidos con alanina o prolina en la segunda posición de su extremo NH2 terminal, puede interferir con la actividad de varias citoquinas o de la sustancia P, lo que puede llevar a reacciones inmunes o inflamatorias. Sin embargo, la interferencia con otros péptidos sólo se observó in vitro, y estos efectos no han sido reportados en humanos³. De hecho, es un fármaco bien tolerado. Sus efectos adversos gastrointestinales (náusea, diarrea, dolor abdominal) son comparables al grupo control. Pero con sitagliptina, los cuadros de nasofaringitis (6.4%) o de infección de vías urinarias (3.2%) son más comunes que con placebo²⁶.

Sitagliptina: presentación e indicaciones

Sitagliptina (Januvia®) viene en tabletas de 100 mg para ser ingerido una vez al día en pacientes con DM2, inadecuadamente controlados con dieta y ejercicio o en combinación con metformina o tiazolidindionas, cuando con estos agentes no se logre un buen control³².

No debe ser utilizado en pacientes con diabetes mellitus tipo I o en aquellos con DM2 inestables¹⁸. En casos de insuficiencia renal crónica estadio III debe reducirse la dosis a la mitad (50 mg), y debe ser suspendida si la enfermedad renal progresa.

Sitagliptina: otras consideraciones

También se encuentra disponible una presentación que combina sitagliptina (50 mg) con metformina (500 mg - 1000 mg) en una misma tableta, para ser administrada dos veces al día con las comidas³³. En este contexto deben contemplarse todas las observaciones de tolerancia y seguridad con metformina.

Vildagliptina: evidencia

Es el más reciente inhibidor de la DPP-IV aprobado para el tratamiento farmacológico de la DM2. La eficacia de vildagliptina se evaluó en un reciente meta-análisis²⁶ que incluyó estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo, con vildagliptina como monoterapia o adicionándolo a la terapia con metformina, pioglitazona o insulina en pacientes con DM2 sin buen control. Los estudios tuvieron una duración entre 3 y 6 meses. En general, vildagliptina puede reducir la HbA1c en promedio 0.73%, sin cambios clínicamente significativos en el peso. Adicionalmente, se pudo establecer que más pacientes con vildagliptina alcanzaban una HbA1c <7%.

Dos estudios clínicos aleatorizados compararon la eficacia de vildagliptina contra pioglitazona³⁴ y rosiglitazona³⁵, en más de 300 y 600 pacientes con DM2 inadecuadamente controlados con metformina en monoterapia³⁰. Al final de los seis meses de seguimiento se determinó que ambas alternativas tenían una eficacia comparable con un perfil más favorable en el peso corporal en el grupo de vildagliptina. Sin embargo, cuando se comparó con metformina resultó menos eficaz, disminuyendo la HbA1c en 1.0% contra -1.4% de la biguanida³⁶.

Vildagliptina: efectos adversos

Los estudios clínicos controlados han demostrado que la incidencia de hipoglucemia es similar al placebo²⁶. Como se anotó previamente, al inhibir la DPP-IV se podría alterar el clivaje de otros péptidos diferentes al GLP-1 y que están relacionados con la función inmune. De hecho, varias enfermedades se han asociado con alteraciones en la actividad de la DPP-IV como la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple o el lupus eritematoso sistémico³⁷, pero no se han reportado eventos adversos de este tipo en humanos³. Al igual que sitagliptina, es un fármaco bien tolerado. Sus efectos adversos gastrointestinales (náusea, diarrea, dolor abdominal) son comparables al grupo control. Pero con vildagliptina los cuadros de infección de vías urinarias (3.2%) o de cefalea (5.1%) son más comunes que con placebo²⁶.

Vildagliptina: presentación e indicaciones

Vildagliptina (Galvus®) se presenta en comprimidos de 50 y 100 mg para ser administrada una vez al día en la mañana, aunque puede darse en dos tomas separadas de 50 mg dos veces al día. En monoterapia y en combinación con metformina o con tiazolidindiona se recomienda una dosis de 50 ó 100 mg, pero en combinación con sulfonilurea la dosis recomendada es de 50 mg. Se indica en pacientes con DM2, inadecuadamente controlados con dieta y ejercicio o en

combinación con metformina, tiazolidindionas, sulfonilureas, o insulina cuando con éstos agentes no se alcance un buen control³⁸.

AGONISTAS DE LA AMILINA

Mecanismo de acción

La amilina es también llamada polipéptido amiloide del islote. Se almacena y se cosecreta junto con la insulina en las células beta pancreáticas y su receptor pertenece a la familia del receptor de calcitonina y adrenomodulina³⁹. Su liberación es estimulada por la ingestión de alimentos, glucagón, GLP-1 y agonistas colinérgicos, mientras que es inhibida por la somatostatina y la insulina⁴⁰. Sus acciones son similares a las del GLP-1, con la diferencia que no potencia la secreción de insulina.

El pramlintide es el primer análogo sintético de la amilina, desarrollado para impedir la tendencia que tiene la amilina humana de agregarse, formar partículas insolubles y adherirse a las superficies⁴¹. Los receptores de amilina, y por ende, de pramlintide se encuentran especialmente en el sistema nervioso central, donde regula varios tejidos periféricos como el páncreas (inhibiendo la secreción de glucagón postprandial, y por tanto evitando la producción hepática de glucosa) y el tracto gastrointestinal (retardando el vaciamiento gástrico)⁴¹⁻⁴³. Adicionalmente, también tiene efectos centrales importantes como reducir la ingesta de alimentos, promoviendo de esta manera la saciedad^{44,45} (Figura 3). Estos efectos son de interés para tratar la diabetes, aunque se ha demostrado que los niveles de amilina son deficientes en DM1⁴⁶ e insuficientes en estado postprandial en DM2⁴⁷.

Pramlintide: evidencia

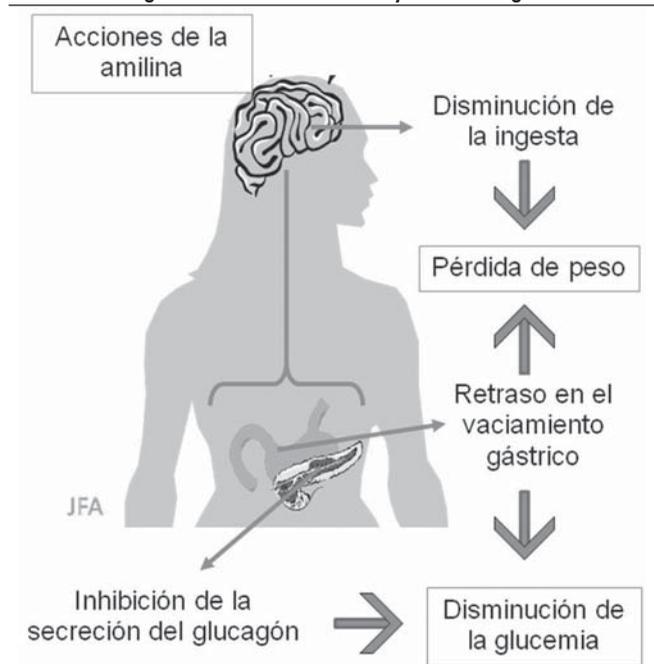
El pramlintide fue evaluado en dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo. Entre ambos estudios se incluyeron más de mil pacientes con DM2, que venían en tratamiento con insulina en monoterapia o en combinación con antidiabéticos orales (metformina o sulfonilurea)^{48,49}. Al final del año de seguimiento, la reducción promedio de HbA1c fue de 0.6% en ambos estudios con la máxima dosis empleada de pramlintide^{48,49}. De igual manera, se obtuvo una reducción de peso de alrededor de 2.2 kilos respecto a placebo^{48,49}. Existe evidencia de que la eficacia de pramlintide en reducción de HbA1c y peso puede ser menor en la raza hispana⁵⁰.

Este medicamento también ha sido evaluado en pacientes con DM1 en varios ensayos clínicos controlados aleatorizados, demostrando que la adición de diferentes dosis de pramlintide al régimen de insulina puede reducir la HbA1c de forma modesta (alrededor de 0.4%)^{51,52}, evitando la ganancia de peso característica de la terapia con insulina, e incluso llegando a perder entre 0.3 y 1.8 kilos⁵².

Pramlintide: efectos adversos

Se describen predominantemente síntomas de origen gastrointestinal: náusea en 1 de cada 4 pacientes con DM2⁵⁰, generalmente al inicio del tratamiento y de intensidad leve o moderada^{48,49}. La frecuencia de náusea es mayor en pacientes con

Figura - Acciones de la amilina y de sus análogos



Disminución de peso y reducción de la glucemia. Ésta última se logra sin potenciar la acción de la insulina.

DM1 (aprox. 45%)⁵². Otros efectos adversos reportados son cefalea y vómito (aprox. 10%)^{49, 52}. Se debe tener en cuenta que pramlintide por sí solo no causa hipoglucemia, ya que no potencia la secreción de insulina. Sin embargo, como su uso se indica junto con insulino terapia, debe reducirse a la mitad las dosis de insulina cristalina o de análogos de acción ultrarrápida, así como también las insulinas premezcladas 70/30⁵¹.

Pramlintide: presentación e indicaciones

Se presenta en viales de 5mL que contienen 0.6 mg/mL de pramlintide. Al igual que otros polipéptidos, el pramlintide (Symlin®) debe ser inyectado en el tejido celular subcutáneo del abdomen o de los muslos. Su uso requiere jeringas de insulina U100 (preferiblemente de 0.3 mL). La dosis inicial en diabetes tipo 2 es de 10U (60 mcg), inmediatamente antes de cada comida principal. Según la respuesta y efectos adversos puede aumentarse la dosis hasta 20U (120 mcg). En diabetes tipo 1 se inicia con 2.5U (15 mcg), antes de cada comida principal. La dosis puede ser aumentada a 5U (30 mcg), 7.5U (45 mcg) ó 10U (60 mcg)⁵¹.

Está indicado en pacientes con DM1 ó DM2 que estén utilizando insulina cuando no se llegue a un buen control glucémico, a pesar de un manejo individualizado y óptimo de la insulino terapia por un médico entrenado en diabetes (demostrado por una HbA1c <9.0%), y siempre apoyado en un adecuado programa de educación⁵¹. No debe prescribirse si no se tiene un contexto adecuado para el manejo de la diabetes. Está contraindicado en casos de gastroparesia, desconocimiento de la hipoglucemia o hipersensibilidad al medicamento⁵¹.

INSULINA INHALADA

Mecanismo de acción

La insulina en todas sus presentaciones comerciales es el medicamento más destacado para el manejo de la DM1 y DM2. Sus acciones superan en conjunto a cualquier otro fármaco antidiabético y apuntan a solucionar varios defectos encontrados en la diabetes, ya que resuelve íntegramente el déficit insulínico encontrado en la DM1 y la insuficiencia relativa de la secreción de insulina en DM2, a través de su suplencia exógena, permitiendo de esta manera reducir tanto glucotoxicidad como lipotoxicidad (esta última al promover la captación y almacenamiento de grasas por el tejido adiposo, mediante el estímulo de la lipoproteín lipasa I y el bloqueo de la lipólisis tras la inhibición de la lipasa adipolítica⁵³).

Existen varios sistemas para administrar insulina, entre los que se encuentran: los inyectores «jet», los infusores, las bombas de infusión continua subcutánea de insulina, los estilógrafos (pens de insulina) y las jeringas de insulina. Sin embargo, todos estos son métodos invasivos.

Actualmente se encuentra disponible una alternativa para administrar insulina de una manera no invasiva por vía pulmonar a través de inhalación, aprovechando las características del epitelio alveolar que expone una superficie permeable de más de 100 metros cuadrados, lo que le proporciona un área amplia para la absorción de medicamentos⁵⁴. Cuando la insulina alcanza el espacio alveolar, atraviesa los neumocitos por transcitosis, accediendo de esta forma a la circulación⁵⁵.

Entre este nuevo grupo de medicamentos encontramos Exubera®, una insulina de acción rápida humana producida por ADN recombinante en forma de polvo para ser inhalada.

Evidencia

La eficacia de la terapia con insulina inhalada fue evaluada en dos meta análisis^{56, 57} que incluyeron estudios clínicos controlados y aleatorizados en pacientes con DM1 o DM2. Los estudios tuvieron una duración mínima de 12 semanas. Los meta análisis lograron concluir que:

- La insulina inhalada tiene una eficacia levemente inferior a la insulina subcutánea. Sin embargo, no hubo diferencias en la proporción de pacientes que llegaron a tener una HbA1c < 7% en ambos grupos⁵⁶.
- La insulina inhalada tiene una eficacia superior a los antidiabéticos orales (HbA1c -1.04%). Esta eficacia disminuye si los antidiabéticos orales son titulados para alcanzar las metas de glucemia (-0.20%). Sin embargo, más pacientes alcanzaron una HbA1c <7% en el grupo de insulina inhalada que en el grupo de antidiabéticos orales (30.9% vs 16.9%)⁵⁶.
- No hubo diferencias en ganancia de peso entre la insulina inhalada y la insulina subcutánea^{56, 57}. Sin embargo, los pacientes con insulina inhalada aumentaron en promedio 1.85 kilos cuando se comparó con la terapia oral (pero con rosiglitazona no hubo diferencias)⁵⁶.

Efectos adversos

La hipoglucemia no fue diferente entre aquellos que utilizaron insulina subcutánea comparado con quienes usaron insulina

inhalada^{54, 56, 57}. Se encontraron niveles de anticuerpos más altos en los pacientes que utilizaron insulina inhalada comparado con la insulina subcutánea, pero no parecen revestir importancia clínica^{56, 57}.

Por ser un polipéptido, la insulina puede generar una respuesta inmune en los pulmones, por tanto, los efectos adversos respiratorios son relevantes. La tos no productiva es un efecto adverso frecuente, que se presenta en alrededor del 20% de los usuarios de la insulina inhalada^{56, 57}. La tos es leve, se presenta segundos o minutos luego de la inhalación y disminuye a lo largo del tiempo^{56, 57}. La insulina inhalada disminuye levemente ciertas pruebas de función pulmonar (volumen espiratorio forzado al primer segundo -VEFI- y la capacidad de difusión de monóxido de carbono -DLCO-), lo que no progresó a lo largo de dos años⁵⁶. Sin embargo, se necesitan estudios de más amplio seguimiento y una cuidadosa vigilancia postmarketing, para evaluar totalmente los efectos a largo plazo de la insulina inhalada sobre la función pulmonar⁵⁶.

Otros efectos adversos reportados fueron disnea (aprox. 4.0%), producción de esputo (aprox. 3.0%), boca seca (2.4%), epistaxis (aprox. 1.2%), y alteraciones de la voz (aprox. 1.0%)⁵⁸.

Presentación e indicaciones

Exubera® es la primera insulina de acción rápida aprobada para el tratamiento de la DM1 y la DM2. Se presenta en blísteres unidos que contienen 1 ó 3 mg de insulina en polvo, que se administra vía pulmonar mediante inhalación oral únicamente con el inhalador de insulina⁵⁹. El inhalador de Exubera® genera un pulso del aire comprimido y así desaglomera el polvo seco en un aerosol⁶⁰.

En este caso, la dosis de insulina se da en miligramos, siendo 1 mg equivalente a 3 unidades de insulina regular subcutánea y 3 mg equivalente a 8 unidades de insulina regular subcutánea, por lo tanto no se debe reemplazar tres blísteres de 1 mg por uno de 3 mg⁵⁸. Se sugiere una dosis inicial de 0.05 mg por kilo de peso para ser administrada 10 minutos antes de las comidas.

Está indicado en pacientes con DM1 junto con una terapia con insulinas de acción prolongada y en DM2 como monoterapia o en combinación con antidiabéticos orales, o insulinas de acción prolongada⁵⁸.

Su uso está contraindicado en personas que han fumado durante los últimos 6 meses (ya que el tabaquismo aumenta la absorción del medicamento de dos a cinco veces por mecanismos aún no dilucidados⁶¹), así como también en personas con enfermedad pulmonar inestable o pobremente controlada⁵⁸.

Los pacientes que inician esta alternativa insulínica deberían tener previamente una espirometría y controlar la función pulmonar seis meses después, y luego cada año aún si no se refieren síntomas. Si se presenta una disminución del VEF 1 \geq 20% la terapia debería suspenderse⁵⁸.

Sin embargo, en octubre de 2007 la empresa productora de Exubera anunció que este fármaco saldría del mercado por sus bajas ventas. El medicamento estuvo disponible hasta enero de 2008⁶².

La mayor limitante de la gran mayoría de estas novedosas terapias para la diabetes es su elevado costo, frente a otras alternativas farmacológicas previas más asequibles. De igual forma, estas terapias no

son superiores a los medicamentos tradicionales puesto que son tan eficaces como algunos fármacos ya conocidos (como metformina o insulina inyectable). Es de resaltar el hecho de que se abren alternativas para la terapia de la DM1, que hasta hace poco tiempo sólo contaba con insulina parenteral y hoy se puede considerar la terapia con agonistas de la amilina.

En conclusión, el abanico terapéutico para la diabetes ha aumentado y seguirá aumentando en el futuro con la llegada de nuevas familias farmacológicas, como los inhibidores de los cotransportadores de sodio y glucosa 2 (SGLT2), que impiden la reabsorción renal de glucosa permitiendo su excreción urinaria con la consecuente reducción en los niveles de glucemia⁶³ o la modulación de ciertos receptores de ácidos grasos acoplados a proteína G involucrados en la secreción de insulina⁶⁴, entre otros medicamentos.

SUMMARY

NEW THERAPIES FOR DIABETES: BEYOND INJECTABLE INSULIN AND ORAL ANTIDIABETICS

New medicines for the therapy of the type 1 and type 2 diabetes have been incorporated in the list of traditional drugs: oral agents and injectable insulin. These treatment alternatives have a new mechanism of action that takes advantage of the antidiabetic properties of certain peptides such as amylin and glucagon like peptide-1 (GLP-1), whose levels are wanting or insufficient in diabetes. This is attained through amylin and GLP-1 analogues, although it can also be achieved by inhibiting the enzyme that degrades the latter. Furthermore, a new system to administer insulin in a noninvasive way through inhalation has become available in the market. This paper summarizes the most important and updated findings on the action mechanism, efficacy, adverse effects and indications of these innovative drugs. [Rev Assoc Med Bras 2008; 54(5): 447-54]

KEY WORDS: Hypoglycemic agents. Diabetes mellitus type 1. Diabetes mellitus type 2. Glucagon-like peptide 1. Dipeptidyl peptidase IV. Insulin.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guías ALAD 2006 de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Bogotá: Asociación Latinoamericana de Diabetes; 2006.
2. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63:492-8.
3. Ahrén B. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Care.* 2007;30:1344-50.
4. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet.* 2006;368:1696-705.
5. Schirra J, Nicolaus M, Roggel R, Katschinski M, Storr M, Woerle HJ, et al. Endogenous GLP-1 controls endocrine pancreatic secretion and antropyloro-duodenal motility in humans. *Gut.* 2006;55:243-51.
6. Perfetti R, Zhou J, Doyle M, Egan JM. Glucagon like peptide-1 induces cell proliferation and pancreatic-duodenum homeobox-1 expression and increase cell mass in the pancreas of old glucose intolerant rats. *Endocrinology.* 2000;141:4600-5.
7. Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, Li Calzi S, Khoury N, Noshmehr H. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose

- responsiveness of freshly isolated human islets *Endocrinology*. 2003;144:5149-58.
8. Meier JJ, Gallwitz B, Salmen S, Goetze O, Holst JJ, Schmidt WE, et al. Normalization of glucose concentrations and deceleration of gastric emptying after solid meals during intravenous glucagon-like peptide 1 in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2719-25.
 9. Turton MD, O'shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CM, Meeran K, et al. A role for glucagon peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature*. 1996;379:69-72
 10. Eng J, Kleinman WA, Singh L, Singh G, Raufman JP. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *J Biol Chem*. 1992;267:7402-5.
 11. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:2628-35.
 12. De Fronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:1092-100.
 13. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care*. 2005;28:1083-91.
 14. Zinman B, Hoogwerf BJ, Duran S, Milton DR, Giaconia G, Kim DD, et al. The effect of adding exenatide to thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:477-85.
 15. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widell MH, Brodows RG. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005;143:559-69.
 16. Nauck MA, Duran S, Kim D, Johns D, Northrup J, Festa A, et al. A comparison of twice daily exenatide and biphasic insulin aspartat in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non inferiority study. *Diabetologia*. 2007;50:259-67.
 17. Kolterman OG, Kim DD, Shen L, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am Health Syst Pharm* 2005; 62: 173-181
 18. Keating GM. Exenatide. *Drugs* 2005; 65: 1681-1692
 19. Amylin pharmaceuticals, Inc. Byetta T (exenatide injection: prescribing information) [cited 2007 ago 24]. Available from: <http://www.byetta.com>.
 20. Kim D, MacConell L, Zhuang D, Kothare PA, Trautmann M, Fineman M, et al. Effect of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:1487-93.
 21. Deacon CF. Therapeutic strategies based upon glucagon-like peptide 1. *Diabetes*. 2004;53:2181-9.
 22. Vilsboll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, Krarup T, Schmitz O, Courreges JP, et al. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:1608-10.
 23. Madsbad S, Schmitz O, Ranstam J, Jakobsen G, Matthews DR. Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide analog liraglutide (NN2211): a 12 week, double blind, randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2004;27:1335-42.
 24. Feinglos MN, Saad MF, Pi Sunyer FX, An B, Santiago O. Effects of liraglutide (NN2211), a long-acting GLP-1 analogue, on glycaemic control and bodyweight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Med* 2005;22:1016-23.
 25. FierceBiotech. Press release: liraglutide improves glucose control and lowers body weight in two phase 3 studies comprising [cited 2007 aug 24]. Disponible en URL <http://www.fiercebiotech.com/press-releases/press-release-liraglutide-improves-glucose-control-and-lowers-body-weight-two-phase-3>. [Consultado 24 de agosto de 2007]
 26. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and a meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 194-206
 27. Johl CB, Hollingdal M, Sturis J, Jakobsen G, Agerso H, Veldhuis J, et al. Bedtime administration of NN2211, a long-acting GLP-1 derivative, substantially reduces fasting and postprandial glycemia in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 424-429
 28. Ahren B, Landin-Olsson M, Jansson PA, Svensson M, Holmes D, Schweizer A: Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2078-2084
 29. Mari A, Sallas WM, He L, Watson C, Ligueros-seylan M, Dunning BE, et al. Vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor improves model-assessed beta cell function in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4888-4894
 30. Nauck MA, Mininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 194-205
 31. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1979-1987
 32. Merck & Co, Inc. Januvia T (sitagliptin: prescribing information) [Internet]. Disponible en URL <http://www.januvia.com> [Consultado 28 de agosto de 2007]
 33. Merck & Co, Inc. Janumet T (sitagliptin / metformin HCL: prescribing information) [Internet]. Disponible en URL <http://www.janumet.com> [Consultado 28 de agosto de 2007]
 34. Rosenstock J, Baron MA, Camisasca RP, Ctressier F, Couturier A, Dejager S. Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2007; 175-185
 35. Rosenstock J, Baron MA, Dejager S, Mills D, Schweizer A. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Care* 2007; 30: 217-223
 36. Schweizer A, Couturier A, Foley JE, Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA1c over a year in drug naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Med* 2007; doi:10.1111/j.1464-5491.2007.02191.x.
 37. Schlesselman LS. Vildagliptin. *Formulary* 2006; 41: 494-500
 38. Novartis Farmacéutica. Galvus® (Vildagliptina) Monografía del producto. México 2007
 39. Mendivil CO, Sierra ID. Nuevos medicamentos antidiabéticos. En: Sierra ID, Mendivil CO, et al. *Hacia el manejo práctico de la diabetes mellitus tipo 2*. 3Ed. Editorial kimpres Ltda. 2006
 40. Riddle MC, Drucker DJ. Emerging therapies mimicking the effects of amylin and glucagon-like peptide 1. *Diabetes Care* 2006; 29: 435-449
 41. Kruger DF, Aronoff SL, Edelman SV. Through the Looking Glass: Current and Future Perspectives on the Role of Hormonal Interplay in Glucose Homeostasis. *Diabetes Educ* 2007; 33(Suppl2): 325 - 465.
 42. Ryan GJ, Jobe LJ, Martin R. Pramlintide in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Therapeutics* 2005; 27: 1500-1512.
 43. Buse JB, Weyer C, Maggs DG. Amylin replacement with pramlintide in type 1 and type 2 diabetes: A physiological approach to overcome barriers with insulin therapy. *Clin Diabetes*. 2002;20: 137-144.
 44. Lutz TA, Mollet A, Rushing PA, et al. The anorectic effect of a chronic peripheral infusion of amylin is abolished in area postrema/nucleus of solitary tract (AP/NTS) lesioned rats. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001; 25:1005-1011.
 45. Chapman I, Parker B, Doran S, Feinle-Bisset C, Wishart J, Strobel S, et al. Effect on pramlintide on satiety and food intake in obese subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 838-848
 46. Koda JE, Fineman M, Rink TJ, Dailey GE, Muchmore DB, Linarelli LG. Amylin concentrations and glucose control. *Lancet* 1992; 339:1179-1180.

47. Ludvik B, Lell B, Hartter E, Schnack C, Prager R. Decrease of stimulated amylin release precedes impairment of insulin secretion in type 2 diabetes. *Diabetes* 1991; 40:1615-1619.
48. Ratner RE, Want LL, Fineman MS, Velte MJ, Ruggles JA, Gottlieb A, et al. Adjunctive Therapy with the Amylin Analogue Pramlintide Leads to a Combined Improvement in Glycemic and Weight Control in Insulin-Treated Subjects with Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2002; 4: 51-61.
49. Hollander PA, Levi P, Fineman MS, Maggs DG, Shen LZ, Strobel SA, et al. Pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycemic and weight control in patients with type 2 diabetes: a 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2003; 26 :784-790.
50. Maggs D, Shen L, Strobel S, Brown D, Kolterman O, Weyer C. Effect of pramlintide on A1C and body weight in insulin-treated African Americans and Hispanics with type 2 diabetes: a pooled post hoc analysis. *Metabolism*. 2003; 52: 1638-1642.
51. Amylin pharmaceuticals, Inc. Symlin T (pramlintide acetate injection: prescribing information) [Internet]. Disponible en URL <http://www.symlin.com> [Consultado 3 de septiembre de 2007]
52. Singh-Franco D, Robles G, Gazze D. Pramlintide acetate injection for the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Therapeutics* 2007; 29: 535-562
53. Mendivil CO, Sierra ID. Acción insulínica y Resistencia a la insulina: aspectos moleculares. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb* 2005; 53: 843-853.
54. Hollander PA. Evolution of pulmonary insulin delivery system (Exubera) for patients with diabetes. *MedGenMed* 2007; 9: 45
55. Mendivil CO, Sierra ID. Insulinoterapia. En: Sierra ID, Mendivil CO, et al. *Hacia el manejo práctico de la diabetes mellitus tipo 2*. 3Ed. Editorial kimpres Ltda. 2006
56. Ceglia L, Lau J, Pittas AG. Meta-analysis: Efficacy and safety of inhaled insulin therapy in adults with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2006; 145: 665-675
57. Royle P, Waugh N, McAuley L, McIntyre L, Thomas S. Inhaled insulin in diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD003890. DOI: 10.1002/14651858.CD003890.pub2.
58. Pfizer Inc. ExuberaT (insulin human [rDNA origin]) Inhalation Powder: prescribing information) [Internet]. Disponible en URL <http://www.exubera.com> [Consultado 7 de septiembre de 2007]
59. Pfizer Inc. ExuberaT (insulina humana inhalada: Ficha técnica) [Internet]. Disponible en URL <http://www.pfizer.es/FichasTecnicas/FTEXUBERA%203MG-MAR07-V04.pdf> [Consultado 7 de septiembre de 2007]
60. Ghosh S, Collier S. Inhaled insulins. *Postgrad Med J* 2007; 83: 178-81
61. Becker RH, Sha S, Frick AD, Fountaine RJ. The effect of smoking cessation and subsequent resumption on absorption of inhaled insulin. *Diabetes Care* 2006; 29: 277-282
62. Pfizer Inc. ExuberaT [Internet]. Disponible en: http://www.exubera.com/content/con_index.jsp?setShowOn=../content/con_index.jsp&setShowHighlightOn=../content/con_index.jsp [Consultado 11 de Enero de 2008]
63. Isaji M. Sodium-glucose cotransporters inhibitors for diabetes. *Curr Opin Investig Drugs* 2007; 8: 285-292
64. Rayasam GV, Tulasi VK, Davis JA, Bansai VS. Fatty acid receptors as new therapeutic targets for diabetes. *Expert Opin Ther* 2007; 11: 661-671

Artigo recebido: 14/01/08
Aceito para publicação: 14/03/08
