



## TRIBUNA

# Dos décadas de I+D en diabetes



Sonia Gatzambide\*

**Los dos grandes tipos de diabetes se han beneficiado de la investigación, que, en opinión de la autora, ha generado todo un abanico de medicamentos e insulinas que contribuyen a mejorar el control de los pacientes.**

**E**n las últimas dos décadas hemos asistido a una evolución en el panorama del tratamiento de la diabetes, tanto de tipo 1 como de tipo 2. El principal cambio es la individualización de la terapia, sin olvidar la progresiva incorporación de nuevas familias de medicamentos con diferentes mecanismos de acción y de nuevas insulinas.

Hemos pasado del uso de sulfonilureas de segunda generación -con un riesgo superior de hipoglucemia- a otros secretagogos con una duración de acción más corta, como las glinidas (nateglinida y repaglinida), con un menor riesgo de hipoglucemia. En Estados Unidos la metformina se introdujo en 1995, aunque en España se venía utilizando con anterioridad. A partir de esa fecha asistimos a su uso generalizado pasando a ser introducida en los diferentes algoritmos de tratamiento derivados de los consensos internacionales. Actúa fundamentalmente disminuyendo la producción hepática de glucosa y tiene las ventajas de no causar hipoglucemia y no aumentar peso.

Posteriormente, en la década del 2000, se introdujo la rosiglitazona, y poco después la pioglitazona, la única que persiste en el mercado en la actualidad, aunque con limitaciones en su uso; la rosiglitazona desapareció del mercado español en 2010 por su perfil de seguridad cardiovascular. Estos fármacos actúan disminuyendo la resistencia periférica a la insulina, sin provocar hipoglucemia pero con aumento de peso por retención hídrica.

### EXPLOSIÓN

En el periodo de transición a esta nueva década estamos asistiendo a una auténtica explosión de nuevos fármacos denominados incretínicos. Éstos se basan en la observación inicial de la liberación de una serie de hormonas (GLP-1, GIP) con capacidad de estimular la secreción pancreática de insulina tras la ingesta de glucosa oral. Ambas hormonas estimulan la secreción pancreática de insulina y reducen la secreción de glucagon, además de otros efectos extra-pancreáticos en estudio.

La familia de inhibidores del enzima DPP-IV alargan la vida del GLP-1, y por lo tanto su tiempo de acción. Su administración es oral, no ocasionan hipoglucemia, tienen buena tolerancia general y un efecto neutro sobre el peso. Han ido apareciendo en el mercado distintos inhibidores, cada uno con pequeñas di-

ferencias en cuanto a indicaciones (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina), pero con una potencia similar.

La otra familia de incretínicos son los análogos de GLP-1 (exenatida, liraglutida), con mayor potencia que los anteriores pero de administración subcutánea (exenatida, dos veces/día y liraglutida, una vez/día), sin riesgo de hipoglucemia y con capacidad de pérdida de peso aunque con peor tolerabilidad en un subgrupo de pacientes.

Su efecto sobre la pérdida de peso parece deberse a una acción central y no tanto a sus efectos secundarios (náuseas y vómitos), que desaparecen en un período corto de 8-9 semanas, mientras que el efecto del fármaco persiste. En breve se dispondrá de una formulación de administración semanal (exenatida) y de otros nuevos análogos (lisixenatida).

La dapagliflozina pertenece a una nueva familia de fármacos con un mecanismo de acción totalmente novedoso. Actúan inhibiendo a los transportadores de glucosa (SGLT2) presentes en el túbulo renal. Son los inhibidores de SGLT2 o glucosúricos.

### CAMBIOS EN INSULINAS

En cuanto a las insulinas, el cambio también ha sido notable, especialmente desde la disponibilidad de análogos de insulina de acción rápida (lispro, aspart, glulisina) que han facilitado la vida al paciente al permitir aproximar el momento de la inyección a la ingesta. Mejoran la glucemia postprandial, aunque no tanto los niveles de HbA1c, salvo en grupos seleccionados. Los análogos de insulina lenta (glargina, levemir, NPL) han ido sustituyendo a la insulina NPH, teniendo a su favor un menor número de hipoglucemias ya que la mejoría en el control glucémico es variable.

No hay evidencia científica determinante entre el uso del análogo de insulina glargina y el aumento de cáncer. A lo largo de este año, dispondremos de un nuevo análogo lento de insulina, degludec, con una vida media superior a la insulina glargina.

En la actualidad, disponemos de un amplio abanico de medicamentos y de insulinas y análogos de éstas que nos permiten optimizar el control de los pacientes, sumando efectos al utilizar cada uno de los productos en combinación y disminuyendo efectos secundarios, especialmente la hipoglucemia y la ganancia de peso. Los consensos internacionales sobre la patología y su manejo han colocado al paciente en el centro del tratamiento de la diabetes, debiendo adaptar la terapia farmacológica a las características y necesidades individuales de cada persona con diabetes.

La investigación en nuevos fármacos con mecanismos innovadores de acción continua, y en los próximos años asistiremos a la evolución de su desarrollo. El tiempo determinará su utilización según su eficacia, seguridad y coste.

\*Presidenta de la Sociedad Española de Diabetes. Jefa del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Cruces.