Categoría: Publicaciones destacadas
Publicado: Miércoles, 19 Abril 2023 19:21
Escrito por: Sofia
Visitas: 5353

En la DM 1, las terapias inmunomoduladoras parecen retrasar la aparición de la enfermedad en personas genéticamente predispuestas a padecerla.

New Horizons: Emerging Antidiabetic Medications

Nuevos horizontes: Medicamentos antidiabéticos emergentes

Mingrone G. y Col. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (2022) 107(12): e4333–e4340

Disculpe su navegador web no soporta audios.
Descargar ¿Cuáles son los medicamentos que vendrán en el futuro para el tratamiento de la diabetes?

Puntos de interés

En la actualidad, a pesar de contar con un importante arsenal terapéutico contra la diabetes, un porcentaje no menor de pacientes continúa sin poder alcanzar los objetivos de control metabólico. En el caso particular de la diabetes tipo 2, esto se debe a que más allá de buscar adecuados niveles de glucemia y HbA1c, las estrategias terapéuticas deberían contrarrestar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, es decir, la obesidad y la insulinorresistencia. En este artículo se describen los fármacos recientemente aprobados y los que están en fase de desarrollo, tanto para el tratamiento de la diabetes tipo 1 como tipo 2.

Resumen

En el último siglo, desde el descubrimiento de la insulina, la oferta terapéutica para la diabetes ha crecido exponencialmente, en particular para la diabetes tipo 2 (DM2). Sin embargo, los fármacos en fase de desarrollo para la diabetes son aún más prometedores por sus impresionantes efectos anti hiperglucémicos unidos a una notable pérdida de peso.

Un medicamento ideal para la DM2 no sólo debería combatir la hiperglucemia, sino también la resistencia a la insulina y la obesidad. Los agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (AR GLP-1) y la nueva clase de agonistas de receptor duales de GLP1 y

Phoca PDF

polipéptido inhibidor gástrico, contrarrestan dos de estos defectos metabólicos de la DM2, la hiperglucemia y la obesidad, con resultados sorprendentes que son similares a los efectos de la cirugía metabólica.

Una importante función de los fármacos antidiabéticos es reducir el riesgo y mejorar el pronóstico de las enfermedades cardiovasculares, incluyendo la enfermedad coronaria y la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección normal o reducida, así como también la nefropatía diabética, como lo demuestran los inhibidores de SGLT2.

Esta revisión resume los principales fármacos actualmente en desarrollo para el tratamiento de la diabetes tipo 1 y la DM2, destacando sus puntos fuertes y sus efectos secundarios.

Comentario

A pesar de contar con diversas estrategias terapéuticas para el manejo de la diabetes mellitus (DM), al día de hoy, el porcentaje de personas que alcanzan un adecuado control de la enfermedad, considerándose como tal una HbA1c < 7%, continúa siendo bajo (menos del 60%). Un fármaco ideal para el manejo de la DM2 debería no sólo hacer foco en el control de la glucemia, sino también en otros aspectos fisiopatológicos, como la insulinorresistencia y la obesidad. En este sentido, los agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP1-RAs) y la nueva clase de agonistas duales de receptor del polipéptido inhibidor gástrico (GIP) y GLP1 contrarrestan dos de estos defectos metabólicos en la DM2, la hiperglucemia y la obesidad, con resultados similares a los efectos de la cirugía metabólica.

Por otro lado, los fármacos antidiabéticos deberían a su vez tener como beneficio agregado la mejoría en los parámetros de riesgo cardiovascular, incluyendo la enfermedad arterial coronaria y la insuficiencia cardíaca, así como también la nefropatía diabética. Los inhibidores del cotransportador 2 sodio-glucosa (SGLT2i) han demostrado estos efectos. En este artículo, se abordan los “fármacos antidiabéticos emergentes” para el manejo de la DM1 y DM2, entendiéndose como tales a aquellos recientemente aprobados por distintas agencias de medicamentos, y que presentan propiedades específicas e innovadoras, más allá del óptimo control glucémico.

Phoca PDF

Diabetes tipo 1

Terapias inmunomoduladoras: su objetivo es hacer foco en las células T, reduciendo la migración de las mismas del timo al páncreas para prevenir la destrucción de los islotes.

T**eplizumab** es un fragmento Fc de anticuerpo monoclonal anti CD-3 no fijador de receptores, probado en un estudio en fase 2 en el cual se midió el tiempo transcurrido hasta el diagnóstico de DM1 en familiares de individuos con DM1 con alto riesgo de desarrollo de la enfermedad. Se observó que el tiempo hasta el desarrollo de la misma se duplicó en los participantes tratados en comparación con el placebo, y la proporción de participantes con diagnóstico de diabetes se redujo en aproximadamente un 30%. Actualmente hay en curso un ensayo en fase 3, que evalúa la seguridad y eficacia de teplizumab en niños y adolescentes con DM1 de inicio reciente.

Alefacept es una proteína de fusión que contiene 2 moléculas del antígeno 3 asociado a la función linfocitaria, unidas a una porción Fc de IgG1. Esta proteína se une al marcador de superficie CD2 expresado principalmente en linfocitos T, los cuales son responsables de la destrucción de las células Î² en la DM1. En un estudio que incluyó a 49 participantes con diagnóstico reciente de DM1, alefacept, en administración intramuscular de 15 mg/semana, demostró disminuir los requerimientos de insulina y los eventos de hipoglucemia grave, en comparación con placebo.

Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa (SGLTi): La **sotagliflozina** y la **dapagliflozina** han sido aprobadas en la Unión Europea y Japón, y están siendo estudiadas por la FDA para pacientes con DM1 y sobrepeso.

La **sotagliflozina**, bloquea los transportadores de glucosa SGLT1 intestinal y SGLT2 renal, con la consiguiente reducción de la absorción de glucosa en el tracto intestinal, y el aumento en la excreción renal de glucosa, reduciendo en conjunto los niveles de glucemia. Se ha demostrado que un mayor porcentaje de pacientes con DM1 alcanzaron el objetivo primario de HbA1c <7% al ser tratados con sotagliflozina 400 mg/día en comparación con placebo. Por otro lado, en aquellos con nefropatía diabética agregada, sotagliflozina redujo el riesgo de la variable compuesta por muertes cardiovasculares, hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y consultas de urgencia por insuficiencia cardíaca. Se debe tener en cuenta que con el uso de sotagliflozina se observa un aumento de las infecciones micóticas genitales, y se ha mostrado un aumento del riesgo de 5 a 17 veces de

Phoca PDF

cetoacidosis diabética (CAD), el cual parece ser dosis dependiente.

Agonistas del receptor del GLP1. En los ensayos ADJUNCT 1 y 2 se ha demostrado la eficacia de **liraglutida** como complemento de la insulina para reducir la necesidad diaria de sus inyecciones, mejorar el control glucémico y reducir el peso corporal en participantes con DM1 y sobrepeso. Sin embargo, el aumento del riesgo de hipoglucemia y de CAD constituye un importante problema de seguridad.

Diabetes de tipo 2

El desarrollo de SGLT2i y GLP1-RAs ha ofrecido nuevas herramientas para mejorar no sólo el control glucémico sino también los resultados cardiovasculares y renales en personas con DM2.

Nuevos miembros o dosis de agonistas de GLP1. Los GLP1-RA reducen la HbA1c en rangos del 1% al 1,5% cuando se añaden al tratamiento estándar. Este efecto se consigue mediante la estimulación simultánea de la secreción de insulina, la supresión de la liberación de glucagón y el retraso del tiempo de vaciado gástrico. El retraso del vaciado gástrico ralentiza la absorción de hidratos de carbono, pero también provoca efectos secundarios gastrointestinales, principalmente náuseas, que pueden afectar hasta al 30% de los pacientes.

La **efpeglenatida** es una molécula modificada de exendina-4 conjugada con una IgG4 a nivel de la región Fc (IgG4 Fc), que se inyecta una vez a la semana y, potencialmente, una vez al mes, que aún no ha sido aprobada por la FDA ni la EMA. Con este fármaco se ha observado una reducción significativa de los episodios cardiovasculares (7% con efpeglenatida vs 9,2% con placebo). Con respecto a **semaglutida**, un estudio randomizado y controlado en fase 3 (SUSTAIN FORTE), comparó la eficacia de 2 mg vs 1 mg en administración subcutánea semanal, demostrando superioridad de la dosis de 2 mg tanto para el control glucémico como para la pérdida de peso. En marzo de 2022 la FDA aprobó el uso de semaglutida en dosis de 2 mg semanal para el tratamiento de la DM2.

Agonistas duales del receptor GIP y del receptor del GLP1. La **tirzepatida** es un fármaco peptídico que se une a la albúmina para obtener una liberación lenta, permitiendo una administración subcutánea una vez a la semana. Por diferente afinidad, su acción sobre el receptor GIP es más fuerte que sobre el receptor GLP1. El GIP estimula la secreción de insulina y reduce la secreción de glucagón de forma dependiente de la glucosa. La FDA aprobó el uso de tirzepatida para el tratamiento de la DM2 en mayo de 2022.

Phoca PDF

La eficacia de tirzepatida fue evaluada en múltiples estudios. En el ensayo SURPASS-1, en el que participaron 478 personas no insulinizadas, y que recibían metformina sola o con SGLT2i, se evaluaron diferentes dosis de tirzepatida (5, 10 y 15 mg/semana) vs placebo. El objetivo principal fue la variación media de la HbA1c a las 40 semanas. Se observaron reducciones significativas de la HbA1c con todas las dosis administradas de tirzepatida, con una diferencia media con el grupo control de -2%. Por otro lado, también el efecto de la tirzepatida sobre la pérdida de peso fue notable. La diferencia media entre el grupo tratado frente al grupo control osciló entre -6,3 y -8,8 kg, y se observó un efecto dosis dependiente.

En el ensayo SURPASS-2 se evaluó la no inferioridad de tirzepatida a dosis de 5 mg, 10 mg o 15 mg frente a semaglutida a dosis de 1 mg, respecto a la variación de la HbA1c a las 40 semanas, en personas con DM2 controladas inadecuadamente con metformina en monoterapia. Tirzepatida resultó ser superior a semaglutida 1 mg utilizada como comparador activo en todas las dosis evaluadas, tanto para disminución de la HbA1c como para reducción del peso, observándose en este aspecto un efecto dosis dependiente. Cabe destacar que en este estudio se observó mayor mortalidad entre los participantes tratados con tirzepatida, pero no en los tratados con semaglutida, aunque no se la atribuyó al tratamiento farmacológico. Finalmente, en el estudio controlado y randomizado SURMOUNT-1 dedicado a la obesidad, se compararon los efectos de tirzepatida en sus distintas dosis frente a placebo, observándose resultados contundentes a favor del fármaco. La pérdida de peso máxima con respecto al placebo fue de aproximadamente el 18% con 15 mg de tirzepatida. El 50% de los que recibieron 10 mg y el 57% de quienes recibieron 15 mg obtuvieron una pérdida de peso superior al 20%.

Imeglimina: Se trata de un anti hiperglucemiante oral actualmente sólo comercializado en Japón. Su efecto consiste en amplificar la secreción de insulina estimulada por glucosa y mejorar su sensibilidad a nivel hepático y del músculo esquelético. Se cree que su mecanismo de acción sería a través de su acción inhibidora de la fosforilación oxidativa mitocondrial. La eficacia y seguridad de imeglimina fueron evaluadas en un ensayo en fase 3 en el cual se comparó el fármaco contra placebo, observándose disminuciones estadísticamente significativas en favor de la droga. Su eficacia a largo plazo se encuentra actualmente en evaluación.

Antagonista del Receptor (AR) de Glucagón RVT-1502. El LGD-6972 es un AR de glucagón de administración oral que suprime la producción hepática de glucosa. Un reciente ensayo en fase 2 evaluó su eficacia en términos de los niveles de HbA1c con respecto al valor basal y su seguridad a dosis de 5, 10 y 15 mg en comparación con placebo durante

Phoca PDF

12 semanas. Con todas las dosis administradas se observaron disminuciones significativas de la HbA1c respecto al placebo, con presencia de efectos adversos (EA) leves a moderados en el 35,5% de los participantes (diarrea, aumento de transaminasas, proteinuria e infección urinaria). Se destaca que el 36,6% de quienes recibieron placebo también reportaron EA.

Amilina. La amilina es una hormona co-secretada con la insulina que retrasa el vaciado gástrico, suprime el apetito e induce saciedad. La **cagrilintida** es un análogo de la amilina de acción prolongada con efectos agonistas tanto en los receptores de la amilina nativa como en los de la calcitonina. De acuerdo a ensayos recientes, la inyección de 4,5 mg de cagrilintida redujo el peso corporal un 6% más que liraglutida 3 mg tras 26 semanas de tratamiento, a la vez que tuvo efectos favorables sobre la HbA1c. Por otro lado, su asociación con semaglutida 2,4 mg demostró una reducción del peso corporal del 15% tras 20 semanas de tratamiento.

Quinasas. Los **activadores de la glucoquinasa (GKA)** estimulan la secreción de insulina de la célula Î² y promueven la síntesis hepática de glucógeno, con la consiguiente reducción de la producción hepática de glucosa. Muchos GKAs entraron en ensayos que se han interrumpido por el desarrollo de efectos adversos. La **dorzagliatina** es una nueva molécula de esta familia que actúa activando tanto la glucoquinasa pancreática como la hepática, y se encuentra en fase 3 de estudio, mientras que el **TTP399** es un activador selectivo de la glucoquinasa hepática y está en fase 2 de desarrollo. También se encuentran en investigación fármacos activadores de la AMP quinasa e inhibidores de la fructoquinasa (por el momento todos en fase 2).

Vale la pena mencionar que algunas drogas no han alcanzado la fase clínica de testeo, ya sea por no cumplir los objetivos metabólicos, o por el desarrollo de importantes eventos adversos. En este sentido, puede mencionarse a los inhibidores de la 11Î²-Hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1; inhibidores de la glucógeno fosforilasa; agonistas de receptores acoplados a proteína G e inhibidores de la tirosina fosfatasa 1B proteica.

Copyright 2023. Endoweb.net

Phoca PDF