

Editorial

Dada la alta incidencia y prevalencia de Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) con toda la constatación de efectos adversos que produce y en virtud del alto porcentaje (alrededor de 90%) de pacientes descontrolados metabólicamente (HbA1c entre 7,1 y 11,1%) sumado a los recientes conocimientos sobre la fisiopatología de la misma, han surgido nuevas perspectivas terapéuticas en el control de este flagelo, cuyo objetivo es mejorar el remplazo insulínico, mejorar la disfunción de la célula beta pancreática, mejorar la disfunción alfa y beta y así neutralizar el síndrome metabólico. Hoy día están en pleno uso las incretinas; hormonas descubiertas originalmente en la década de 1930. Las hormonas incretinas son liberadas en el tubo digestivo como respuesta a la presencia de nutrientes en el mismo, tras su liberación, estimulan la secreción de insulina. En conjunto pertenecen a la familia de péptidos glucagón.

Las 2 hormonas incretinas más importantes son: polipéptido inhibidor gástrico, también conocido como polipéptido insulino-trópico dependiente Péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y el GIP. El GLP1 es producido por las células L (intestino delgado distal y colon proximal) y el GIP por las células K (intestino delgado proximal) del tracto gastrointestinal.

El efecto incretina se puede aumentar de dos formas: producir un GLP1 que no sea inactivado por DPP4, es decir, un análogo de GLP1; o inhibir a la enzima que desactiva a las incretinas mediante lo que se llama inhibidores de DPP4. La acción de la DPP4 provoca gran limitación sobre el efecto incretina debido a la rápida inactivación que ejerce sobre GLP1 y GIP. Existen varios compuestos disponibles que proveen una inhibición casi completa y de larga duración de la DPP4, lo cual aumenta la proporción de GLP1 y GIP de 20 a 30 % de las incretinas circulantes a 75 a 90 %. Los análogos de GLP1 disponibles son: exenatide, liraglutide, exenatide LAR, exenatide unido a albumina, taspoglutide y albiglutide.

Por otra parte, los inhibidores de DPP4 incluyen: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina y linagliptina. Existen diferencias farmacológicas, farmacocinéticas y fundamentalmente en la vía de administración entre los análogos del GLP1 y los inhibidores DPP4, así como diferencias atribuibles a efectos sobre el peso y respuesta inmunogénica. Se han descrito acciones en reducción significativa de la presión arterial atribuibles a los análogos del GLP1. Asimismo, se describen diferencias entre los inhibidores DPP4, heterogeneidad estructural; selectividad in vitro para inhibición DPP4 (linagliptina y alogliptina > 10,000, sitagliptina > 2500, vildagliptina < 500, saxagliptina > 100 x), metabolitos inactivos (excepto saxagliptina); saxagliptina contraindicada en enfermedad hepática; Acumulación renal menor para linagliptina; frecuencia de dosificación una vez/día (excepto vildagliptina); menor asociación a infección con vildagliptina, reducción de cuenta de linfocitos con saxagliptina y mejoría de curación de heridas con linagliptina.

Las evidencias sugieren que la monoterapia en el control metabólico de la DMT2, no es suficiente, razón por la cual se justifica plenamente el uso de combinación entre incretinas y metformina para lograr un control óptimo y mejoría de los factores de riesgo en el paciente con DMT2. Las incretinas tienen efectos favorables en el peso corporal (pérdida de peso con mimetizadores de incretinas); La presión arterial se reduce modestamente^{3,4} y el perfil de Lípidos mejoran discretamente.

Referencias

- 1-. ENSANUT 2006. Salud pública de México. 2010 (52) suppl 1:S19-S26
- 2-. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowler CL, Holcombe JH, Wintle ME. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(1):275-86.
- 3-. Alan Garber, Robert Henry, Robert Ratner, Pedro A García-Hernández, et al, for the LEAD-3 (Mono) Study Group. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *The Lancet*, 2009; 373: 473 – 481.
- 4-. Mistry Goutam C, et al. Effect of Sitagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, on Blood Pressure in Nondiabetic Patients With Mild to Moderate Hypertension. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 5 592-598.

Freddy Contreras
Editor Ejecutivo

