

¿Demasiados medicamentos para tratar la diabetes? ¿Hacia dónde vamos? Posicionamiento a favor de múltiples fármacos antidiabéticos

Juan José Gorgojo Martínez

Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón (Madrid)

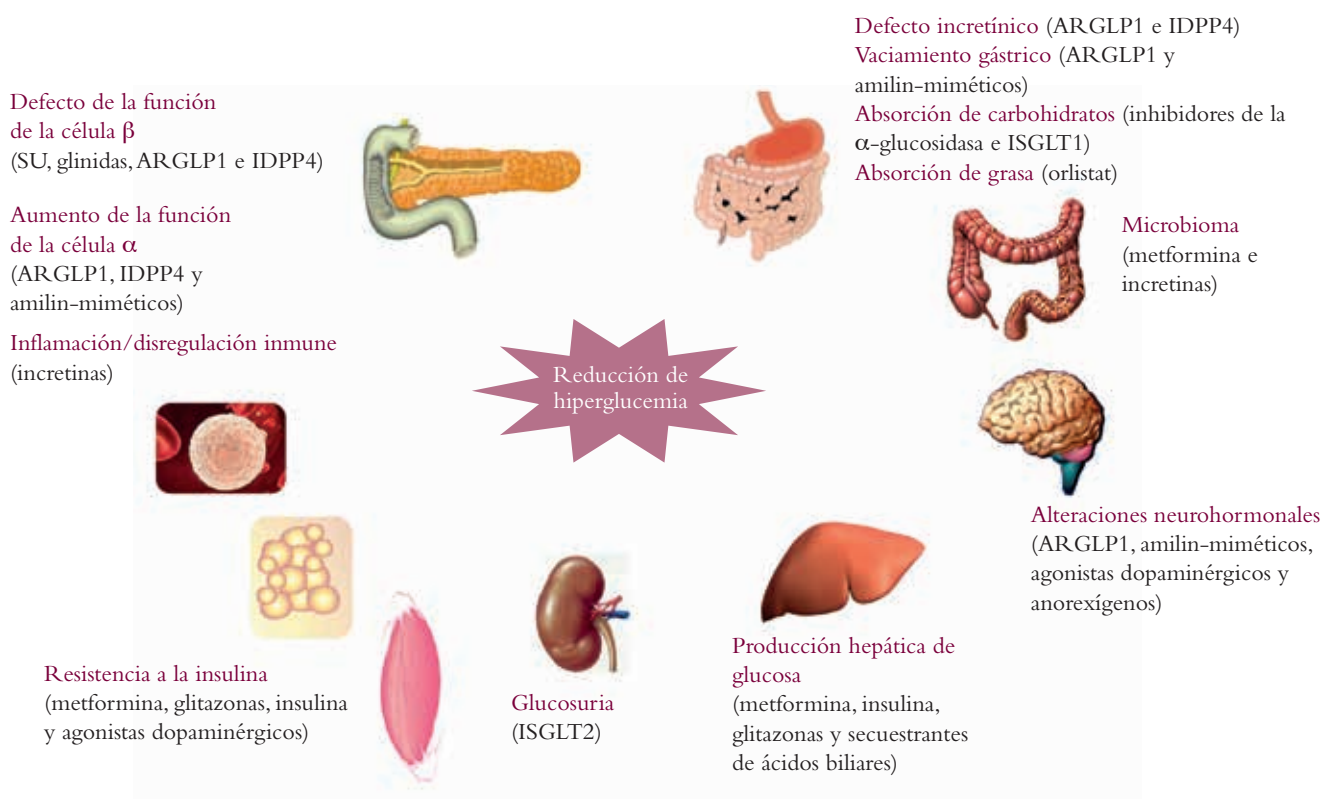
La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad multifactorial compleja y heterogénea en la que factores genéticos y epigenéticos interactúan con un ambiente tóxico que promueve el desarrollo de obesidad y resistencia insulínica¹. Aunque la clasificación tradicional en DM tipo 1 y tipo 2 ha demostrado ser útil en la diferenciación de distintos mecanismos fisiopatológicos con claras implicaciones terapéuticas, sigue siendo insuficiente para explicar la gran variedad de manifestaciones clínicas de esta enfermedad. Por ejemplo, no comprendemos completamente por qué algunos pacientes progresan rápidamente a complicaciones micro o macrovasculares o requieren una rápida intensificación del tratamiento farmacológico, y no podemos predecir la tasa de fallo de las células β , el grado de pérdida de peso necesario para normalizar la glucemia o el tipo de medicamento más adecuado para un paciente determinado². Schwartz et al., basándose en el conocido esquema patogénico de De Fronzo denominado «octeto ominoso», han abogado recientemente por una reclasificación de la DM (tanto tipo 1 como 2) basada en 11 vías patogénicas de la hiperglucemia, muchas de las cuales contribuyen a la disfunción de la célula β , denominador común final de todos los tipos de DM^{3,4}. Estas vías son la reducción del efecto incretina; el defecto de las células α y β pancreáticas; la resistencia insulínica en el hígado, el músculo y el tejido adiposo; la alteración de la regulación del metabolismo de la glucosa mediada por el sistema nervioso central; las alteraciones de la microbiota intestinal; las alteraciones inmunológicas y la inflamación; la alteración en el vaciamiento gástrico o absorción intestinal de glucosa por deficiencia de amilina y el incremento de la reabsorción renal de glucosa (figura 1).

Esta multicausalidad en la patogénesis de la DM tiene importantes implicaciones terapéuticas. El paradigma de tratamiento ideal de la DM sería aquel que emplee el menor número de fármacos posible para cubrir el mayor número de mecanismos patogénicos de hiperglucemia en un paciente determinado. Dichos tratamientos deberían iniciarse precozmente en la historia natural de la DM, con objeto de

prevenir un deterioro progresivo de la célula β , y tendrían que favorecer la pérdida ponderal o evitar el aumento de peso sin incrementar el riesgo de hipoglucemias. Además, idealmente deberían tener un efecto beneficioso (o al menos neutro) sobre otros factores de riesgo cardiovascular como la presión arterial o el perfil lipídico y sobre la propia morbimortalidad cardiovascular y el riesgo de cáncer. Sin embargo, ningún fármaco antidiabético en el momento actual cubre la mayoría de los defectos fisiopatológicos de la DM ni es un modificador de la historia natural de la enfermedad, por lo que se precisan en casi todos los pacientes terapias en combinación para mantener un buen control glucémico a largo plazo⁵. El número de fármacos antidiabéticos disponibles ha aumentado notablemente durante las últimas dos décadas, pero la evidencia de los ensayos para su uso óptimo, especialmente en casos de doble o triple combinación, es limitada y resulta poco probable que alguna vez sea completa. Por ello, el porcentaje de pacientes que muestran una respuesta clínica suficiente a cualquiera de estos fármacos varía ampliamente. La falta de adherencia a los regímenes de tratamiento puede llegar hasta el 50 % en pacientes con enfermedades crónicas como la DM, y los efectos secundarios son otra causa de mala respuesta al tratamiento o de suspensión de este⁶.

En el momento actual están comercializadas en el mundo 12 clases de terapias antidiabéticas (figura 1)³ y se espera que este número siga creciendo en los próximos años (tabla 1)⁷. Además, disponemos de varios fármacos para la obesidad (orlistat, bupropión/naltrexona, topiramato/fentermina, lorcaserina, etc.) que tienen un efecto favorable sobre el control glucémico del paciente con DM con sobrepeso u obesidad. En una excelente revisión, Bailey et al.⁷ repasan las perspectivas futuras en el tratamiento farmacológico de la DM. Los compuestos que actúan en la célula β actualmente bajo investigación incluyen las moléculas pequeñas liberadoras de insulina, activadores de glucocinasa hepática, agonistas de receptores de ácidos grasos (G-protein-coupled receptor 40 [GPR40] y G-protein-coupled receptor 119 [GPR119])

Figura 1. Alteraciones fisiopatológicas conocidas en la diabetes (en rojo) y mecanismo de acción de los fármacos antidiabéticos (en negro). Modificado de Schwartz et al.³



ARGLP1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; IDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; ISGLT1: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 1; ISGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; SU: sulfonilureas.

e imeglimina. Los avances en las terapias basadas en incretinas incluyen una bomba osmótica implantable en miniatura (ITCA650) para administración continua de exenatida durante 6-12 meses, la administración oral de semaglutida, comprimidos de inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 semanales y moléculas pequeñas no peptídicas que activan los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP1). Se están desarrollando nuevas formas de liberación de insulina e insulinas inteligentes capaces de actuar en función del nivel de glucemia. Las moléculas híbridas que combinan las propiedades de incretinas y otros péptidos se encuentran en las primeras etapas de desarrollo, aunque ya han completado su desarrollo clínico combinaciones fijas de insulina y agonistas del receptor de GLP1 (ARGLP1) como degludec/liraglutida y glargina/lixisenatida. Las moléculas quiméricas con propiedades inductoras de la saciedad, que reducen el peso y la glucosa, podrían reproducir los efectos metabólicos de la cirugía bariátrica. Otros inhibidores de cotransportadores de sodio-glucosa tipo 1 y 2 están progresando en su desarrollo clínico, así como también nuevos agentes biológicos liberadores de insulina y moléculas pequeñas inhibitoras de la acción del glucagón. Los agonistas de los receptores de la adi-

ponectina, los moduladores selectivos del receptor activado por el proliferador de peroxisoma, los inhibidores de los glucocorticoides celulares, los análogos del factor 21 de crecimiento de los fibroblastos, los compuestos que pueden mejorar la señalización del receptor de insulina o las cascadas de señalización tras receptor se consideran nuevas estrategias potenciales para reducir la glucemia.

La cuestión es si este extenso arsenal nos proporciona más flexibilidad en el diseño de regímenes personalizados de DM o hace que la tarea se vuelva más difícil al multiplicar las opciones. Para los endocrinólogos, la respuesta es, sin duda, la primera, pero para muchos médicos de Atención Primaria, que deben mantenerse simultáneamente al día de los desarrollos en numerosos campos de la medicina, la amplia gama de opciones puede a veces parecer intimidante. Recientes metanálisis han demostrado que no hay mucha diferencia entre las terapias disponibles respecto al control glucémico a corto plazo, pero existen claras diferencias en los efectos glucémicos a largo plazo, el peso corporal, las hipoglucemias y el riesgo de desarrollar otras enfermedades. Además, sigue habiendo una carencia general de ensayos

¿Demasiados medicamentos para tratar la diabetes? ¿Hacia dónde vamos? Posicionamiento a favor de múltiples fármacos antidiabéticos

Tabla 1. Fármacos en desarrollo para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Modificado de Bailey et al.⁷

Clase	Mecanismo de acción	Efecto antidiabético	Desarrollo clínico
Activadores de la glucocinasa	Incremento de la actividad de la glucocinasa en islotes pancreáticos e hígado	Incremento de la secreción de insulina y captación hepática de glucosa	Fase 3
Agonistas de receptores de ácidos grasos G-protein-coupled receptor 40 y G-protein-coupled receptor 119	Activación de los receptores ácidos grasos en islotes pancreáticos y el intestino	Incremento de la secreción de insulina y de incretinas por células L	Fase 1-3
Imeglimina	Cierre de poros de la transición de la permeabilidad mitocondrial	Incremento de la secreción de insulina y reducción de la gluconeogénesis	Fase 3
Bomba osmótica implantable Exenatida	ARGLP1 activo 6-12 meses	Incretinmimético	Fase 3
Semaglutida oral y subcutánea	ARGLP1	Análogo del GLP1 humano	Fase 2-3
ARGLP1 no peptídicos	ARGLP1	Incretinmimético	Preclínico
Omarigliptina y trelagliptina	IDPP4 semanal	Incremento de GLP1 y GIP endógenos	Comercializados en Japón
Agonistas del receptor de ácidos biliares acoplado a la proteína G tipo 1 (TGR5 o GPBAR1)	Estimulación de los receptores de ácidos biliares en el ileon	Incremento de la secreción de incretinas por la célula L	Preclínico
Combinaciones fijas de ARGLP1/ insulina	ARGLP1 e insulina basal	Estimulación simultánea de receptores de GLP1 e insulina	Degludec/liraglutida comercializada
Péptidos híbridos y quiméricos	Agonismo o antagonismo parcial de péptidos seleccionados	Estimulación simultánea de receptores de incretinas y otros péptidos	Preclínico
Antagonistas del receptor glucagón	Disminución de la acción del glucagón	Reducción de la producción hepática de glucosa	Preclínico a fase 2
Potenciadores de la señalización del receptor de insulina	Prolongación de la fosforilación de la subunidad B del receptor de insulina	Incremento de la acción de la insulina	Preclínico (inhibidores de PTP1B y sales de vanadio)
ISGLT1 e ISGLT2	Inhibición selectiva de SGLT1 y SGLT2 en el riñón y el intestino	Aumento de la excreción renal de glucosa; retraso de la absorción intestinal de glucosa; cambios en la secreción de incretinas	Fase 2-3
Agonistas del receptor de adiponectina	Agonistas no peptídicos de receptores de la adiponectina R1/R2	Aumento de la acción de la insulina	Preclínico
Agonistas del receptor de ácidos biliares acoplado a la proteína G tipo 1 (TGR5 o GPBAR1)	Activación de los receptores de ácidos grasos en tejido adiposo y otros tejidos	Incremento de la sensibilidad a la insulina y adipogénesis	Preclínico
Moduladores selectivos PPAR	Agonistas selectivos receptores PPAR α δ y γ	Incremento de la sensibilidad a la insulina y adipogénesis, mejoría del perfil lipídico y viabilidad de la célula β	Fase 1-2
Inhibidores de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa	Inhibición de la conversión de cortisona a cortisol en el hígado y el tejido adiposo	Incremento de la sensibilidad a la insulina, mejoría del perfil lipídico	Fase 1-2
Inhibidores de la fructosa 1-6 bifosfatasa	Inhibición de la gluconeogénesis hepática	Disminución de la producción hepática de glucosa	Fase 2
Activadores AMP cinasa	Aumento de la actividad AMP cinasa sobre el metabolismo de los nutrientes	Incremento de la captación y el metabolismo de la glucosa	Preclínico

AMP: adenosina monofosfato; ARGLP1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; GIP: polipéptido insulínico dependiente de glucosa; GLP1: péptido similar al glucagón tipo 1; IDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; ISGLT1: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 1; ISGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; PPAR: receptor activado por el proliferador de peroxisomas; PTP1B: inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B.

clínicos comparativos adecuados entre los medicamentos disponibles, por no mencionar una carencia de investigación en los regímenes terapéuticos basados en el fenotipo o la fisiopatología del paciente⁶.

En el momento actual se hace necesaria una diabetología personalizada y de precisión basada en las siguientes premisas: identificación de las alteraciones patogénicas en un paciente concreto (fenotipo, determinaciones analíticas e inmunológicas, pruebas funcionales, estudios genéticos) y factores genéticos predictivos de respuesta o tolerancia a fármacos (farmacogenómica)⁸. La medicina de precisión no es solo una discusión académica, puesto que ya pertenece a la agenda política de los países más industrializados. Sobre la base del perfil fenotípico y genético individual de los pacientes, la medicina de precisión tiene como objetivo predecir qué paciente es más probable que se beneficie y cuál es más probable que experimente efectos secundarios en respuesta a las modalidades terapéuticas⁹. El reto es cómo usar el medicamento correcto (y la combinación correcta de fármacos) en el paciente adecuado. Hace unos años, el enfoque ABCD se propuso para ayudar a los médicos en la individualización del objetivo glucémico y la selección de tratamiento. ABCD representa en inglés cuatro rasgos fenotípicos que son fáciles de recoger y de factorizar: edad (*age*), peso corporal (*body weight*), complicaciones/comorbilidades y duración de la DM. El enfoque ABCD puede identificar fenotipos comunes que se utilizarán en la selección de tratamiento farmacológico. No obstante, puede no ser suficiente a menos que se agregue la siguiente letra del alfabeto. En este caso, E significa «etiología», es decir, la identificación de los principales mecanismos fisiopatológicos responsables de la progresión de la enfermedad en un individuo determinado⁹. El empleo generalizado de determinaciones de función de célula β (por ejemplo, HOMA-B [modelo homeostático para evaluar la funcionalidad de la célula beta], cociente proinsulina/insulina, péptido C o respuesta al GLP1), resistencia hepática o periférica a la insulina (por ejemplo, curva de glucosa, HOMA-R [modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina], perfil lipídico pre y posprandial) o autoinmunidad pancreática podría ayudar a la clasificación fisiopatológica de los pacientes con DM. Como ejemplo ilustrativo, un estudio prospectivo observacional reciente evaluó si las características clínicas y los biomarcadores simples de fallo de células β se asocian con la variación individual en la respuesta glucémica al tratamiento con ARGLP1 en pacientes con DM tipo 2. La reducción de la respuesta glucémica a los ARGLP1 se asoció con una mayor duración de la DM, tratamiento con insulina, menor péptido C basal y autoanticuerpos anti-glutamato decarboxilasa (anti-GAD) o antitirosina fosfatasa (anti-IA2) positivos. Sin embargo, el péptido C en ayunas o los autoanticuerpos no se asociaron con la respuesta en los participantes no tratados con insulina¹⁰.

Hay evidencia acumulativa de que la genética podría convertirse en una herramienta importante para el diagnóstico, la clasificación y el tratamiento de la DM. Se cree que los polimorfismos genéticos contribuyen a la variabilidad en la respuesta de los fármacos antidiabéticos. Las variantes incluidas se encuentran en genes pertenecientes a tres categorías principales: genes implicados en el metabolismo de los fármacos y en sus transportadores que influyen en la farmacocinética y farmacodinámica, genes que codifican dianas y receptores de fármacos y genes implicados en las vías causales de la DM que también son capaces de modificar los efectos de los fármacos antidiabéticos⁸. Cuatro excelentes revisiones recientes han profundizado en la utilidad de la farmacogenética en el tratamiento de la DM^{9,11-13}. Los hallazgos más relevantes se resumen a continuación. Los pacientes con diagnóstico de *maturity onset diabetes of the young* (MODY) tipo 2 no suelen precisar tratamiento farmacológico, dada su hiperglucemia leve mantenida en el tiempo, que raramente conduce a complicaciones crónicas. MODY tipo 3 y MODY tipo 1 suelen diagnosticarse erróneamente como DM tipo 1, que requiere tratamiento con insulina. Sin embargo, estos pacientes son muy sensibles a las sulfonilureas y requieren un cuarto o menos de la dosis generalmente prescrita en pacientes con DM tipo 2. Esta hipersensibilidad se debe a la disminución de la expresión de los genes diana *HNF1- α* y *HNF4- α* en el hígado, lo que conduce a una disminución de la captación de sulfonilureas y da como resultado un aumento sostenido de los niveles circulantes de sulfonilureas. Se calcula que un 79 % de los pacientes con MODY están en tratamiento subóptimo en lugar del tratamiento adecuado para su enfermedad. Otro tipo de DM monogénica es la DM neonatal, que se diagnostica dentro de los primeros 6 meses de vida. Su causa más frecuente son mutaciones en los genes *KCNJ11* o *ABCC8*, que codifican las subunidades que forman el canal de potasio sensible a adenosina trifosfato (KATP) en las células β pancreáticas. A la mayoría de los pacientes con estas mutaciones se les puede tratar con éxito con altas dosis de sulfonilureas en lugar de la insulina. Diversas variantes genéticas se han asociado con diferentes respuestas a la metformina. Las variantes del transportador de cationes orgánicos tipo 1 se han asociado en algunos estudios con menor eficacia de la metformina, mientras que una mayor eficacia se ha observado en pacientes con variantes genéticas de *MATE1* y *MATE2* (proteínas de extrusión de múltiples fármacos 1 y 2) y con variantes en el gen *ATM* (mutación ataxia-telangiectasia). Las variantes de los genes *KCNJ11* y *ABCC8* que codifican las subunidades del canal KATP y una variante del gen *TCF7L2* están asociadas con una respuesta reducida a la sulfonilurea, mientras que dos variantes del gen *CYP2C9* se asocian con un aumento de los niveles del fármaco y mayor descenso de hemoglobina glucosilada, pero mayor riesgo de hipoglucemia. Las variantes genéticas de la enzima *CYP2C8*3* se han asociado con la re-

ducción de la actividad de las glitazonas. Las variantes en el gen del quimotripsinógeno (*CTRB 1/2*) se han relacionado con la secreción de insulina estimulada por GLP1 y los portadores de la variante *CTRB 1/2* tratados con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 muestran una mayor reducción de la hemoglobina glucosilada. Finalmente, muchas de las variantes genéticas (genes *TCF7L2*, *WFS1* y *KCNQ1*) que aumentan la predisposición a la DM tipo 2 se asocian también con una disminución de la acción de las incretinas.

Hasta la fecha, la medicina personalizada en la DM (y, de hecho, en la mayoría de las enfermedades) se ha centrado en la variación de la secuencia de ácido desoxirribonucleico. Sin embargo, esto solo captura una fracción de la complejidad general de la variación humana. A medida que la tecnología continúa avanzando, nos movemos hacia un campo mucho más complejo, que tiene en cuenta la epigenética del tejido específico (epigenómica), la expresión génica (transcriptómica) y la integración de estos datos con la exposición a los fármacos mediante determinaciones a gran escala de metabolitos (metabolómica) y proteínas (proteómica). También hay un reconocimiento creciente del papel que desempeña el microbioma del intestino en el metabolismo y, en particular, en el metabolismo del fármaco¹⁴.

CONCLUSIÓN

Resulta favorable la disponibilidad de múltiples fármacos y el desarrollo de nuevas moléculas que mejoren las ya

existentes o que estén dirigidas a nuevas dianas fisiopatológicas de la DM. Por otro lado, algunos grupos como las sulfonilureas y glinidas deberían quedar relegados a pacientes muy específicos, como es el caso de los pacientes con MODY tipo 1 y 3 o con DM neonatal. El tratamiento de la DM en el momento actual requiere un conocimiento experto de las ventajas y desventajas de cada fármaco disponible y la posibilidad de una combinación racional basada en el fenotipo, la fisiopatología y, en un futuro próximo, la farmacogenómica. Aunque se han identificado una serie de rasgos fenotípicos y variantes genéticas que modifican la respuesta a los fármacos antidiabéticos, su interpretación y traducción en las guías clínicas siguen siendo inciertas e insuficientemente investigadas y, por lo tanto, de uso clínico limitado. Sería deseable que los datos generados en los ensayos clínicos para las nuevas clases de fármacos se pudieran agrupar, con el fin de obtener suficiente potencia para la identificación de los principales factores predictivos de éxito terapéutico y riesgo de efectos adversos. Tal enfoque puede requerir que la industria se salga de la expectativa del «fármaco superventas», es decir, un fármaco que puede usarse en la gran mayoría de individuos con DM tipo 2⁹. Se espera que los precios cada vez más bajos de la secuenciación genética, el creciente número de grandes consorcios de investigación sobre la DM como GoT2D, T2D-GENES y DIAGRAM y los ensayos emergentes de eficacia comparativa como el estudio GRADE aporten los datos necesarios¹¹. El reto es cómo usar el medicamento correcto (y la combinación correcta de fármacos) en el paciente adecuado con el objetivo de modificar la historia natural de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gorgojo-Martínez JJ. Importancia del peso en el control del paciente con diabetes mellitus tipo 2: hacia una visión adipocéntrica del abordaje de la diabetes. *Med Clin (Barc)* 2016;147(Supl 1):S8-16.
2. Flórez JC. Precision medicine in diabetes: is it time? *Diabetes Care* 2016;39:1085-8.
3. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SF, Gavin JR 3rd, Aguilar RB. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell-centric classification schema. *Diabetes Care* 2016;39:179-86.
4. Defronzo RA. Banting lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009;58:773-95.
5. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:566-92.
6. Raz I, Riddle MC, Rosenstock J, Buse JB, Inzucchi SE, Home PD, et al. Personalized management of hyperglycemia in type 2 diabetes: reflections from a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care* 2013;36:1779-88.
7. Bailey CJ, Tahrani AA, Barnett AH. Future glucose-lowering drugs for type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:350-9.
8. Scheen AJ. Precision medicine: the future in diabetes care? *Diabetes Res Clin Pract* 2016;117:12-21.
9. Lyssenko V, Bianchi C, Del Prato S. Personalized therapy by phenotype and genotype. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl 2):S127-36.
10. Jones AG, McDonald TJ, Shields BM, Hill AV, Hyde CJ, Knight BA, et al.; PRIBA Study Group. Markers of β -cell failure predict poor glycemic response to glp-1 receptor agonist therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016;39:250-7.

11. Kleinberger JW, Pollin TI. Personalized medicine in diabetes mellitus: current opportunities and future prospects. *Ann NY Acad Sci* 2015;1346(1):45-56.
12. Maruthur NM, Gribble MO, Bennett WL, Bolen S, Wilson LM, Balakrishnan P, et al. The pharmacogenetics of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2014;37:876-86.
13. Rich SS, Cefalu WT. The impact of precision medicine in diabetes: a multidimensional perspective. *Diabetes Care* 2016;39:1854-7.
14. Pearson ER. Personalized medicine in diabetes: the role of 'omics' and biomarkers. *Diabet Med* 2016;33:712-7.