

ENDOCRINOLOGÍA

LAS HORMONAS INCRETINAS Y SU RELACIÓN CON LA DIABETES

Chary González Álvarez*
Gabriel Muñoz Jackson**

SUMMARY

In recent years, a new mechanism involved in the pathophysiology of type 2 diabetes has been recognized: the shortfall in production and / or action of incretins. Incretins are gut hormones that stimulate insulin secretion in response to nutrient intake. Glucagon-like peptide 1 (GLP1) and glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) are major incretins discovered until today. Both also exhibit trophic effect on beta cells of pancreatic islets. GLP-1 has other actions such as the inhibition of glucagon secretion, slowing

gastric emptying and inhibition of appetite. Both incretins are rapidly degraded by the enzyme dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4). New drugs such as GLP-1 analogs and the DPP-4 inhibitors are promising as treatment for patients with type 2 diabetes.

Keywords: diabetes, incretins, dpp-4, glp-1, saxagliptina, exenatide

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM)

constituye un problema de salud pública, no solo por la mortalidad que ocasiona sino también por las limitaciones en la calidad de vida que impone en el paciente. Aunque no figura entre las primeras causas de mortalidad en Costa Rica, se encuentra muy asociada con las enfermedades cardiovasculares [1]. En términos más simples, la diabetes mellitus es el resultado de una insuficiencia de las células beta pancreáticas las cuales son incapaces de mantener la secreción de insulina adecuada para prevenir la hiperglicemia [2]. A pesar de los avances

* Médico General, Hospital Clínica Bíblica.

** Médico General, Consultorio médico privado, Villarreal de Santa Cruz.

terapéuticos en el manejo de la diabetes en los últimos años, la gran mayoría de los pacientes no alcanzan niveles óptimos de hemoglobina glicosilada [3]. En el caso particular de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) el control glicémico continúa empeorando a largo plazo, reflejando el progresivo deterioro de la función de la célula beta [4]. Debido a esto muchas investigaciones se han focalizado en identificar nuevos mecanismos involucrados en dicho deterioro y nuevos fármacos que puedan evitar esta progresión y por tanto mejorar el control glicémico. Por ello el objetivo de la presente revisión es hablar acerca de una nueva línea de terapia en la que se emplean sustancias llamadas incretinas, su papel en la DM2 y cómo su acción representa una solución terapéutica para pacientes que tienen diabetes.

FISIOLOGÍA DE LAS INCRETINAS

El concepto de “incretina” surgió tras evidenciar en sujetos sanos una respuesta mayor a la liberación de insulina luego de una carga de glucosa oral en comparación con la glucosa administrada vía intravenosa (efecto incretina). Las incretinas son hormonas secretadas a partir del tracto gastrointestinal en respuesta a una ingesta de alimento y actúan

sobre el páncreas a nivel del islote de Langerhans estimulando la secreción de insulina y suprimiendo la de glucagón [5]. En la actualidad se reconocen como hormonas incretinas al péptido similar a glucagón tipo 1 (GLP1), producida por las células L (intestino delgado distal y colon proximal) y al péptido insulíntrópico dependiente de glucosa (GIP), llamado también péptido inhibidor gástrico producida por las células K (intestino delgado proximal) [6,7]. El GLP-1 parece ser el mayor responsable del efecto incretina sobre la función de las células beta pancreáticas y por lo tanto, fue propuesto como agente terapéutico potencial en la DM2. La secreción de insulina está regulada por la interacción de ciertos sustratos tales como aminoácidos, cetonas, diversos nutrientes, péptidos gastrointestinales y neurotransmisores; siendo la glucosa el regulador esencial de la secreción de insulina por la célula beta pancreática [9]. La glucosa estimula la secreción de insulina cuando se introduce en la célula beta por el transportador de glucosa (GLUT 2). Al metabolizarse por la vía de la glicólisis, incrementan la concentración de ATP (adenosin trifosfato), inhiben los canales de potasio ATP sensibles y favorecen la apertura de canales

de calcio dependiente de voltaje; con entrada consecuente de calcio a la célula estimulando así la secreción de insulina [8]. En el caso particular de las incretinas, éstas se unen a través de receptores específicos de GLP-1 tanto en la célula beta y alfa, aumentando la secreción de insulina estimulada por la glucosa y disminuyendo la secreción de glucagón, respectivamente. Mediante la activación de la enzima adenilciclasa se produce un incremento intracelular del AMP cíclico lo cual activa a su vez a la proteína kinasa AMP dependiente; lo cual incrementa la concentración de calcio desencadenando la liberación de gránulos de secreción de insulina por medio de exocitosis. Una vez que secretan la insulina endógena hacia la sangre, ésta se fija a su receptor celular en tejidos periféricos (músculo y tejido adiposo) y activa la enzima tirosina kinasa que a su vez fosforila otras enzimas intracelulares, estimulando la translocación de transportadores de glucosa (GLUT 4) a la superficie celular. El efecto final es la incorporación de glucosa a la célula de los tejidos diana y a su vez induce la síntesis de glucógeno, la síntesis de proteínas y la lipogénesis. Otra hormona que participa en la regulación normal de la glucosa es el glucagón, secretado por las células alfa del páncreas y que

estimula la gluconeogénesis y la glucogenólisis en el hígado y en el riñón. De esta forma se disminuye la captación de glucosa en los tejidos insulinosensibles en circunstancias de ayuno, es decir, al disminuir los niveles de glucosa o insulina en sangre [9]. Las concentraciones plasmáticas de GLP-1 y GIP son muy bajas en ayunas y aumentan a los 15-30 minutos de la ingesta. El efecto incretina es muy breve debido a que permanece activo de 1 a 2 minutos luego de su secreción al ser inactivadas por la enzima dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4) [6]. Además de liberar insulina a través del páncreas, las incretinas actúan en diversos tejidos del organismo, como sistema nervioso central, el estómago y el corazón, donde tiene efectos muy diversos [10] (Ver tabla 1).

EFFECTO INCRETINA EN LA DIABETES

En el caso particular de los pacientes diabéticos el efecto incretina se encuentra alterado. El problema parece tener varios factores: una reducción de la secreción de GLP-1, un aumento del metabolismo de las incretinas o una respuesta ineficaz de ambas hormonas [11]. Existe evidencia de que los sujetos con diabetes tipo 2 no muestran el efecto incretina derivado de la administración oral de glucosa.

Tabla 1. Principales efectos metabólicos de las Incretinas

Célula diana	Acción de la incretina
Páncreas	<ul style="list-style-type: none"> Estimula la liberación de insulina inducida por glucosa Inhibe la secreción de glucagón Incrementa la respuesta de la célula beta a la glucosa Induce la neogénesis y proliferación de la célula beta Inhibe la apoptosis de la célula beta
Tracto Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> Enlentece el vaciamiento gástrico
Sistema nervioso central	<ul style="list-style-type: none"> Disminuye la sensación de apetito Promueve la saciedad Incrementa la sobrevida de las neuronas (neuroprotector)
Corazón	<ul style="list-style-type: none"> Aumenta el gasto cardíaco Disminuye valores de presión arterial
Tejido adiposo	<ul style="list-style-type: none"> Possee acciones lipogénicas similares a la insulina

Fuente: Tomado de [10, 11]

INHIBIDORES DE LA DPP4

Los actuales inhibidores de la DPP4 disponibles son: *saxagliptina*, *sitagliptina*, *linagliptina* aprobados en la mayoría del mundo, adicionalmente la *vildagliptina* es aprobada en Europa y Latinoamerica y *alogliptina* es aprobada únicamente en Japón. Su mecanismo de acción consiste en inhibir competitivamente la enzima DPP-4, logrando así concentraciones fisiológicas en sangre y por ende aumenta los niveles de las hormonas incretinas [12]. Son considerados tratamientos de segunda línea

para el tratamiento de la DM2 ya sea como monoterapia o en combinación con metformina, sulfonilureas y/o tiazolidinedionas. Sitagliptina parece ser bien tolerado en dosis de 100 mg una vez diario, mientras que vildagliptina ha sido administrada generalmente a una dosis de 50 mg dos veces al día. Linagliptina y saxagliptina ambas se administran a una dosis de 5 mg diarios. En el caso alogliptina se administran a una dosis de 25 mg diarios [12]. Entre los inhibidores de la DPP4 (saxagliptina, sitagliptina y vildagliptina) comparten la misma vía de eliminación renal, con excepción de la *linagliptina*

que se elimina por vía hepática; por lo tanto no se requiere ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal [24]. Saxagliptina es el único de este grupo que sufre metabolismo hepático (principalmente por la isoenzima 3A4 del citocromo P450) [12]. En el manejo de los pacientes con DM2 es importante considerar el control de los factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, dislipidemia y la obesidad que dicho sea de paso incrementa la mortalidad en estos pacientes [13]. Según un metaanálisis [15] se logró demostrar que los inhibidores de los DPP4 disminuyen los eventos de riesgo cardiovascular cuando se emplean por tiempo prolongado en contraste con los fármacos de uso habitual como las sulfonilureas, tiazolidinedionas (roziglitazona) e insulina. De los cuatro inhibidores de la DPP4 estudiados en el presente estudio, sitagliptina mostró mayor disminución de riesgo significativo al ser comparado con vildagliptina, saxagliptina y alogliptina (basado en estudios de poco tiempo de seguimiento) [15]. Actualmente se están realizando estudios de seguridad cardiovascular con cada una de estas moléculas. No hay estudios que indiquen un efecto en la presión arterial sistólica, sin embargo hay estudios comparativos con los Agonistas

de la GLP-1 que demuestran que los Inhibidores de la DPP4 ejercen cambios sobre el perfil de lípidos (aumento o disminución de triglicéridos) y cambios mínimos o neutros en la presión arterial [14]. Generalmente es aceptado que los inhibidores de la DPP4 tienen una excelente tolerabilidad en comparación con los agonistas de la GLP-1. Se reportan como principales efectos adversos las molestias gastrointestinales y las náuseas. Cabe resaltar su bajo riesgo de hipoglicemia debido a su mecanismo de acción y además la supresión de glucagón no ocurre cuando los niveles de glucosa en plasma son menores de 65 mg/dl con las terapias incretinas [12]. Se ha reportado casos de pancreatitis aguda por lo que se recomienda monitorizar muy de cerca a los pacientes que estén usando principalmente sitagliptina [12]. Se ha observado la aparición de reacciones de hipersensibilidad, como urticaria, edema facial, angioedema e incluso se ha descrito la aparición del síndrome de Stevens-Johnson; sin embargo nuevos estudios se encuentra en marcha [14].

ACCIONES DE LOS INHIBIDORES DE LA DPP4

- Reducción de la hemoglobina glicosilada (HbA1).
- Aumentan los niveles basales

- y prandiales de GLP-1
- Reducen la glucosa basal y prandial.
- Mejoran la función beta y alfa pancreática en la DM2
- Incrementan la masa de células beta (en animales de experimentación)
- Aumentan la sensibilidad a la insulina.
- No incremento de peso
- Bajo riesgo de hipoglicemia
- Potenciales efectos beneficiososcardiovasculares.

AGONISTAS DE LA GLP-1

La administración exógena de GLP-1 ha mostrado ser efectiva en restaurar de la respuesta insulínica directamente estimulando las células beta pancreáticas.

Actualmente se encuentran disponibles en el mercado: exenatide, liraglutide y lisixenatide (aprobado solo en Europa por la European Medicines Agency).

DIFERENCIAS ESPERABLES

Claro está que ambos grupos terapéuticos se encuentran entre opciones de gran valor e importancia para considerarlos como segunda línea de tratamiento.

En términos generales podemos mencionar que los agonistas de

	Exenatide	Exenatide LAR	Liraglutide	Lixisenatide
Origen	Exedin-4 (hormona secretada de la glándula salival del monstruo de Gila)		Análogo sintético de la GLP-1 con una sustitución de la Lis con Arg, además de la adición de un ácido graso libre de 16 carbonos que facilita su unión a la albúmina.	Análogo sintético Exedin-4
Vida media	3.3-4 horas		11-13 horas	2-4 horas
Duración del efecto	8 horas		24 horas	
Dosis de inicio y vía de administración	5 µg BID, subcutánea. 2 mg semanal, subcutánea (Exenatide LAR)		0,6 mg una vez al día, subcutánea	10 mcg una vez al día por 14 días. Luego se sube la dosis a 20 mcg, subcutánea
Vía de eliminación	Renal *contraindicado si aclaramiento de creatinina es <30 ml/min		Proteólisis generalizada	Renal
Dosis de inicio y vía de administración	5 µg BID, subcutánea. 2 mg semanal, subcutánea (Exenatide LAR)		0,6 mg una vez al día, subcutánea	10 mcg una vez al día por 14 días. Luego se sube la dosis a 20 mcg, subcutánea
Ventajas	a) Pérdida de peso b) HbA1c c) Glicemia en ayunas d) Glicemia post-prandial e) Lípidos f) Presión arterial sistólica g) Presión arterial diastólica h) Homeostasis de la célula beta i) Satisfacción del paciente	+ + + ++ + -2 mmHg -1.98 mmHg	++ ++ ++ + ++ -2.5 mmHg -1.05 mmHg	<ul style="list-style-type: none"> Reduce peso Reducción de la HbA1C Reducción de la presión arterial sistólica y diastólica. Preserva la producción de insulina al evitar la apoptosis de la célula beta (estimula su proliferación). Retrasa el vaciamiento gástrico. Estimula la secreción de insulina cuando aumenta el nivel de glucosa en sangre, lo que reduce el riesgo de hipoglicemia.
Concentración de glucagón, Cambios en el péptido C y Cociente de proinsulina		Cambios similares entre los tratamientos		----
Desventajas	a) Náuseas b) Riesgo de hipoglicemia c) Riesgo de Pancreatitis aguda	++ ++ ++	+	<ul style="list-style-type: none"> Efectos secundarios frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea, cefalea reacciones alérgicas. Riesgo de Pancreatitis Aguda Riesgo de Hipoglicemia (en combinación con una sulfonilurea y/o insulina basal).

Fuente: Modificado de [16, 17, 22]

GLP-1 requieren administración subcutánea, promueve la actividad de la GLP-1, está asociado con pérdida de peso y en general tienen gran efecto en la disminución de la glicemia [12,14]. El efecto adverso más frecuentemente observado en grupos de personas sometidos a estudio fueron las náuseas. Cabe mencionar que es de gran importancia tomar en consideración su efecto protector a nivel cardiovascular mejorando el perfil de lípidos y disminuyendo la presión arterial (principalmente la presión arterial sistólica).

Sobre los inhibidores de los DPP-4 podemos mencionar la gran ventaja de su administración oral y su efecto sobre el GLP-1 endógeno (incrementando su vida media). No producen mayor cambio en el peso (siendo mayor en los agonistas de GLP-1); al igual que su efecto protector cardiovascular. Se encuentran más asociados con efectos adversos en vías respiratorias tipo nasofaringitis y cefalea.

En seguridad y eficacia la evidencia indica que estos agentes son seguros y generalmente bien tolerados. Liraglutide y linagliptina no requieren de ajuste de dosis en pacientes con daño renal.

CONCLUSIÓN

La importancia de la presente revisión consiste en conocer

acerca de la terapia basada en el papel de las incretinas. Una mejor comprensión de las funciones desempeñadas por las incretinas en la patogénesis de la DM2 puede proporcionar a los médicos información importante para abordar al paciente diabético complementando otras terapias a través de acciones de estos agentes por la vía incretina. Por estas razones y otras mencionadas anteriormente las terapias con incretinas juegan un rol importante en los pacientes con DM2.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Chih Hao Chen Ku por su ayuda y colaboración ya que sus aportes fueron de vital importancia para la realización de esta publicación.

RESUMEN

En los últimos años se reconoce un nuevo mecanismo involucrado en la fisiopatología de la Diabetes Mellitus tipo 2: el déficit de producción y/o acción de las incretinas. Las incretinas son enterohormonas que estimulan la secreción de insulina en respuesta a la ingesta de nutrientes. Péptido similar a glucagón tipo 1 (GLP1) y péptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP) son las principales incretinas descubiertas hasta hoy.

Ambas presentan también efecto trófico sobre las células beta de los islotes pancreáticos. GLP-1 presenta otras acciones como son la inhibición de la secreción de glucagón, enlentecimiento del vaciamiento gástrico e inhibición del apetito. Ambas incretinas son rápidamente degradadas por la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). Nuevas drogas como los análogos de GLP-1 y los inhibidores de DPP-4 se presentan como una terapéutica prometedora para los pacientes con diabetes tipo 2.

Palabras clave: Diabetes, Incretinas, Dpp-4, Glp-1, Saxagliptina, Exenatide

BIBLIOGRAFÍA

1. Memoria Institucional Ministerio Salud, 2009.
2. Rother KI. Diabetes Treatment: Bringing the divide. *N Engl J Med.* 2007;15: 1499-1501.
3. Koro CE, Bowlin SJ, Bourgeois N, Fedder DO. Glycemic control from 1988 to 2000 among US adults diagnosed with type 2 diabetes: a preliminary report. *Diabetes Care.* 2004; 27: 17-20.
4. UK Prospective Diabetes Study Group. Overview of 6 year's therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes.* 1995; 44: 1249-1258.
5. Valverde A. El GLP-1, incretina antidiabética con potencial terapéutico. *Diabetol.* 2001; 17:191-198.

6. Drucker D J. Enhancing Incretin Action for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 10 (26):2929-40.
7. Camilleri M. Diabetic Gastroparesis. *N Engl J Med.* 2007; 356:820-9
8. Guyton, C.G. and Hall, J.E. *Tratado de Fisiología Médica.* 11^a Edición. Elsevier, 2006.
9. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Longo DL, Hauser SL, Loscalzo J. *Harrison: Principios de Medicina Interna.* McGraw-Hill. 17^a edición. 2009.
10. Abu-Hamda R, Rabiee A, Meneilly GS, Shannon RP, Andersen DK, Elahi D. The extrapancreatic effects of glucagon-like peptide-1 and related peptides. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(6) 1843-1852.
11. Freeman JS. Role of the incretin pathway in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 2009; 76(5): S12-S19.
12. Brown DX, Evans M. Choosing between GLP-1 Receptor Agonist and DPP-4 Inhibitors: A Pharmacological Perspective. *Journal of Nutrition and Metabolism.* 2012; 1-10.
13. Golderberg RM. Management of Unmet Needs in Type 2 Diabetes Mellitus: The Role of Incretin Agents. *Canadian Journal of Diabetes.* 2011; 35 (5): 518-527.
14. Cobble M. Differentiating among incretin-based therapies in the management of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetology and Metabolic Syndrome.* 2012; 4: 1-10.
15. Harshal P, Firas Al Badarin, Hamza Al Shami, Salman B. Meta-analysis of Effect of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol.* 2012; 110: 826-833.
16. Barnett AH. Lixisenatide : Evidence for its potential use in treatment of type 2 diabetes. *Dove Press Journal (Core evidence)* 2011;6 67 -79.
17. Rather RE, Rosenstock J, Bokat G. Original Article: Treatment Dose-dependent effects of the once daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *DIABETICMedicine.* 2010
18. Tahrani AA, Bailey CJ, Del Prato S, Barnett AH. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *Lancet.* 2011; 378: 182 -197.
19. Berlie H, Hurren KM, Pinelli NR. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists as add-on therapy to basal insulin in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy.* 2012;5 165 – 164.
20. Werner U, Haschke G, Herlin AW, Kramer W. Pharmacological profile of lixisenatide: A new GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Regulatory peptides* 164 (2010) 58- 64.
21. Christensen M, Knop FK, Holst JJ, Vilsbøll T. Lixisenatide, a novel GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *IDrugs.* 2009;12(8):503 -513.
22. Seino Y, Min KW, Niemoeller E, Takami A. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2012; 10 (14): 910–917.
23. Buse J, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt W et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: 26 week randomized, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet.* 2009; 374: 39-47.
24. Inzuchi SE, Bergenfelz RM, Buse JB, Diamant M et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetología.* 2012.