



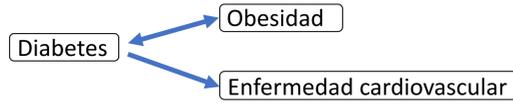
# MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS INCRETINAS PAPEL DESEMPEÑADO EN DIABESIDAD

Miguel Ángel Bruni Montero  
Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Farmacia.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad metabólica que afecta a más de 400 millones de adultos en todo el mundo.

Tan importante como la propia enfermedad son los factores de riesgo que lleva asociados:



La insulina es la principal hormona que interviene en el metabolismo de los glúcidos, su secreción es mayor tras la ingesta oral de alimentos en comparación con la administración parenteral de nutrientes.

Esta diferencia se debe al denominado efecto incretina. Las incretinas son hormonas gastrointestinales cuya función principal, pero no única, es estimular la secreción de insulina tras la ingesta de alimentos.

## OBJETIVOS

- 1 Detallar las acciones de las incretinas sobre el organismo.
- 2 Analizar las rutas bioquímicas mediante las cuales ejercen dichas acciones.
- 3 Evaluar el impacto de la diabetes mellitus y la importancia de seguir investigando nuevas y mejores terapias.
- 4 Describir las ventajas e inconvenientes de los fármacos comercializados que actúan sobre la acción de las incretinas con respecto a otras terapias.

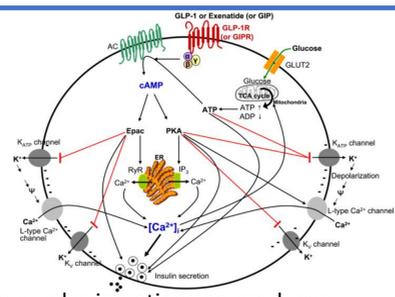
## MATERIALES Y MÉTODOS

Búsqueda bibliográfica en bases de datos online: Pubmed, Scielo, Cochrane y Google Scholar  
Palabras clave: diabetes, obesidad, incretinas, hormonas gastrointestinales, GIP y GLP-1

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 01 Secreción de insulina

Aumento de AMPc  
↓  
Activación de PKA y Epac  
↓  
Aumento de Calcio intracelular



Este aumento es dependiente de glucosa por lo que las incretinas no producen hipoglucemia.

En diabetes mellitus tipo 2 GIP pierde su acción insulínica

### 02 Secreción de glucagón Biosíntesis de insulina

Las incretinas no solo potencian la secreción de insulina sino que inhiben la secreción de glucagón cuya acción antagoniza a la de la insulina y aumentan la biosíntesis de insulina.

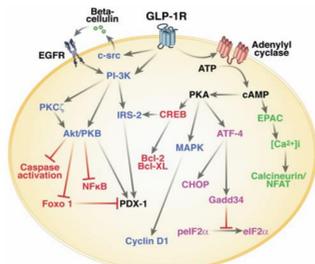
Solamente GLP-1 inhibe la secreción de glucagón. El mecanismo todavía no está del todo claro pero se sospecha que lo realiza a través de la secreción de somatostatina.

El aumento en la biosíntesis esta mediado por:

- ↑ [Ca<sup>2+</sup>] → Activación calcineurina → Traslocación al núcleo de **NFAT**
- Aumento de la transcripción y unión al gen promotor de la insulina de **PDX-1**

### 03 Proliferación de células β

Calcineurina → NFAT  
PKA → CREB → IRS2  
PI-3K → PDX-1 → Ciclina D1



Las incretinas ayudan a mantener la masa de células β retrasando la necesidad de emplear insulina en pacientes con diabetes tipo 2.  
Las incretinas se auto limitan a este nivel para evitar la proliferación descontrolada.

### 04 Apoptosis de células β

IRS2 → AKT/PKB → NF-κB → Bcl-2  
CREB → Bcl-2 y Bcl-XL  
ATF4 → GADD34

La reducción de la apoptosis junto con el aumento en la proliferación consiguen un efecto sinérgico en el mantenimiento de la masa de células β lo cual ayuda a la capacidad secretora de insulina del páncreas.

### 05 Cerebro y estómago

GIP estimula la proliferación celular en el cerebro y participa en la modificación del comportamiento.

GLP-1 tiene un efecto neuroprotector potenciando la proliferación celular y reduciendo la apoptosis inducida por glutamato. Adicionalmente reduce el apetito.

Sobre el estómago GLP-1 es un potente inhibidor de la secreción gástrica y del vaciamiento gástrico. Este efecto ayuda a retrasar el paso de glucosa a la circulación sanguínea.

### 07 Hígado

En hígado GLP-1 reduce la producción endógena de glucosa. El mecanismo exacto se desconoce pero se cree que no es por acción directa.

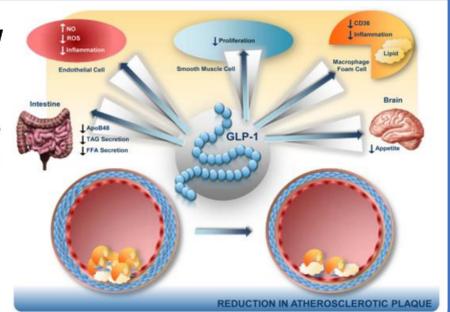
Esta capacidad de regular la producción de glucosa hepática es independiente de su actividad incretina y, por tanto, de la insulina.

Por este motivo se ha propuesto su posible utilidad terapéutica en diabetes tipo 1. Análogos de GLP-1 como Liraglutida y Exenatida usados en conjunto con un antagonista del receptor de glucagón han mostrado eficacia a este nivel.

### 08 Sistema cardiovascular

Estudios preclínicos han mostrado efectos prometedores sobre el sistema cardiovascular:

- 1 Mejora del flujo sanguíneo.
- 2 Reducción de marcadores de inflamación.
- 3 Reducción en la formación de placas de ateroma.



## CONCLUSIONES

➤ Terapias basadas en incretinas ➔ Análogos de GLP-1  
➔ Inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa 4

➤ Control eficaz de la glucemia actuando sobre factores de riesgo añadidos

➤ Acciones extrapancreáticas de gran importancia que avalan continuar investigando

Agonistas de GLP-1R	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exenatida</li> <li>Liraglutida</li> <li>Exenatida de liberación prolongada</li> <li>Lixisenatida</li> <li>Sitagliptina</li> <li>Vildagliptina</li> <li>Saxagliptina</li> <li>Linagliptina</li> <li>Alogliptina</li> </ul>
Inhibidores de DPP4	

Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> <li>No producen hipoglucemia</li> <li>Reducción de peso asociada al control de la glucemia</li> <li>Posible mejoría del estado cardiovascular de los pacientes</li> </ul>
Desventajas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Administración subcutánea de los agonistas de GLP-1R</li> <li>Desarrollo de anticuerpos frente a agonistas GLP-1R</li> <li>Efectos adversos graves en algunos casos</li> </ul>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132: 2131–2157.
2. Kim W, Egan JM. The Role of Incretins in Glucose Homeostasis and Diabetes Treatment. *Pharmacol Rev* 2008; 60: 470–512.
3. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev* 2012 Apr; 33(2): 187-215.
4. Ahrén B. Hepato-incretin function of GLP-1: Novel concept and target in type 1 diabetes. *Diabetes* 2015; 64: 715–717.
5. Hattori Y, Jojima T, Tomizawa A, Satoh H, Hattori S, Kasai K et al. A glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue, liraglutide, upregulates nitric oxide production and exerts anti-inflammatory action in endothelial cells. *Diabetologia* 2010; 53: 2256–2263.

\* Bibliografía completa a disposición de los interesados.

\* Imágenes obtenidas de 2, 1 y 3 (en orden de aparición)