



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**Mecanismo de acción de los péptidos
insulinotrópicos GIP y GLP-1 (incretinas): papel
desempeñado en la diabetes.**

Autor: Irene Pérez-Monte Mínguez

Tutor: Carmen Álvarez Escolá

Convocatoria: Junio 2018

1. RESUMEN:

La diabetes mellitus comprende un grupo de trastornos metabólicos caracterizados por hiperglucemia debida a la resistencia a insulina y a una carencia absoluta o relativa de insulina.

El descubrimiento del péptido similar a glucagón-1 ha provocado una serie de avances en nuestra comprensión de cómo el intestino y el páncreas interactúan para regular la fisiología de la ingestión de alimentos y la glucemia.

Las hormonas incretinas (GIP y GLP-1) estimulan la secreción de insulina, regulando las concentraciones de glucosa, el metabolismo lipídico, la motilidad intestinal, el apetito, el peso corporal, etc. Además, la activación de los receptores de GLP-1 y GIP conlleva también efectos en otros tejidos (corazón, cerebro, huesos...). Todo ello ha proporcionado una base científica para el uso de fármacos análogos del receptor de GLP-1 en la diabetes mellitus tipo 2, mejorando las posibilidades de tratamiento de esta enfermedad.

ABSTRACT:

Diabetes mellitus comprises a group of metabolic disorders characterized by hyperglycemia due to insulin resistance and a relative or absolute lack of insulin.

The discovery of glucagón-like peptide-1 has led a series of advances in our understanding of how the intestine and the pancreas interact to regulate the physiology of food and blood glucose.

The incretin hormones (GIP and GLP-1) stimulate the secretion of insulin, regulating the concentrations of glucose, lipid metabolism, gut motility, appetite, body weight, etc. Moreover, activation of GLP-1 and GIP receptors also involves effects on other tissues (such as heart, brain, bones...). All this has provided a scientific basis for the use of drug analogues of GLP-1 receptor in type 2 diabetes mellitus, improving the chances of treatment of this disease.

2. INTRODUCCIÓN:

2.1. Páncreas:

El páncreas es un órgano situado detrás del estómago, extendiéndose lateralmente desde el duodeno hacia el bazo. La ancha cabeza del páncreas se dispone en el asa formada por el duodeno al salir del píloro. El cuerpo, más delgado, se extiende transversalmente hacia el bazo, y la cola es corta y de punta roma y redondeada. (1)

Es fundamentalmente un órgano exocrino, que produce enzimas digestivas y sustancias tampón, aunque también desarrolla una función endocrina. De esta forma, se compone de dos grandes tipos de tejidos: los acinos pancreáticos, que secretan estos jugos digestivos al duodeno, y los islotes de Langerhans, que secretan insulina, glucagón y otras hormonas de forma directa a la sangre.

El páncreas humano cuenta con 1 a 2 millones de islotes de Langerhans, que se organizan en torno a pequeños capilares, hacia los que vierten sus hormonas. Contienen diferentes tipos de células, que se diferencian entre sí por sus características morfológicas y de tinción:

- Células alfa: componen casi el 25 % de la totalidad de las células de los islotes, y secretan glucagón que aumenta la glucemia en respuesta a un descenso de la misma.
- Células beta: representan casi el 60 % del total de los islotes y se encuentran sobre todo en el centro de cada uno. Secretan insulina y amilina, hormona que suele liberarse en paralelo con la insulina, pese a que no se conoce bien su función. La insulina inhibe la secreción de glucagón.
- Células delta: representan el 10 % y secretan somatostatina. Es una hormona que inhibe la secreción de insulina y del glucagón en respuesta al aumento de la glucemia, de los aminoácidos, de los ácidos grasos, etc. Reduce la motilidad del estómago, del duodeno y de la vesícula biliar, ampliando el período durante el cual se asimilan los nutrientes hacia la sangre.
- Células PP, se encuentran en menor cantidad y producen una hormona denominada polipéptido pancreático que regula la producción de algunas enzimas pancreáticas.
- Células épsilon (<1%), que secretan grelina. (2)

2.2. Biosíntesis y secreción de la insulina.

La molécula de insulina está constituida por dos cadenas peptídicas unidas por dos puentes disulfuro. Su peso molecular es de 5500 Da. La cadena alfa contiene 21 aminoácidos y la

cadena beta, 30 aminoácidos. La insulina se sintetiza en las células beta pancreáticas como un polipéptido precursor con una única cadena de 86 aminoácidos, la preproinsulina. Primero, una peptidasa separa una secuencia señal de 24 aminoácidos, dando lugar a la proinsulina. Después ésta es escindida por endopeptidasas en insulina y el péptido C, y ambos son liberados de la célula en cantidades equimolares. (3)

La glucosa es el regulador esencial de la secreción de insulina por las células beta pancreáticas, aunque también ejercen su influencia aminoácidos, cetonas, diversos nutrientes, péptidos gastrointestinales, etc. La glucosa comienza a estimular la secreción de insulina cuando aquella es introducida en la célula beta por un transportador de glucosa (GLUT-2; GLUT-1 en humanos). Ya en el interior, se da la fosforilación de la glucosa por una glucocinasa (paso limitante de la velocidad de secreción de insulina). El metabolismo ulterior de la glucosa-6-fosfato provoca un aumento de la relación ATP/ADP que inhibe la actividad de los canales de potasio sensibles al ATP. Consecuentemente la célula se despolariza y se abren canales de calcio de tipo L, entrando calcio en la célula y estimulando la secreción de insulina. Se da un modelo pulsátil de secreción de insulina, con ráfagas secretoras aproximadamente cada 10 minutos.

Además, las células neuroendocrinas de las vías gastrointestinales después de la ingestión de alimentos liberan incretinas y amplifican la secreción de insulina estimulada por glucosa y suprimen la de glucagón.

Una vez se secreta la insulina hacia la sangre venosa portal, casi el 50 % de ella se degrada en el hígado. El resto, llega a circulación general, fijándose en los receptores de sus sitios diana. Al unirse al receptor estimula su actividad intrínseca de tirosina cinasa, lo que da por resultado la autofosforilación del receptor y reclutamiento de moléculas de señalización intracelulares, como los sustratos del receptor de insulina (IRS, *insulin receptor substrates*) y proteínas adaptadoras. Se inicia una cascada compleja de reacciones de fosforilación y desfosforilación que en último término provocan los amplios efectos metabólicos y mitógenos de la insulina. Por ejemplo, la activación de la vía de la cinasa de fosfatidilinositol 3' estimula la translocación de los transportadores facilitadores de glucosa (como el GLUT-4) a la superficie celular, un suceso crucial para la captación de glucosa por el músculo cardiaco y esquelético y por el tejido adiposo. En una célula no estimulada, la mayor parte de las moléculas de GLUT-4 se encuentran intracelularmente, pero la insulina duplica en los humanos el reclutamiento de este transportador. (4)

2.3. Efectos metabólicos de la insulina.

La insulina favorece el anabolismo: el almacenamiento de hidratos de carbono y lípidos y la síntesis de proteínas. También inhibe en paralelo las vías catabólicas.

La insulina actúa sobre 3 tejidos diana principales: el hígado (diana principal en estado de ayuno), tejido adiposo y músculo esquelético (son las dianas principales de la insulina en el estado posprandial).

- En el hígado, la insulina estimula la glucólisis y la síntesis de glucógeno. Al mismo tiempo suprime la lipólisis, la gluconeogénesis y glucogenolisis. Estimula la síntesis de ácidos grasos de cadena larga y la lipogénesis (síntesis de triacilglicerol). Favorece el ensamblaje de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) que transportan los lípidos hasta las células periféricas
- En el tejido adiposo, la insulina estimula la síntesis de triglicéridos a partir de glicerol-3-fosfato y ácidos grasos.
- En el músculo, estimula el transporte y el metabolismo de glucosa y la síntesis del glucógeno. Incrementa la captación celular de aminoácidos y estimula la síntesis de proteínas. (3)

2.4. Diabetes mellitus

La diabetes mellitus es la enfermedad endocrinológica que aparece con más frecuencia en la práctica clínica. Comprende un grupo de trastornos metabólicos caracterizados por hiperglucemia debida a la resistencia a insulina y a una carencia absoluta o relativa de insulina.

La diabetes mellitus primaria se suele clasificar en tipo 1 y tipo 2. Estas entidades clínicas difieren en su epidemiología, sus características clínicas y su fisiopatología

- La diabetes mellitus tipo 1 afecta aproximadamente al 15 % de los pacientes diabéticos. Puede aparecer a cualquier edad pero es habitual que se manifieste en la juventud, siendo su incidencia máxima entre los 9 y los 14 años de edad. La carencia absoluta de insulina se debe a la destrucción de las células beta pancreáticas mediante mecanismos autoinmunitarios. Es frecuente que los pacientes desarrollen cetoacidosis diabética.
- La diabetes mellitus tipo 2 afecta aproximadamente al 85 % de los pacientes diabéticos y se puede presentar a cualquier edad. Es más frecuente entre los 40 y los 80 años. Esta enfermedad se debe a una resistencia de los tejidos periféricos a la

acción de la insulina, por lo que la concentración de insulina puede ser normal o incluso elevada. No suele presentar cetoacidosis. El rasgo clínico al que va asociada con más frecuencia es la obesidad. (5)

2.5. Diabetes mellitus tipo 2 (DT2).

La diabetes mellitus tipo 2 se caracteriza por menor secreción de insulina, resistencia a dicha hormona, producción excesiva de glucosa por el hígado y metabolismo anormal de la grasa. Los dos factores de riesgo más importantes para la DT2 son los antecedentes familiares y la obesidad, la cual está íntimamente ligada con la resistencia a la insulina.

En las etapas iniciales del problema, la tolerancia a la glucosa sigue siendo casi normal, a pesar de la resistencia a la insulina, porque las células beta del páncreas logran la compensación al incrementar la producción de la hormona. Al evolucionar la resistencia a la insulina y surgir la hiperinsulinemia compensatoria, los islotes pancreáticos en algunas personas no pueden conservar el estado hiperinsulinémico y surge IGT (alteración de la tolerancia a la glucosa –*impaired glucose tolerance*-) que se caracteriza por incrementos en la concentración de glucemia posprandial. La disminución ulterior en la secreción de insulina y el incremento de la producción de glucosa por el hígado culminan en la diabetes con hiperglucemia en el ayuno. Por último surge insuficiencia de las células beta. (4)

Pero además, la diabetes mellitus no se caracteriza únicamente por la presencia de hiperglucemia sino también por sus complicaciones de aparición tardía: microangiopatía, retinopatía, nefropatía, neuropatía y macroangiopatía (o aterosclerosis acelerada)

Aproximadamente el 60 % de los pacientes diabéticos fallecen como consecuencia de enfermedades vasculares y el 35 % por enfermedades coronarias. La ceguera es 25 veces más frecuente en individuos diabéticos que en los sanos y la insuficiencia renal, 17 veces más frecuente. Existe cada día más convencimiento de que un buen control de la glucemia puede retrasar la aparición de estas secuelas, para lo que es crucial el tratamiento de la diabetes. (5)

2.6. Incretinas:

Las incretinas son hormonas peptídicas intestinales que potencian la secreción de insulina glucosa-dependiente tras la ingestión de alimentos. Las dos incretinas más estudiadas son el péptido similar a glucagón-1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*) y el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP). (6) Éstas ejercen su acción insulínica a través de distintos receptores acoplados a proteínas G, que se encuentran altamente expresados en las células

beta de los islotes pancreáticos de Langerhans. Estos receptores para GLP-1 y GIP se encuentran también ampliamente expresados en otras células aparte de en los islotes y ejercen también efectos metabólicos indirectos. Las acciones insulínótropas de estas hormonas son transitorias porque ambas son rápidamente aclaradas por el riñón e inactivadas por escisión del lado N-terminal por una exopeptidasa ubicua (con niveles particularmente elevados en hígado, riñón e intestino), la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). Aunque existen numerosos péptidos que pueden ser metabolizados por esta enzima, los principales blancos son las hormonas gastrointestinales GLP-1 y GIP. (7)

2.7. Descubrimiento incretinas:

La actividad endocrina del tracto gastrointestinal se ha estudiado durante siglos. El concepto de que el intestino controla también las secreciones de los islotes pancreáticos se apoyó en diversos experimentos demostrando que la administración de extractos de intestino disminuía la glucosa sanguínea en animales. El desarrollo de radioinmunoensayos de insulina permitió la descripción del efecto incretina. (8)

La primera hormona incretina, el péptido insulínótropo dependiente de glucosa (GIP), se aisló por John Brown en 1970 (9). Aunque GIP fue aislado mediante purificación clásica de péptidos y métodos de secuenciación de proteínas, el descubrimiento de la secuencia de GLP-1 proviene de la aplicación de los avances en DNA recombinante desarrollados en los laboratorios de Stanley Cohen, Paul Berg y Herb Boyer a principios de 1970. Esta nueva tecnología permitió una rápida y precisa predicción de la secuencia aminoacídica de proteínas. (10-11)

Se identificaron las secuencias correspondientes al proglucagón en humanos por primera vez por Graeme Bell y otros en los 1980. (12) Estas secuencias revelaron que el glucagón y las secuencias de GLP-1 eran codificadas por precursores de proteínas, llamados pre-hormonas. (10-11).

Dupre y Brown en 1973 fueron los primeros en describir el aumento de la secreción de insulina glucosa-dependiente provocado por GIP tras la comida. No fue hasta 1987 que se le atribuyó también esta actividad a GLP-1. (13)

2.8. Síntesis y secreción incretinas:

GLP-1 se sintetiza y secreta como un péptido de 30 aminoácidos de las células L enteroendocrinas del intestino delgado y grueso, tras el procesamiento del proglucagón por

una convertasa (PC1/3). La secreción basal de GLP-1 se ve aumentada por la ingestión de nutrientes incluyendo carbohidratos, grasas y proteínas.

GIP es un péptido de 42 aminoácidos sintetizado y secretado por células K enteroendocrinas localizadas mayoritariamente en el duodeno y yeyuno. La prohormona liberada es procesada por una enzima (PC2) rindiendo una proteína de 30 aminoácidos que ha demostrado ser ya activa en ratas de experimentación. La secreción de GIP es estimulada por glucosa y lípidos enterales de forma dosis dependiente. Su liberación es regulada por los productos de la digestión y actúa como un mecanismo de retroalimentación para señalar al páncreas endocrino del flujo de sustratos desde el intestino (14)

2.9. Efecto incretina.

El efecto incretina se describió en 1964 como el incremento fisiológico en la secreción de insulina que se produce tras una carga oral de glucosa, en comparación con la correspondiente carga intravenosa en bolo, como se muestra en la **Figura 1.** (15)

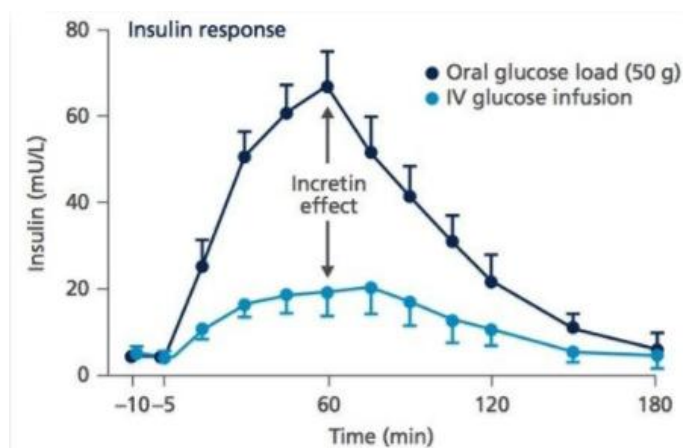


Figura 1. Incretin effect. Nauck et al. *Diabetology*. 1986; 29: 46-52.

Hay evidencia de que la mayor parte de este efecto incretina se debe a GLP-1 y GIP que se secretan en intestino, aumentando la secreción de insulina por unión a sus receptores específicos en las células beta del páncreas. Estas hormonas se liberan durante la ingestión de glucosa o de una comida en proporción al transporte de nutrientes a través del epitelio intestinal y sus efectos parecen ser aditivos.

Por ello, hay un incremento en la secreción de insulina mucho mayor cuando la sobrecarga de glucosa se realiza vía oral que cuando es intravenosa, debido a la acción del intestino secretando las incretinas. (16)

2.10. Actividad de las incretinas:

Se sabe que GLP-1 y GIP son ligandos que se unen a receptores específicos acoplados a proteínas G presentes en la membrana plasmática de muchas células, el receptor de GLP-1 (GLP-1R) y el receptor de GIP (GIPR). Esta unión provoca en las células beta del páncreas la activación de una cascada de señalización intracelular mediada por adenilato ciclasa con el consecuente aumento del AMPc intracelular y del calcio, estimulando la exocitosis de los gránulos que contienen la insulina. Esta respuesta corresponde aproximadamente al 70 % de la secreción posprandrial glucosa-dependiente de insulina. Además, estudios recientes muestran que la activación del receptor de GLP-1 favorece la proliferación de células beta y disminuye la apoptosis de éstas llevando a un incremento de la masa de células β .

La activación del GLP-1R en la célula β inicia la señalización mediante la producción de AMPc y la activación de fosfatidilinositol cinasa-3 (PI-3K). Tras la respuesta de la proteína fijadora de elementos a AMPc se continúa la señalización de otros intermediarios que regulan otros efectos, entre ellos el sustrato 2 del receptor de insulina y la transcripción de PDX-1 (factor pancreático duodenal homeobox-1). El efecto neto de la estimulación del GLP-1R sobre la proliferación de las células β y la apoptosis resulta en un incremento de islotes y tiene beneficios demostrables en modelos de roedores con insuficiencia de células β .

El GIP también tiene un efecto proliferativo y antiapoptótico sobre las células β . Los efectos citoprotectores del GIP son mediados por supresión de la caspasa-3, un conocido mediador de apoptosis. (17)

En cuanto a GLP-1, además de sus efectos sobre la secreción de insulina GLP-1, inhibe la secreción de las células alfa que combinado con el incremento de la secreción de somatostatina por las células delta, provocan una disminución de la secreción de glucagón. De esta forma el efecto neto es una disminución de la glucosa plasmática y la regulación del metabolismo de carbohidratos.

GLP-1 extiende sus acciones a otros órganos, como se observa en la **Figura 2**, como músculo, hígado y tejido adiposo, que también expresan GLP-1R

En particular, promueve la captación y almacenamiento de glucosa muscular y disminuye la producción hepática de glucosa mientras que la captación de glucosa inducida por insulina y la lipogénesis se incrementan en el tejido adiposo evitando así la liberación de ácidos grasos.

Además GLP-1 tiene un papel crucial en el control de la ingesta de alimentos, retrasa el vaciamiento gástrico y actúa en regiones hipotalámicas, participando en la regulación del apetito.

Por otro lado, GLP-1 ha demostrado tener influencia positiva en la presión sanguínea, en el balance hidroelectrolítico y en la función endotelial, teniendo así una gran contribución en la regulación metabólica cardiorenal y en la protección vascular.

Por último, también se le han atribuido acciones neuroprotectoras. (17, 18)

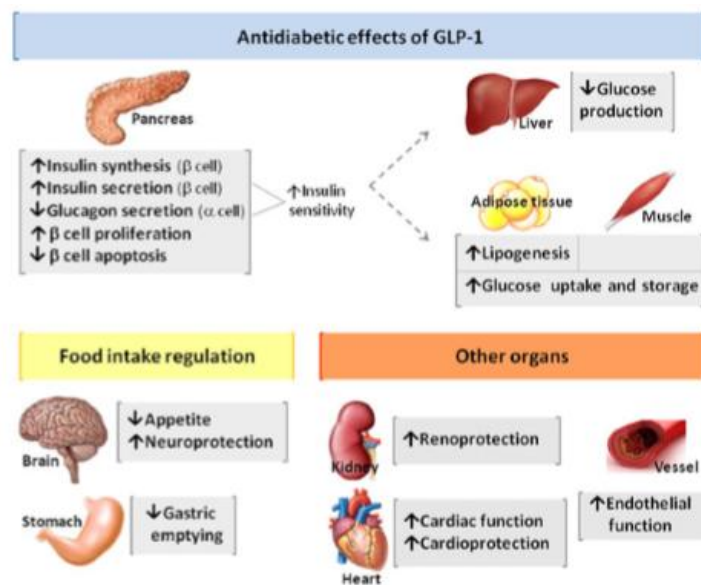


Figura 2. Efectos pleiotrópicos del péptido similar a glucagón 1 (GLP-1) en tejidos periféricos y efectos antidiabéticos. A. L. João et al. “Incretin system ABCs in obesity and diabetes-novel therapeutic strategies for weight loss and beyond”.

En cuanto a GIP a parte de su acción insulínica y su efecto ya comentado sobre la inhibición de la apoptosis, ejerce otras acciones a distintos niveles.

Se han localizado receptores de GIP en células alfa y se ha demostrado que la infusión de GIP aumenta los niveles plasmáticos de glucagón teniendo efectos glucoreguladores. La infusión de GIP aumenta los efectos insulínicos de GLP-1 (aumenta la biosíntesis y secreción de insulina por las células beta) y revierte las acciones glucagonostáticas de GLP-1 (por aumento de su secreción por las células alfa).

Además GIP posee acción sobre otros tejidos. Estimula la formación de hueso y a su vez disminuye la resorción ósea. En tejido adiposo, aumenta la lipogénesis y la secreción de

adipoquinas. En el cerebro ejerce un efecto neuroprotector (al igual que GLP-1). Sus efectos sobre los vasos sanguíneos no están del todo estudiados. (18, 19)


3. OBJETIVOS.

Los objetivos de este trabajo de revisión bibliográfica son los siguientes:

- Descripción de las propiedades de las hormonas incretinas GLP-1 y GIP (síntesis, secreción, aclaramiento, mecanismo de acción y bioactividad) y su relación con la diabetes mellitus tipo 2.
- Utilización de agonistas de GLP-1 (e inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV) como tratamiento en la terapia de la diabetes mellitus tipo 2.

4. MÉTODOS.

Para desarrollar este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de diversa literatura científica.

Como fuente de información principal se ha empleado PubMed Central  que ha permitido el acceso a bases de datos bibliográficas compiladas por la National Library of Medicine, como Medline. Dentro de la bibliografía aquí encontrada, se ha dado prioridad a aquellas publicaciones más actuales.

Además se han usado otras fuentes, como el CIMA (Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) y una serie de libros disponibles en la Biblioteca de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

5. RESULTADOS DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y DISCUSIÓN DE LOS MISMOS

5.1. Defecto incretínico en Diabetes mellitus tipo 2.

La resistencia a insulina, piedra angular de la fisiopatología de la Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), se define como la incapacidad de la insulina para promover una adecuada captación y un uso apropiado de la glucosa. La hiperinsulinemia compensatoria inicial tiende a desaparecer con la disfunción progresiva de las células beta y el agotamiento final de su capacidad secretora de insulina. A medida que los niveles de glucosa se elevan, la función de estas células disminuye aún más, finalmente llegando a la apoptosis de las células. De esta forma, se acaba desarrollando intolerancia a la glucosa y finalmente diabetes. (20)

Se sabe que la dinámica de las incretinas se encuentra profundamente alterada en la DMT2. De hecho, se ha detectado una importante reducción en la respuesta del organismo a las incretinas (efecto incretina, ya comentado anteriormente) cuando se compara individuos diabéticos con individuos sanos (**Figura 3**), lo que es presumiblemente una consecuencia del estado diabético más que una causa. (21)

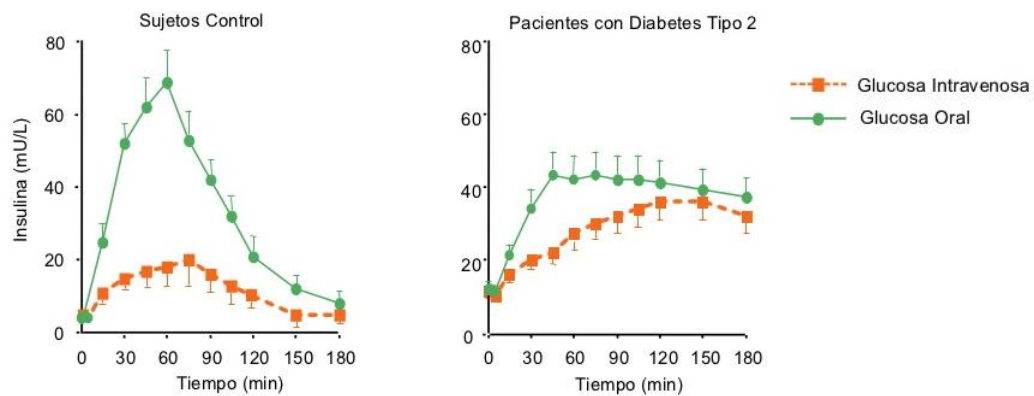


Figura 3. El efecto incretina está reducido en pacientes con Diabetes mellitus Tipo 2. Fernández M. Diabetología: rompiendo el paradigma glucocéntrico en el tratamiento de la DMT2.1986; 29: 46-52.

Este defecto incretínico se ha asociado a la secreción/degradación anómala de GLP-1 y a la acción insulínica defectuosa de GIP. Esto quiere decir que los efectos glucoregulatorios que ejerce GLP-1 se mantienen incluso en personas con DMT2 a pesar de los niveles reducidos de esta hormona que presentan estos pacientes, de ahí la importancia de la aplicación de tratamientos basados en agonistas de GLP-1.

A su vez, la aplicación terapéutica de GIP se desvanece por la pérdida de capacidad insulínica de GIP que presentan los pacientes diabéticos en comparación con los pacientes control, aunque sus niveles de GIP son normales o incluso mayores en comparación con los pacientes sanos. Se han propuesto varias explicaciones para la capacidad de respuesta a GIP alterada en DMT2, como mutaciones del receptor (GIPR), desensibilización de GIPR, defectos de señalización y/o reducción de la función y masa de las células beta. (21, 22)

La disminución de la función de las células beta en DMT2 se expresa por el deterioro de la secreción de insulina de primera fase y segunda fase. La primera fase, que corresponde a la respuesta temprana de las células beta a través de la movilización de la insulina almacenada dentro de los 10 minutos posteriores a un pico postprandial de glucosa plasmática, parece estar particularmente atenuada. Como un intento de compensación la contribución de las incretinas a la secreción de insulina en la primera fase es mayor en sujetos diabéticos

desempeñando así un papel fundamental en la pronta descarga de insulina en respuesta a un estímulo de glucosa. Sin embargo, el defecto incretínico favorece una secreción de insulina de primera fase defectuosa. (23)

Cabe destacar el efecto que ejercen las incretinas sobre la masa de las células beta. Como se introdujo anteriormente, GLP-1 y GIP ejercen, por distintos mecanismos, efectos proliferativos y antiapoptóticos sobre la masa de las células beta. De esta forma, tienen beneficios demostrables en la DMT2, derivando en un incremento de los islotes pancreáticos. (17)

Además, la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) también tiene un papel importante en la DMT2. Se sabe que los niveles y la actividad de esta enzima están aumentados en animales y pacientes diabéticos. De hecho, se ha relacionado la actividad aumentada de esta enzima con el mal control de la glucemia que presentan los pacientes con DMT2. Una posible explicación sería la citotoxicidad inducida por hiperglucemia, que lleva a la liberación de DPP-4 a la circulación por las membranas de las células endoteliales. Esto, compromete aun más el control de la glucemia, puesto que no solo esta disminuida la secreción de GLP-1 sino que también está aumentada su degradación por esta enzima. (24)

5.2. Desarrollo de nuevos tratamientos para la diabetes.

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es una de las enfermedades más extendidas en nuestra cultura actual y su combinación con otras patologías incluyendo obesidad, hipertensión arterial y dislipemia, la convierten en uno de los retos terapéuticos más importantes del siglo XXI.

A pesar de la disponibilidad de un gran arsenal de medicamentos para tratar esta enfermedad, más de la mitad de los pacientes con DMT2 todavía no tienen un control óptimo de la glucosa debido a la naturaleza progresiva de esta enfermedad, que requiere una intensificación gradual de la terapia y un cumplimiento óptimo de las medidas de dieta y estilo de vida, así como los efectos secundarios de la mayoría de los fármacos antidiabéticos, en particular hipoglucemia y aumento de peso. Por tanto surge la necesidad de un agente terapéutico más efectivo y seguro, que regule la hiperglucemia, mejore la función de las células beta, evite las complicaciones macrovasculares y microvasculares y corrija las alteraciones fisiopatológicas responsables de la DMT2. (22) Esto ha llevado al desarrollo de nuevas clases de medicamentos antidiabéticos en la última década, con moléculas prometedoras todavía emergiendo.

En contraste con el enfoque glucocéntrico tradicional, el enfoque se ha desplazado hacia uno más complejo, que enfatiza la importancia de los efectos beneficiosos de los nuevos antidiabéticos en múltiples factores de riesgo cardiovascular. (25)

Surgen así los análogos de GLP-1, aprobados 20 años después de la identificación de la molécula de GLP-1. Esto se debe a su aclaramiento renal rápido junto con su inactivación por la DPP-IV, lo que requirió el desarrollo de péptidos de acción más larga y resistencia mejorada a DPP-IV. Además, el desarrollo de náuseas y vómitos a menudo limita el incremento gradual de dosis y ha retrasado la introducción de los agonistas de GLP-1R utilizados en dosis más altas, con una mayor eficacia. De todas formas, ahora se ha hecho evidente que las tasas de náuseas y vómitos pueden reducirse considerablemente con regímenes de titulación mucho más lentos y progresivos. (26)

5.3. Terapia basada en incretinas e Inhibidores de DPP-4

Hoy en día existen numerosos análogos de GLP-1 los cuales son fármacos inyectables (exenatida, liraglutida, etc.) En cambio los inhibidores de DPP-4 son activos por vía oral. Los más desarrollados son sitagliptina, vidagliptina y saxagliptina, que tienen una eficacia parecida y efectos secundarios en general escasos. Se administran usualmente combinados con metformina (Zomarist®, Eucreas® y otros). (27)

En cuanto a los análogos de GLP-1, la exenatida (Byetta®) fue el primer fármaco disponible. La exenatida tiene aproximadamente el 50 % de su secuencia aminoacídica idéntica a la de GLP-1, compartiendo muchos de sus efectos glucoregulatorios. Sin embargo, a diferencia de GLP-1, la exenatida es resistente a la degradación por DPP-4, lo que le da una semivida de 2,4 horas en la circulación, de manera que se administra por vía subcutánea dos veces al día.

Los estudios con la molécula de exenatida establecieron muchos de los atributos ya observados con GLP-1: acciones dependientes de glucosa en células beta y alfa, restauración de la secreción de insulina de primera y segunda fase, disminución del vaciamiento gástrico, efectos de saciedad a la hora de comer, y disminución potente de la glucosa tanto en ayunas como posprandial. (28)

En los principales ensayos clínicos a largo plazo originales con exenatida como complemento de los fármacos orales, 10 µg de exenatida dos veces al día reducían aproximadamente 1 % al HbA1c y el peso corporal aproximadamente en 5 kg en pacientes con DMT2. Esto fue un momento único en el tratamiento de la DMT2 porque si bien las intervenciones anteriores

provocaban una mejoría glucémica, siempre iba asociada con el aumento de peso, o en el mejor de los casos, ni aumento ni disminución de peso. (29)

La eficacia de la exenatida también se ha comparado con los regímenes de insulina basal y bifásica en pacientes con DMT2. Se han obtenido datos de reducción equivalentes de HbA1c entre exenatida e insulina. Sin embargo, los medios por los cuales se lograron mejoras globales de glucemia difirieron entre las dos intervenciones: con insulina el tratamiento tuvo un mayor efecto reductor sobre la glucosa en plasma en ayunas, mientras que se observó una mayor reducción en la glucosa postprandial con exenatida. También destacar, que la exenatida reduce el peso corporal en todos los estudios, en contraposición con la ganancia de peso que se observa en los tratamientos con insulina. (30)

La liraglutida (Saxenda ®) es un análogo modificado del GLP-1 humano, con una sustitución del aminoácido arginina por lisina (posición 34) y la unión de un residuo de ácido glutámico con ácido palmítico a un residuo de lisina existente (posición 26) de tal forma que la liraglutida es homóloga en un 97 % al GLP-1 humano. Es resistente a la escisión por DPP-4 y tiene una vida media de 13 horas en la circulación (mayor que la exenatida), lo que la hace adecuada para la administración una sola vez al día (vía subcutánea). En los ensayos clínicos, la dosis máxima recomendada de liraglutida (1,8 mg) redujo la HbA1c en 1-1,5% y el peso corporal en aproximadamente 2 kg en diferentes ensayos en los que se comparó con otros fármacos (como metformina, glicemipirida o insulina). Además, liraglutida se comparó también con la exenatida, encontrándose que tenía una ventaja significativa sobre este fármaco en términos de disminución de HbA1c, pero efectos equivalentes sobre el peso corporal. La liraglutida por tanto fue aprobada recientemente como un agonista de GLP-1 una vez al día en dosis de 0,6-1,8 mg/día. (31)

Además de la exenatida y liraglutida, existen una serie de agonistas del receptor de GLP-1 que se encuentran en etapas más tempranas del desarrollo clínico. La taspoglutida es un análogo modificado del GLP-1 (con un 93 % de homología) y es una formulación de liberación sostenida, lo que la hace resistente a la degradación por DPP-4 y potencialmente adecuada para su administración una sola vez por semana. Sin embargo, el desarrollo de este fármaco se ha suspendido recientemente por reacciones graves de hipersensibilidad y efectos secundarios gastrointestinales. La albiglutida es un dímero genético de GLP-1 fusionado a la albúmina humana, que confiere resistencia a DPP-4, lo que hace que este agente sea potencialmente adecuado para administración una vez a la semana. La lixisenatida es una

molécula de exenatida modificada con seis residuos C-terminales de lisina, que confiere resistencia a la degradación por DPP-4 y favorece una o dos administraciones diarias. (32)

Es importante destacar también el tratamiento con inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4. Estos fármacos difieren de los agonistas del receptor de GLP-1 en que son moléculas pequeñas en lugar de péptidos, y por lo tanto pueden administrarse por vía oral en lugar de por inyección subcutánea. Inhiben la acción de DPP-4 para escindir GLP-1 a su forma inactiva y, por lo tanto, elevan los niveles de GLP-1 en la circulación. Además, la DPP-4 es una enzima ubicua en la circulación y además de GLP-1 escinde otros péptidos, como GIP. Por tanto, se infiere que los efectos hipoglucemiantes de estos fármacos son a través de sus acciones en GLP-1, pero no se puede excluir la perturbación de otros sistemas peptídicos. (6)

Dentro de este grupo de fármacos, existen algunos matices en las características farmacológicas de los mismos, que proporcionan a cada agente propiedades únicas de unión y diferencias en su acción farmacológica. El primer inhibidor de DPP-4 comercialmente disponible, la sitagliptina, se une de forma no covalente a la enzima, mientras que vildagliptina y saxagliptina se unen covalentemente a DPP-4.

La eficacia clínica de los inhibidores de DPP-4 es modesta en comparación con la observada con los agonistas del receptor de GLP-1. En ensayos clínicos a largo plazo, la sitagliptina redujo la HbA1c en un 0.6-0.7%, con una pequeña reducción en la glucosa plasmática en ayunas y provoca neutralidad de peso. Estos hallazgos se han reproducido en el trabajo clínico con vildagliptina y saxagliptina, y hay evidencia de que los inhibidores de DPP-4 en etapa temprana en desarrollo también tienen efectos similares. (33)

5.4. Comparación de la eficacia y seguridad de los análogos del receptor GLP-1 e inhibidores de DPP-4.

En estudios comparativos de ambas clases de fármacos, los agonistas del receptor de GLP-1 han demostrado un efecto reductor de la glucemia más potente que los inhibidores de la DPP-4, junto con la pérdida de peso en lugar de la neutralidad del peso. Además, parece que las acciones en los islotes y los efectos sobre el vaciamiento gástrico son más potentes con las concentraciones farmacológicas logradas con las terapias inyectables, junto con los efectos sobre la saciedad y la ingesta de alimentos, que probablemente contribuyan a la pérdida de peso observada.

Por otro lado, la introducción de nuevos enfoques terapéuticos y nuevos fármacos requiere una evaluación adecuada de su seguridad. El perfil de seguridad de los agonistas del receptor

de GLP-1 parece bastante constante en diferentes estudios. En primer lugar, los problemas más comunes informados con terapias basadas en incretinas son los problemas de tolerabilidad. Las náuseas son el evento más comúnmente reportado, y tiende a ser un fenómeno de vida corta en los primeros días o semanas de terapia, pero hay una minoría de pacientes que tienen síntomas más severos y no tolerarán la terapia. Otros efectos secundarios gastrointestinales (por ejemplo, diarrea) se observan con menos frecuencia.

Los inhibidores de DPP-4, a diferencia de los agonistas del receptor de GLP-1, son bien tolerados con respecto a los efectos secundarios gastrointestinales en la mayoría de los pacientes.

El riesgo de hipoglucemia es una consideración importante para la terapéutica de la diabetes. Debido a la propia naturaleza de las acciones del GLP-1 en las células beta, el riesgo de hipoglucemia producida por estos fármacos es poco común (lo cual es una ventaja frente a la terapia habitual con insulina). (34)

5.5. Uso actual y futuro:

Actualmente, múltiples agonistas de GLP-1R están indicados para el tratamiento de T2D, y la liraglutida también está aprobada para la obesidad; sin embargo, se están explorando indicaciones como la esteatohepatitis no alcohólica, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer. De hecho, varios ensayos clínicos aleatorizados controlados han demostrado una mejoría clínica significativa en sujetos humanos con enfermedad de Parkinson. A pesar del atractivo de los actuales agonistas de GLP-1R para el tratamiento de DMT2, la penetración en el mercado de muchos agonistas de GLP-1R sigue siendo algo decepcionante, lo que plantea dudas sobre el posible atractivo clínico, los gastos y el éxito comercial de las formulaciones más nuevas. (35)

6. CONCLUSIÓN

El péptido similar a glucagón-1 (GLP-1) y el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) son liberados por el intestino delgado ante la ingesta de alimentos y estimulan la secreción de insulina, que ejerce sus efectos anabólicos propios como almacenamiento de hidratos de carbono y lípidos y la síntesis de proteínas.

La dinámica de las incretinas, se encuentra alterada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Esto se debe en parte a la secreción y degradación anómala de GLP-1 por lo que la acción insulínica de GLP-1 se mantiene, pero existe un déficit de esta hormona, de ahí la importancia de los tratamientos basados en agonistas de GLP-1.

El descubrimiento de terapias basadas en incretinas ha mejorado notablemente nuestras posibilidades de tratamiento de DMT2, debido no solo a su buena eficacia antidiabética sino también a otros efectos positivos tales como reducción del peso corporal y presión sanguínea y mejora de la dislipidemia, así como su posible neuroprotectividad y cardioprotectividad. Además aborda un aspecto previamente descuidado de la fisiopatología de la diabetes, el defecto incretínico y tienen el potencial para la modificación de la enfermedad al provocar mejoras fundamentales en la función de las células beta. Por otro lado, tanto la terapia con análogos del receptor de GLP-1 como con inhibidores de DPP-4 tiene importantes efectos en la disminución de la glucosa y un bajo potencial hipoglucémico (a diferencia de las terapias tradicionales).

7. BIBLIOGRAFÍA.

- (1) Frederic H. Martini, Michael J. Timmons y Robert B. Tallitsch. *Anatomía humana*. 6ª Edición. Madrid: Pearson; 2009.
- (2) John E. Hall, Arthur C. Guyton. *Tratado de Fisiología médica*. 12ª Edición. Barcelona: Elsevier; 2011.
- (3) John W. Baynes, Marek H. Dominiczak. *Bioquímica médica*. 4ª Edición. Barcelona: Elsevier; 2015.
- (4) Harrison. *Principios de medicina interna*. 18ª Edición. México D. F.: McGraw-Hill Interamericana; 2012.
- (5) Allan Gaw, Michael J. Murphy, RajeevSrivastava, Robert A. Cowan, Denis St. J. O'Reilly. *Bioquímica clínica*. 5ª Edición. Barcelona: Elsevier; 2014.
- (6) Drucker DJ, Nauck MA. *The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes*. Lancet. 2006; 368:1696–1705
- (7) Drucker, D.J. *The biology of incretin hormones*. CellMetab. 2006; 3, 153–165.
- (8) Drucker DJ. *Evolving concepts and translational relevance of enteroendocrine cell biology*. J ClinEndocrinolMetab. 2016; 101(3):778–786.
- (9) Brown JC, Dryburgh JR. *A gastric inhibitory polypeptide*. Can J Biochem. 1971; 49(8):867–872.
- (10)Lund PK, Goodman RH, Habener JF. *Pancreatic pre-proglucagons are encoded by two separate mRNAs*. J BiolChem. 1981; 256(13):6515–6518.

- (11) Lund PK, Goodman RH, Montminy MR, Dee PC, Habener JF. *Anglerfish islet preproglucagon II. Nucleotide and corresponding amino acid sequence of the cDNA*. J Biol Chem. 1983; 258(5):3280–3284
- (12) Bell GI, Sanchez-Pescador R, Laybourn PJ, Najarian RC. *Exon duplication and divergence in the human preproglucagon gene*. Nature. 1983; 304(5924):368–371
- (13) Dupre J, Ross SA, Watson D, Brown JC. *Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man*. J Clin Endocrinol Metab. 1973; 37(5):826–828.
- (14) Habib, A. M., Richards, P., Cairns, L.S., Rogers, G.J. *Overlap of endocrine hormone expression in the mouse intestine revealed by transcriptional profiling and flow cytometry*. Endocrinology. 2012; 153, 3054-3065.
- (15) Creutzfeldt W. *The history of the incretin concept*. Regul Pept. 2005; 128: 87-91.
- (16) Vilsbøll T, Krarup J, Sonne S, Madsbad A, and Holst JJ. *Both GLP1 and GIP are insulinotropic at basal and postprandial glucose levels and contribute nearly equally to the incretin effect of a meal in healthy subjects*. Regul Pept. 2013; 114: 115–121, 2003.
- (17) Seino Y, Fukushima M, Yabe D. *GIP and GLP-1, the two incretin hormones: similarities and differences*. J Diabetes Investig. 2010; 1: 8-23.
- (18) Baggio LL, Drucker DJ. *Biology of incretins: GLP-1 and GIP*. Gastroenterology. 2001; 132: 2131-57.
- (19) Mentis, N., Vardarli, I. Köthe, L. D., Holst, J. J., Deacon, C.F. Theodorakis, M., MEier, J. J., and Nauck, M.A. *GIP does not potentiate the antidiabetic effects of GLP-1 in hyperglycemic patients with type 2 diabetes*. Diabetes. 2011; 60, 1270-1276
- (20) Wilcox G. *Insulin and insulin resistance*. Clin Biochem Ver. 2005; 26: 19-39
- (21) Holst JJ, Gromada J. *Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans*. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2004; 287: E199-206.
- (22) Cernea S. *The role of incretin therapy at different stages of diabetes*. Rev Diabet Stud. 2011; 8: 323-38.
- (23) Woerle HJ, Carneiro L, Derani A, Göke B, Schirra J. *The role of endogenous incretin secretion as amplifier of glucose-stimulated insulin secretion in healthy subjects and patients with type 2 diabetes*. Diabetes. 2012; 61: 2349-58.
- (24) Mannuci E, Pala L, Ciani S et al. *Hyperglycaemia increases dipeptidyl peptidase IV activity in diabetes mellitus*. Diabetología. 2005; 48: 1168-72.

- (25) Holst JJ, Deacon CF, Vilsboll T, Kraup T, Madsbad S. *Glucagon-like peptide-1, glucose homeostasis and diabetes*. Trends in Molecular Medicine. 2008; 161-168
- (26) Bak MJ et al. *Specificity and sensitivity of commercially available assays for GLP-1: implications for GLP-1 measurements in clinical studies*. Diabetes Obes Metab. 2014; 16 (11): 1155-1164
- (27) P. Farreras, C. Rozman. *Metabolismo y nutrición. Endocrinología*. XVII Edición. Barcelona; Elsevier. 2014.
- (28) Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS et al. *Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with T2D*. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88: 3082–9.
- (29) Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL et al. *Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with T2D treated for at least 3 years*. Curr Med Res Opin. 2008; 24: 275–86.
- (30) Barnett AH, Burger J, Johns D et al. *Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with T2D previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: A multinational, randomized, open-label, 2-period, crossover non inferiority trial*. Clin Ther. 2007; 29: 2333–48
- (31) Nauck M, Frid A, Hermansen K et al. *Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in T2D: The LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study*. Diabetes Care. 2009; 32: 84–90.
- (32) Ratner RE, Rosenstock J, Boka G; *On behalf of the DRI6012 study investigators. A dose-finding study of the new GLP-1 agonist AVE0010 in T2D insufficiently controlled with metformin*. Diabetes. 2008; 58 (Suppl. 1): 433P (Abstract).
- (33) Aschner P, Kipnes MS, Luncford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE; *Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with T2D*. Diabetes Care. 2006; 29: 2632–7.
- (34) Buse JB, Rosenstock J, Sesti G et al. *Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for T2D: A 26-week randomized, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6)*. Lancet. 2009; 374: 39–47.
- (35) Athauda D, et al. *Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet. [https://doi.org/10.1016/S01406736\(17\)31585-4](https://doi.org/10.1016/S01406736(17)31585-4).