

ACTUALIZACIÓN DE TEMA

Las incretinas: nueva alternativa terapéutica para el control glucometabólico de la diabetes mellitus de tipo 2

Incretins: a new therapeutic alternative for the glycometabolic control of the type 2 diabetes mellitus

Lic. Yaily Lazo Roblejo,^I MsC. Danneris Lores Delgado^{II}

^I Facultad de Tecnología de la Salud "Dr. Juan Manuel Páez Inchausti", Santiago de Cuba, Cuba.

^{II} Farmacia Principal Municipal, Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Actualmente existen tratamientos más novedosos para controlar, de forma transitoria, los niveles de glucemia de la mayoría de los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2. Entre dichos agentes terapéuticos están aquellos que reproducen o potencian el efecto de las incretinas como los fármacos agonistas del péptido relacionado al glucagón 1 y los inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa 4, los cuales presentan ventajas como la eliminación de manifestaciones de hipoglucemias y el efecto neutro o la disminución del peso corporal. No obstante, con el transcurso del tiempo se aportarán datos clínicos concluyentes que demuestren su efectividad.

Palabras clave: diabetes mellitus de tipo 2, incretinas, control glucometabólico, péptido relacionado al glucagón 1, dipeptidil peptidasa 4.

ABSTRACT

There are now newer treatments to control temporarily the blood glucose levels of most patients with type 2 diabetes mellitus. Among these therapeutic agents are those that replicate or potentiate the effect of incretins as agonists of glucagon-related peptide-1 and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, which have advantages such as eliminating manifestations of hypoglycemia and neutral effect or decreased body weight. Nevertheless, conclusive clinical data that demonstrate their effectiveness will be provided over time.

Key words: type 2 diabetes mellitus, incretins, glycometabolic control, glucagon-related peptide1, dipeptidyl peptidase-4

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) ha tomado una "dimensión epidémica" en las últimas décadas, para convertirse en un auténtico problema de salud e importante reto asistencial debido a su elevado impacto en el uso de los recursos sanitarios requeridos en su tratamiento, así como en la prevención y el cuidado de las complicaciones propias de esta enfermedad, las cuales constituyen causa principal de su morbilidad y mortalidad.

Durante los últimos años se han desarrollado nuevas moléculas farmacológicas para el tratamiento de estos pacientes y, en la actualidad, se dispone de un número creciente de herramientas terapéuticas que permiten alcanzar el control glucémico deseable en la gran mayoría de ellos, aunque solo de forma transitoria en muchos debido a la progresión de esta compleja enfermedad. Unido a lo anterior, con frecuencia el tratamiento medicamentoso disponible está asociado a efectos indeseados, como el incremento de peso corporal, la aparición de hipoglucemias o la retención de líquidos, que pueden incrementar el riesgo cardiovascular en dichos afectados y limitan su optimización.¹

Entre los agentes terapéuticos más novedosos se encuentran los que consiguen reproducir o potenciar el efecto de las incretinas, los cuales han sido autorizados para el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 solo en combinación con otros antidiabéticos orales, excepto la sitagliptina que puede utilizarse en monoterapia en casos de intolerancia a la metformina.

De hecho, estas moléculas farmacológicas son el resultado de un proceso que se remonta a los comienzos del siglo pasado cuando se describió por primera vez la relación existente entre unas sustancias peptídicas liberadas en el intestino y la secreción pancreática. En 1932 se describió la correspondencia entre estas sustancias y la segregación endocrina del páncreas, utilizándose por primera vez el término incretina (acrónimo de *INtestinal seCRETion of INsulin*). Luego, en 1964, se refirió el "efecto incretina" y en 1986 se demostró la alteración de este fenómeno en los pacientes con DM2.²

Este trabajo se efectuó con vistas a exponer algunos aspectos generales y las ventajas de las incretinas como nueva herramienta terapéutica para el tratamiento de los pacientes con DM2.

LAS INCRETINAS COMO NUEVA ALTERNATIVA TERAPÉUTICA

- Definición de incretinas

Las incretinas son hormonas intestinales liberadas al torrente circulatorio en respuesta a la ingestión de nutrientes. Participan en la homeostasis de la glucemia, regulando la secreción de insulina y glucagón de manera dependiente de la glucosa.

Se han identificado las 2 principales incretinas: GIP (polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa) y GLP-1 (péptido relacionado al glucagón tipo 1); estas hormonas son las que provocan 50 % de la secreción de insulina por el páncreas. El GLP-1 es un polipéptido de 30 aminoácidos que se libera en las células L intestinales ubicadas principalmente en el duodeno, íleon e intestino grueso, y el GIP es un polipéptido de 42 aminoácidos, producido en las células K intestinales que están situadas principalmente en el duodeno y el yeyuno.²⁻⁵

- Mecanismo de acción de GIP y GLP-1

Las hormonas GIP y GLP-1 ejercen sus efectos a través de receptores acoplados a proteínas G. Los receptores de GLP-1 se expresan en las células alfa y beta de los islotes del páncreas, en el sistema nervioso central y el periférico, corazón, riñón, pulmón, tejido adiposo y tracto gastrointestinal, mientras que los receptores de GIP lo hacen en los islotes pancreáticos, el tejido adiposo y el cerebro.^{2,6}

Al unirse al receptor acoplado a la proteína G, tanto la GLP-1 como la GIP producen un aumento del monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) intracelular y activan a la proteinkinasa A, la cual cierra los canales de potasio sensibles al adenosín trifosfato (ATP) y, a la vez, induce al incremento de la concentración de calcio intracelular, con la consecuente realización de un sinnúmero de acciones antidiabetogénicas.^{7,8}

- Efectos de las incretinas

La GLP-1 produce un mejoramiento en la sensibilidad a la glucosa de las células alfa y beta, estimula la secreción de insulina solo en caso de hiperglucemia, disminuye la glucosa plasmática posprandial y, en ayunas, inhibe la secreción de glucagón, salvo en caso de hipoglucemia; disminuye la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}); enlentece el vaciado gástrico; inhibe la secreción de ácido gástrico y actúa sobre el hipotálamo al producir sensación de saciedad y reducir la ingesta alimentaria. Además de ello, varios estudios *in vitro* y en animales han mostrado que la GLP-1 inhibe la apoptosis de las células beta, con el aumento de la proliferación de estas y la inducción de su neogénesis a partir de células precursoras.^{9,10}

Al respecto, la GLP-1 también es conceptuada como una molécula de supervivencia debido a sus acciones citoprotectoras, tanto cardíacas como cerebrales. Hoy se conoce que cuando la GLP-1 interactúa con su receptor en la célula beta, se estimulan una serie de vías de señalización posreceptorial y se produce una activación de los fenómenos de proliferación y neogénesis, así como una desactivación de los fenómenos de apoptosis mediante inhibición de caspasas y otras formas de señalización intracelular.

Estudios experimentales en modelos animales con miocardiopatía dilatada han demostrado que la perfusión con GLP-1 produce la mejoría de varios parámetros cardiovasculares como la fracción de eyección, la resistencia periférica y la tensión arterial. También se ha observado en modelos animales, que los tratados con GLP-1 antes del fenómeno de isquemia-reperfusión, el área que se obtuvo de isquemia y de necrosis fue inferior.

La GIP ejerce efectos estimuladores sobre la secreción de insulina dependiente de glucosa y potencia la proliferación y la supervivencia de células β, pero no influye sobre la secreción de glucagón ni en el vaciado gástrico.

Como se mencionó anteriormente, el efecto insulinotrófico tanto de GIP como de GLP-1 es dependiente de las concentraciones de glucosa en plasma de una forma directamente proporcional; es decir, a mayor glucemia, mayor efecto insulinotrófico de las incretinas, lo cual implica la existencia de un mecanismo protector contra la hipoglucemia, de modo que resulta muy improbable que en presencia de concentraciones bajas o normales de glucosa en plasma, se secreten grandes cantidades de incretinas, lo que devendría una secreción excesiva de insulina.

Tanto la GLP-1 como el GIP tienen una vida media muy corta, siendo degradadas en minutos por la acción de la enzima DPP-4 (dipeptidil peptidasa 4) y dando lugar a péptidos inactivos que no tiene efectos biológicos conocidos.^{8,11,12}

- Incretinas en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2

En los pacientes que padecen DM2, la producción y secreción de GLP-1 se encuentran disminuidas, en tanto que las concentraciones de GIP son normales y exhiben, incluso, un efecto insulinotrófico atenuado. Debido a esta diferencia, los esfuerzos por innovar en

la farmacoterapia antidiabética se han centrado en la GLP-1, la cual ha mostrado una función más relevante en el control de la glucemia y una potencia superior.

Los estudios han demostrado que la administración de GLP-1 en los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 provoca, en respuesta al aumento de glucemia, un incremento de la secreción de insulina e inhibición de la secreción de glucagón, lo cual consecuentemente actúa sobre las glucemias posprandiales y la glucemia basal, sin abolirse la capacidad de respuesta ante la hipoglucemia.

Hasta la fecha se han desarrollado 2 estrategias terapéuticas que actúan sobre el sistema de las incretinas; una de ellas está dirigida a reproducir el efecto de estas hormonas por medio de la utilización de agonistas GLP-1 y la otra está enfocada a potenciar la acción de las incretinas endógenas mediante la incorporación de los inhibidores de la DPP-4.^{2,6}

- Agonistas GLP-1

Los incretín miméticos actúan como agonistas sobre los receptores GLP-1, presentan una secuencia semejante a la hormona natural, pero con mayor resistencia a la degradación por la enzima DPP-4.^{13,14}

Con referencia a lo anterior, la exenatida es uno de los medicamentos de este tipo que se ha elaborado. Se trata de un producto sintético derivado de un péptido de 39 aminoácidos llamado exendina 4, que se obtiene a partir de la saliva del reptil *Heloderma suspectum* o monstruo de Gila y presenta 50 % de semejanza con la GLP-1, pero se diferencia en el N-terminal, que le confiere resistencia al DPP-4, mas no atenúa su actividad biológica.^{15,16}

Es un fármaco eficaz en monoterapia y en asociación con hipoglucemiantes orales; no obstante, solo está aprobada para su utilización en tratamiento combinado con metformina o sulfonilurea (o ambos) en pacientes que no hayan alcanzado el control glucémico con estos medicamentos. No se ha estudiado y, por tanto, no se recomienda la utilización conjunta con insulina, meglitinidas ni inhibidores de a-glucosidasa.

También se ha obtenido la liraglutida, un análogo de GLP-1 conjugado con albúmina. Dicha unión permite que la liberación de GLP-1 a partir del sitio de aplicación sea lenta y continua, de esta manera le otorga resistencia a la enzima DPP-4 y prolonga su vida media hasta 13 horas, con lo que permite su administración una vez al día. La adición de la molécula de albúmina ha sido posible gracias a la colocación de una de ácido graso con 16 carbonos en la posición Lis26 de la cadena del péptido relacionado al glucagón tipo 1, además de ello, la liraglutida posee una sustitución Arg34Lis.

Por su parte, los incretín miméticos se administran por vía subcutánea y los efectos adversos atribuibles a este grupo de fármacos son las náuseas y vómitos que van cediendo en intensidad y frecuencia a medida que se sigue el tratamiento. En caso de la exenatida se ha descrito la aparición de anticuerpos en los pacientes, no así para la liraglutida; sin embargo, se ha podido comprobar que estos no conllevan a un impacto clínico importante.¹⁷⁻¹⁹

- Inhibidores de la DPP-4

Estos fármacos se unen a la enzima DPP-4 e inhiben de una forma reversible la hidrólisis de las incretinas endógenas, con el consiguiente aumento tanto de GIP como de los

niveles de GLP-1 plasmático, así como la potenciación de su acción, lo que produce un aumento de la respuesta insulínica y una disminución de la secreción de glucagón.²¹⁻²³

Sus efectos secundarios son escasos y la tolerancia es buena, pues no aparecen, o lo hacen mínimamente, los efectos gastrointestinales de los agonistas de GLP-1, se pueden administrar por vía oral y no forman anticuerpos; no obstante, tienen un efecto neutro sobre el peso corporal. Actualmente se comercializa la sitagliptina y la vildagliptina.²³⁻²⁵

No existen datos del efecto del tratamiento de los inhibidores de la DPP-4 sobre las complicaciones microvasculares y macrovasculares; y la mortalidad en pacientes con DM2, además de ello se desconoce la seguridad del uso de estos fármacos a largo plazo, puesto esta enzima desempeña un importante papel en el sistema inmunitario; y que tiene como sustratos, además de las incretinas, hormonas gastrointestinales, neuropéptidos, citocinas y quimiocinas.²⁶⁻²⁹

CONCLUSIONES

Con este trabajo se ha pretendido describir algunos elementos relacionados con las incretinas y el uso reciente, en la práctica clínica, lo que constituye una nueva alternativa terapéutica en la atención a pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 y, además, permite que se disponga de una opción farmacológica que garantice un mejor control durante un tiempo más prolongado y presente como ventaja potencial la ausencia de manifestaciones de hipoglucemia y su efecto neutro o de disminución del peso corporal.

No obstante sus efectos positivos, es imprudente pensar que forman una panacea en el tratamiento a personas con la enfermedad, pues como toda novedosa clase de agentes terapéuticos, se deberá demostrar, con el transcurso del tiempo, su efectividad en el control glucometabólico y la progresión de la entidad clínica, así como aportar datos clínicos concluyentes en relación con su perfil de seguridad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Puig Domingo M, Reviriego J. Las incretinas como nuevas dianas terapéuticas de la diabetes tipo 2. Rev Clin Esp. 2009;207(7):352-64.
2. Nogales Aguado P, Arrieta- Blanco F. Incretinas: nueva opción terapéutica para la diabetes mellitus tipo 2. JANO. 2010;(1756):62-6.
3. Centro Andaluz de Información de Medicamentos. Nuevos tratamientos para la diabetes mellitus tipo 2. ¿Qué aporta el efecto incretina?. Bol Ter Andal. 2009;25(2):5-8.
4. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. Cell Metab. 2006;3(3):153-65.
5. Inzuchi SE, McGuire DK. New drugs for the treatment of diabetes. Part II: Incretin based therapy and beyond. Circulation. 2008;117(4):574-84.
6. Stempa Blumenfeld O. Incretinas: Un nuevo paradigma en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Rev Endocrinol Nutr. 2009;17(2): 84-90.
7. Giménez Pérez G. Fármacs amb efecte incretina en el tractament de la diabetes de tipus 2. Butll Inf Ter. 2008;20(4):19-24.

8. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. Systematic review and metaanalysis. *JAMA*. 2007;298(2):194-206.
9. Van Gaal LF, Gutkin SW, Nauck MA. Exploiting the antidiabetic properties of incretins to treat type 2 diabetes mellitus: glucagons-like peptide 1 receptor for patients with inadequate glycemic control? *Eur J Endocrinol*. 2008;158(6):773-84.
10. Madsbad S. Treatment of type 2 diabetes with incretin based therapies. *Lancet*. 2009;373(9662):438-9.
11. Rachman J, Gribble FM, Borrow BA, Levy JC, Buchanan KD, Turner RC. Normalization of insulin responses to glucose by overnight infusion of glucagons-like peptide 1 (7-36) amide in patients with NIDDM. *Diabetes*. 1996;45(11):1524-30.
12. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagons-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006;368(9548):1696-705.
13. Centro Andaluz de Información de Medicamentos. Exenatida (DCI). Ficha Noved Ter. 2009;(2).
14. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005;143(8):559-69.
15. Barnett AH, Burger J, Johns D, Brodows R, Kendall DM, Roberts A, et al. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: a multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial. *Clin Ther*. 2007;29(11):2333-48.
16. Nauck MA, Duran S, Kim D, Johns D, Northrup J, Festa A, et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia*. 2007;50(2):259-67.
17. Exenatide (Byetta): risk of acute pancreatitis. Drug Saf Update. [Internet] 2008 [citado 12 Jun 2010];1(10). Disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON084982>
18. Dungan K, Buse JB. Glucagon-like peptide 1-based therapies for type 2 diabetes: a focus on exenatide. *Clinical Diabetes*. 2005;23(2):56-62.
19. Ahmad SR, Swann J. Exenatide and rare adverse events. *New Engl J Med*. 2008;358(18):1970-2.
20. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled in metformin alone: a randomized, doubleblind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(2):194-205.

21. Scott R, Loeys T, Davies MJ, Engel SS. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformina therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10(10):959-69.
22. Pocock N. On The Horizon Post Launch Update - Sitagliptin in type 2 diabetes. *NELM.* 2007;(1).
23. Centro Andaluz de Información de Medicamentos. Vildagliptina (DCI). Ficha Noved Ter. [Internet]. 2008 [citado 10 Nov 2010];(5). Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/ep-escuelasaludpublica/web/documentos/FNT/00013952documento.pdf>
24. Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care.* 2007;30(4):890-5.
25. Garber AJ, Schweizer A, Baron MA, Rochotte E, Dejager S. Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes mailing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(2):166-74.
26. Garber AJ, Foley JE, Banerji MA, Ebeling P, Gudbjörnsdottir S, Camisasca RP, et al. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10(11):1047-56.
27. Bolli G, Dotta F, Rochotte E, Cohen SE. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double blind study. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10(1):82-90.
28. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) para la diabetes mellitus tipo 2. Biblioteca Cochrane Plus. [Internet]. 2008 [citado 16 May 2010];(4). Disponible en: <http://www.update-software.com/BCP/BCPGetDocument.asp?DocumentID=CD006739>
29. Hinnen D, Nielsen LL, Waninger A, Kushner P. Incretin mimetics and DPP-IV inhibitors: New paradigms for the treatment of type 2 diabetes. *J Am Board Fam Med.* 2006;19(6):612-20.

Recibido:12 de diciembre de 2011

Aprobado:12 de enero de 2012

Yaily Lazo Roblejo. Facultad de Tecnología de la Salud "Dr. Juan Manuel Páez Inchausti", km 2 ½ y Autopista, Carretera de El Caney, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: ylazo@medired.scu.sld.cu