

El efecto incretina y su participación en la diabetes mellitus tipo 2

RESUMEN

Las incretinas son hormonas producidas en el tracto gastrointestinal en respuesta a la ingesta de alimentos y con efecto sobre las células de los islotes de Langerhans, que aumentan la secreción y liberación de la insulina y disminuyen la secreción de glucagón dependiendo de la glucosa circulante. Las principales incretinas son el GLP1 y el GIP. El "efecto incretina" consiste en la mayor liberación de insulina por el páncreas cuando el estímulo de glucosa es gastrointestinal, comparado a cuando el estímulo es endovenoso. Este efecto está alterado en pacientes con diabetes tipo 2. El efecto incretina se puede aumentar de dos formas: producir un GLP1 que no sea inactivado por DPP4, es decir, un análogo de GLP1; o inhibir a la enzima que desactiva a las incretinas mediante lo que se llama inhibidores de DPP4. Hay dos análogos de GLP1, exenatide y liraglutide, y algunos otros en investigación. Hay tres inhibidores de DPP4: sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina. Con ellos se logrará mejorar la glucemia en pacientes con DM2 y, por lo tanto, la hemoglobina glucosilada, con un perfil de seguridad adecuado, baja posibilidad de hipoglucemias y sin incremento o disminución de peso en los pacientes.

SUMMARY

In the gastrointestinal tract we produce hormones, called incretins, in response to food ingestion with a direct effect on pancreatic β and α cell improving the insulin and glucagon response to glucose. The effect consisting in a greater secretion of insulin with a glucose stimulus from the gut or IV injection is called "the incretin effect". The main incretins are: glucagon like peptide-1 (GLP1) and glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP). The action of both incretins is very short due to a rapid inhibition in the circulation by an enzyme dipeptidylpeptidase IV (DPP4). In type 2 diabetics, the incretin effect is altered and can be improved by elaboration of a GLP1 resistant to the action of DPP4 (GLP1 analogs) or by direct inhibition of DPP4 producing better effect of native GLP1 and GIP. We have exenatide a derivative from exendin 4, and liraglutide very similar to the native human GLP1. Three inhibitors of DPP4: sitagliptin, and vildagliptin and saxagliptin produce a prolonged inhibition of DPP4 and as a consequence increased effect of native incretins with better control of fasting and postprandial glucose and improve on A1c with a very few hypoglycemic events.

Clínica Cuauhtémoc y Famosa, Hospital Universitario "Dr. José E. González", Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México

Comunicación con:
Sergio Zúñiga-Guajardo.
Correo electrónico:
sergiozungua@gmail.com;
szungua@ccm.pemsa.com.mx

Introducción

Durante las últimas dos décadas hemos sido testigos de cambios importantes en el conocimiento sobre la patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Anteriormente se aceptaba el involucro únicamente de la resistencia a la insulina como un factor presente en casi todos los pacientes con DM2 y la disfunción de célula β como un componente necesario para el desarrollo de esta patología.^{1,2} En la actualidad se han reconocido otros factores etiopatogénicos, probablemente igual de importantes, que se deben tomar en cuenta al planear la estrategia terapéutica.

En la fisiología normal del mantenimiento de la glucemia es muy importante la interacción de la insulina, el glucagón (función de islote pancreático), la capacidad de las células de los tejidos muscular, adiposo y hepático para captar la glucosa (sensibilidad a la insulina) y de factores que estimulan o inhiben la función de las células de los islotes conocidos como incretinas, amén de otros en estudio.

La falla de las células β para adaptarse a las necesidades sistémicas de insulina, que se incrementa por la resistencia periférica tanto del músculo como del tejido adiposo y en menor parte del hígado, lleva a una disminución en el metabo-

Palabras clave

incretinas
diabetes
insulina
glucosa

Key words

incretins
diabetes
insuline
glucose

mo de la glucosa mediado por esta hormona, lo que genera hiperglucemia. Se ha estudiado el papel del glucagón en la fisiopatología de la diabetes y es aceptado que en los pacientes con DM2 hay un incremento en la concentración plasmática de esta hormona, que al actuar sobre el hígado produce un aumento en la glucosa que se manda a la circulación y contribuye a la hiperglucemia.

El control de la secreción de insulina y de glucagón por las células del islote pancreático depende principalmente de la glucosa circulante, pero intervienen otros estímulos como aminoácidos, estímulos nerviosos y ahora también se conoce el efecto de algunas hormonas producidas por el tracto gastrointestinal.

La mayor secreción de insulina en respuesta a una carga oral de glucosa comparada con la administración intravenosa de la misma cantidad de glucosa, se llama "efecto incretina" y es conocida desde hace mucho tiempo, pero no se sabía cómo era producida ni se había aislado el o los factores responsables.

Recientemente ha llamado la atención el efecto disminuido de estas hormonas gastrointestinales, conocidas como incretinas. El GLP1 (péptido 1 similar al glucagón) y el GIP (polipéptido insulínico dependiente de glucosa, antes llamado polipéptido inhibitorio gástrico) son las hormonas enteroendocrinas liberadas a la circulación en respuesta a la ingesta de nutrientes y que llevan a cabo su efecto principalmente en el islote de Langerhans sobre las células α y β , regulando su secreción.³⁻⁵

En esta revisión examinaremos la fisiopatología de las incretinas, su papel en la DM2, el conocimiento actual de la alteración de la regulación de estas enterohormonas y el tratamiento basado en el uso de miméticos de incretinas (análogos de GLP1 e inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa IV [DPP4]).

Fisiología de las Incretinas

El GLP1 es producido por las células L (intestino delgado distal y colon proximal) y el GIP por las células K (intestino delgado proximal) del tracto gastrointestinal. El término de "incretinas" se debe al efecto principal de ambas hormonas, el incremento en la secreción de insulina en una forma dependiente de la concentración de glucosa, que activa receptores específicos (7-transmembrana, acoplados a proteína-G) en las células β y α .² También existen estos receptores en diversos tejidos del organismo, como en el sistema nervioso central, el estómago, el nervio vago, el pulmón, el co-

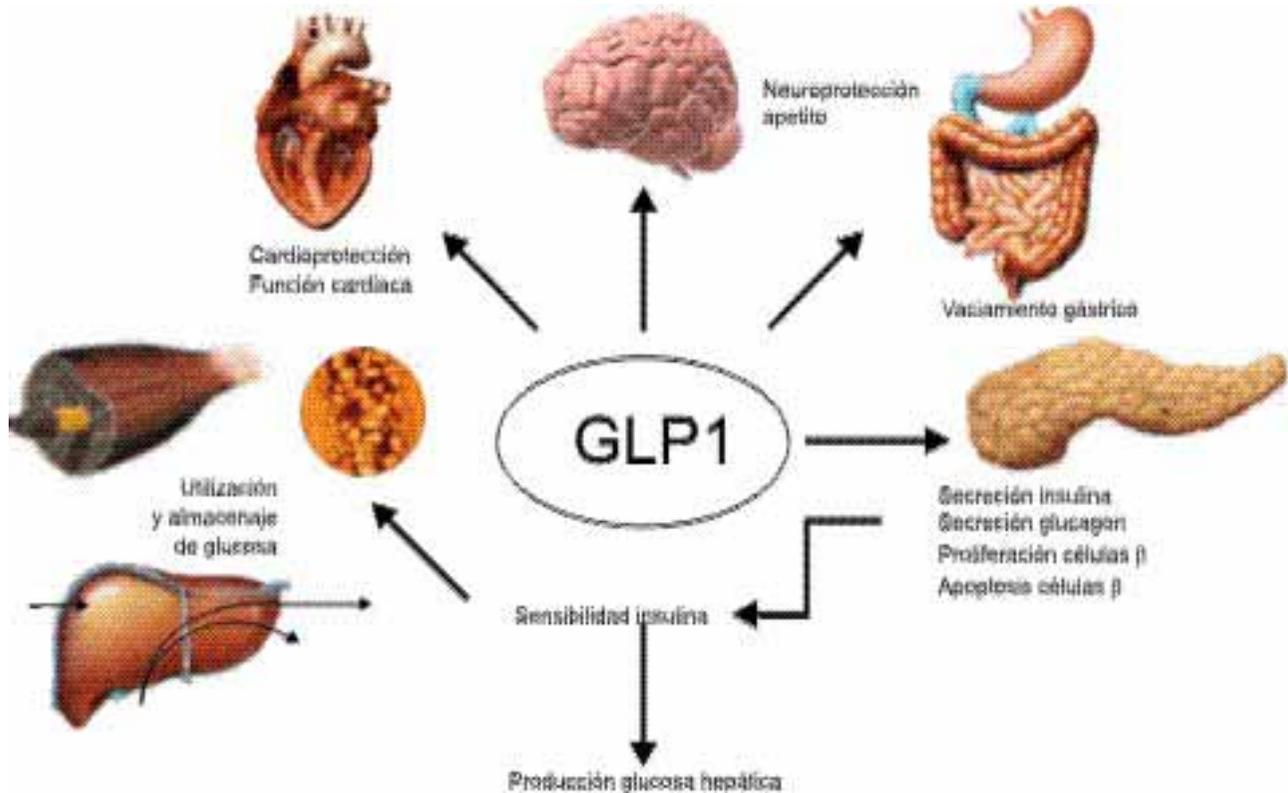


Figura 1. Efectos del GLP1 en diferentes tejidos. La mayoría de los efectos son mediados por GLPr, con excepción de la sensibilidad a la Insulina en hígado, grasa y músculo, que son efectos indirectos

razón, los adipocitos, el riñón, entre otros, donde tienen efectos muy diversos.⁶

El GIP promueve la secreción de hormonas del adipocito (resistina) y aumenta la secreción de glucagón por las células β del páncreas. Por su parte, el GLP1 inhibe la liberación del glucagón, inhibe el vaciamiento gástrico y la ingesta de comida. También tiene efectos cardioprotectores y neuroprotectores.^{5,6}

En el paciente con DM2 recientemente diagnosticado y con un control glucémico adecuado, la secreción de GLP1 y GIP en respuesta a una comida está preservada o incluso aumentada cuando se compara con sujetos sanos, pero el efecto sobre las células del islote está disminuido, probablemente debido a una acción incrementada de la enzima encargada de neutralizar a las hormonas gastrointestinales mencionadas, conocida como dipeptidilpeptidasa 4 (DPP4). Sin embargo, en el paciente con DM2 de larga evolución o con un control inadecuado, la respuesta de GLP1 está disminuida y la de GIP no muestra cambios.⁵ Además, la respuesta de insulina a GLP1 exógeno es tres a cuatro veces menor en la DM2. Sin embargo, la administración de GLP1 es capaz de incrementar la secreción de insulina a niveles normales y disminuir los niveles de glucosa de forma efectiva.⁷

El efecto de las incretinas es muy breve debido a que inmediatamente después de ser liberadas a la circulación son inactivadas por la DPP4, que pertenece al grupo de las proteasas séricas, enzima con amplia distribución en el organismo y niveles particularmente elevados en hígado, riñón e intestino. Aunque existen numerosos péptidos que pueden ser metabolizados por esta enzima, los principales blancos son las hormonas gastrointestinales GLP1 y GIP. La inactivación la ejerce al unirse a los dipéptidos N-terminales (His⁷-Ala⁸) del GLP1, 7-36, para dar origen a su metabolito inactivo GLP1, 9-36. En relación con el GIP, 1-42, su inhibición por la DPP4 produce el metabolito inactivo GIP, 3-42; ambos son eliminados por vía renal. Esta inactivación realizada por la enzima es un objetivo terapéutico, ya que si bloqueamos su efecto logramos que la vida media de ambas hormonas gastrointestinales sea más prolongada y así su acción se lleva a cabo con mayor eficiencia. Los inhibidores de la DPP4 son, actualmente, parte del arsenal terapéutico con el que contamos para alcanzar niveles endógenos activos mayores de GLP1.

Por lo tanto, las estrategias terapéuticas para la DM2 en el campo de las incretinas están enfocadas en el uso de GLP1, análogos de GLP1, agonistas del receptor de GLP1 (GLP1r) e inhibidores de DPP4.¹⁻⁵

Péptido similar al glucagón tipo 1

El péptido similar al glucagón-1 (GLP1) es escindido del pro glucagón en células de la mucosa intestinal llamadas células L y es secretado principalmente como un péptido amidado de 30 aminoácidos, GLP1 (7-36)NH₂ (12). Las células L se encuentran distribuidas en el intestino delgado distal y colon. El GLP1 es liberado en respuesta a la ingesta de grasa y carbohidratos. En el sistema nervioso central también se produce GLP1; las neuronas productoras de GLP1 se encuentran en el núcleo del tracto solitario y se extienden a regiones del hipotálamo que son importantes en la regulación de la ingesta de alimentos.

Además de la acción liberadora de insulina en respuesta a la concentración sérica de glucosa, el GLP1 reduce la secreción de glucagón, retrasa el vaciamiento gástrico y suprime la producción hepática de glucosa (figura 1).¹⁻³

Existen estudios que sugieren que el GLP1 en el sistema nervioso central induce saciedad y que puede aumentar el gasto energético por elevación de la temperatura corporal. El GLP1 periférico influye la homeostasis de glucosa y energía. No se sabe aún como interactúan los sistemas de GLP1 central y periférico.³

La administración subcutánea de GLP1 durante tres semanas mostró mejoría importante en el control glucémico posprandial de pacientes con DM2 mal controlada.⁷ La infusión de GLP1 ha mostrado tener un efecto dosis dependiente en la reducción de la ingesta de alimento en humanos.⁸

De igual manera, el exenatide, un agonista de larga acción sobre el receptor de GLP1 es útil en la regulación de la homeostasis de la glucosa en la DM2. Además de reforzar la secreción de insulina y suprimir la liberación de glucagón, induce pérdida de peso.⁹ De manera similar al anterior, se tiene ya un análogo del receptor de GLP1, la liraglutida, que al administrarse una sola vez al día en forma subcutánea logra mejorar la glucemia incrementando la secreción y liberación de insulina¹⁰ en respuesta a la hiperglucemia, al mismo tiempo que suprime la liberación de glucagón; a diferencia de la exenatida, no ejerce un efecto importante en el vaciamiento gástrico y se considera con efecto más leve sobre la disminución de peso.¹¹

En estudios recientes se ha visto la posibilidad de que en algunos tejidos como el cardiaco, los receptores de GLP1 sean diferentes y respondan mejor al metabolito resultante de la acción de DPP4 (GLP1 9-36NH₂).¹²

Otra de las incretinas que se ha estudiado intensamente es el GLP2, elaborado en las células L

Quintanilla-García C et al.

Efecto incretina y diabetes mellitus

y cuya acción se ejerce sobre la absorción de los nutrientes e inhibe la secreción de jugo gástrico y la motilidad. Otro de sus efectos es sobre la apoptosis de las células de la mucosa intestinal, disminuyéndola y estimulando la proliferación de los enterocitos.¹³

Polipéptido insulínico dependiente de glucosa

El GIP es un péptido de 42 aminoácidos producido por las células K del duodeno y yeyuno. La secreción de GIP es estimulada por glucosa y lípidos enterales de forma dosis dependiente.¹ Su liberación es regulada por los productos de la digestión y actúa como un mecanismo de retroalimentación para señalar al páncreas endocrino del flujo inminente de sustratos desde el intestino.¹⁰

Solo se ha identificado un receptor para GIP (GIPr) y se cree que media todos los efectos fisiológicos del péptido (figura 2). El GIPr está expresado en las células β de los islotes, en el tracto gastrointestinal superior, adipocitos, corteza adrenal, hueso, hipófisis y una variedad de regiones cerebrales.¹

La unión de GIP a su receptor en la célula β es insulínica solo cuando las concentraciones de glucosa están elevadas, típicamente por arriba de 5 o 6 mM.¹¹

Las incretinas en la diabetes tipo 2

El efecto incretina (acción de GLP1 y GIP) está alterado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Ha crecido la duda de la suficiencia de incretinas circulantes en individuos diabéticos. Existe evidencia de altas concentraciones de GIP después de la ingesta de alimentos en pacientes con diabetes tipo 2 cuando se comparan con sujetos no diabéticos, y no hay evidencia que apoye una secreción reducida

como explicación para la reducción del efecto incretina en esos pacientes. Sin embargo, para el GLP1 es más complejo ya que hay estudios que muestran niveles de GLP1 elevados,¹³ disminuidos⁵ o similares¹⁴ entre sujetos con y sin diabetes. Estos estudios han utilizado diferentes ensayos de GLP1 plasmático y el tamaño de la muestra es pequeño por lo que no se puede llegar a un consenso. Además, en los estudios donde se ha informado una secreción reducida de GLP1, ésta ha sido modesta y probablemente no contribuye a la disfunción de la célula β en la DM2.

Otra diferencia importante entre GLP1 y GIP es su actividad en personas con DM2. El GIP actúa como secretagogo de insulina en sujetos sanos pero es relativamente inactivo en pacientes con DM2. Por su parte, la administración intravenosa de GLP1 a individuos diabéticos hiperglucémicos disminuye los niveles de glucosa a valores no diabéticos en tres a cuatro horas.¹⁵ Las infusiones continuas de GLP1 normalizaron los valores de glucosa en ayuno y se alcanzaron valores de glucosa posprandial casi normales, además se encontró una restitución de la primera fase de secreción de insulina en sujetos con DM2 establecida.¹⁶

Se ha visto que los efectos de la administración aguda de GLP1 para corregir la hiperglucemia y la función de célula β se mantienen por seis semanas con la infusión continua.¹⁷

Efectos de las incretinas sobre la masa de células β

Efectos de la señalización del receptor de GLP1

Se cree que existe remodelación en el tamaño y la función de las células β a través de la vida y esto desempeña un papel importante en el mantenimiento de la tolerancia normal a la glucosa.¹⁸ El mantenimiento de la masa de células de los islotes, principalmente a través de cambios en número y tamaño de células β , depende de la interacción de procesos de división y crecimiento de células β establecidas y en las tasas de apoptosis y pérdida de las mismas.¹⁹

Estudios más recientes muestran que la activación del receptor de GLP1 refuerza la replicación de células beta y disminuye la apoptosis de éstas llevando a un incremento de la masa de células β . También existe evidencia de que el GLP1 incrementa la neogénesis de células β desde células precursoras en el páncreas, aunque el significado de esto como un mecanismo adaptativo es menos claro.

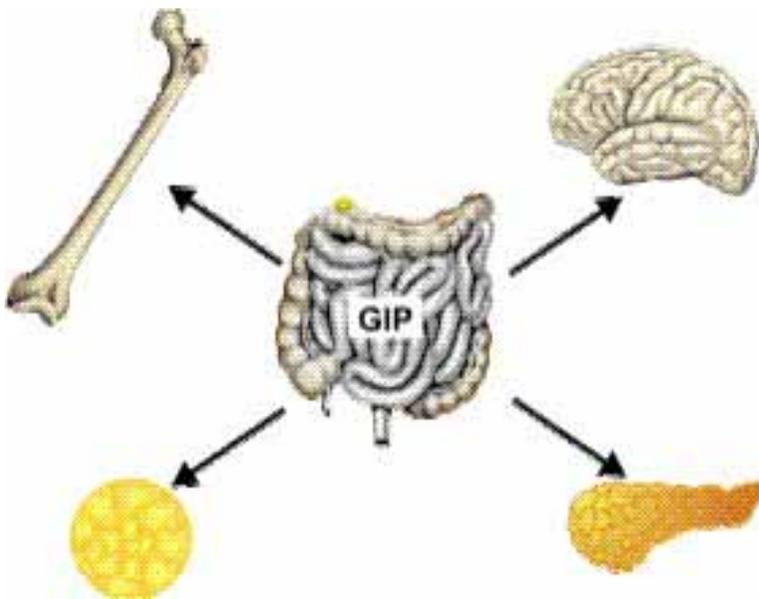


Figura 2. Efectos de GIP en diferentes tejidos

La activación del GLP1r en la célula β inicia la señalización mediante la generación 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 crónicos, entre ellos sustrato 2 del receptor de insulina y la transcripción de PDX-1 (factor pancreático duodenal homeobox-1).²⁰

El efecto neto de la estimulación del GLP1r 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 .

Es importante mencionar que a pesar de la evidencia acerca de la expansión y protección de las células β mediante la señalización del GLP1r, esta información está limitada a estudios con roedores y células cultivadas *in vitro* y existen importantes diferencias en las tasas de recambio celular entre roedores y humanos. Debido a que no es posible realizar proyectos en humanos para evaluar la masa de células β de forma no invasiva, se han realizado estudios funcionales.

En un grupo de pacientes receptores de células de islotes positivos para péptido C y que presentaban descontrol glucémico se administró exenatide por tres meses, que resultó en aumento en la secreción de insulina y mejoría en la tolerancia a los alimentos, efecto que se mantuvo un mes después de la última dosis.²¹

Efectos de la señalización del receptor de GIP

El GIP se une a un receptor específico acoplado a proteína G relacionado con el GLP1r y que mejora la secreción de insulina estimulada por glucosa.²²

El mecanismo molecular de activación de GIP de la célula β es similar al de GLP1, incluyendo la producción de AMPc y la activación de proteincinasa, incremento del calcio intracelular y el cierre de los canales de K_{ATP} , causando exocitosis de insulina.²³

El GIP también tiene un efecto proliferativo y antiapoptótico sobre las células β . Los efectos citoprotectores del GIP son al menos parcialmente mediados por una supresión de la caspasa-3, un mediador de apoptosis.²⁴

Aún no existen estudios de los efectos de la administración crónica de GIP y la estimulación del GIPr en humanos, de tal manera que las nuevas drogas que actúan bloqueando la acción de DPP4 incrementan los niveles de ambas incretinas y sus efectos se deben al aumento de una y otra.²⁵

Medicamentos basados en incretinas

Análogos de GLP1

Dado que la DPP4 se une a péptidos con una alanina, prolina o hidroxiprolina en la penúltima posición N-terminal, se han investigado varias modificaciones del GLP1 en His⁷, Ala⁸ o Glu⁹. Se han realizado también modificaciones de media cadena para prevenir hidrólisis por la endopeptidasa neutral y lograr una vida media más larga. Éste es el caso de exenatide y liraglutida.²

Exenatide

El exenatide (exendin 4 sintético) es un agonista de GLP1r aprobado por las agencias regulatorias como terapia adyuvante para pacientes con DM2 que no han logrado un adecuado control glucémico.

Es un péptido de 39 aminoácidos producido en las glándulas salivales del monstruo de Gila (*Heterodermis suspectum*) y tiene una homología de 53 % con los aminoácidos de GLP1 humano. Se une con avidéz a las células que presentan GLP1r; no es un sustrato para DPP4 ya que tiene una Gli⁸ en lugar de una Ala⁸, además, carece de uniones para la endopeptidasa neutral.²⁶

El exenatide, dado que es un péptido, puede inyectarse de forma subcutánea y es eliminado por el riñón a través de filtración glomerular. Tiene una vida media de 3.3 a 4 horas y se detecta en plasma 15 horas después de la inyección subcutánea y tiene efecto biológico ocho horas después de su aplicación.²⁷

En el cuadro I se muestran algunos estudios donde se ha utilizado exenatide como terapia combinada con otros tratamientos; en general se observa una tendencia a la mejoría en el control glucémico así como disminución de peso, principalmente cuando se compara con la administración de insulina. En cuanto a los efectos colaterales observados, la náusea (57 %) y el vómito (17 %) fueron los más comunes. La hipoglucemia leve a moderada se presentó en 16 *adversus* 7 % (exenatide *adversus* placebo) y fue más común en su combinación con sulfonilurea.²⁸⁻³¹

Liraglutida

Liraglutida es un análogo de larga acción de GLP1 con una sustitución de Lis³⁴ con Arg³⁴, además de la adición de un ácido graso libre de 16 carbonos que facilita su unión a albúmina y, por lo tanto, aumenta su vida media plasmática y retrasa la absorción desde el sitio de inyección.³¹

Quintanilla-García C
et al.
Efecto incretina
y diabetes mellitus

Cuadro I
Estudios de investigación con exenatide como terapia adyuvante

Tratamiento previo	Duración (semanas)	Diseño del estudio	Intervención	Sujetos <i>n</i>	HbA1c basal %	Δ HbA1c %	% que logró HbA1c < 7 %	Cambio peso (lb)
Sulfonilurea/metformina ²⁸	52	Aleatorizado, abierto, no inferioridad	Exenatide 10 µg 2/día + metformina/sulfonilurea Aspart bifásica + metformina/sulfonilurea	253 248	8.6 8.6	-1.0 ± 0.1 -0.9 ± 0.1	32 24	-2.5 ± 0.2 + 2.9 ± 0.2
Metformina ²⁹	30	Aleatorizado, triple ciego, controlado con placebo	Placebo + metformina Exenatide 5 µg 2/día + metformina Exenatide 10 µg 2/día + metformina	113 110 113	8.2 8.3 8.2	+0.1 ± 0.1 -0.4 ± 0.1 -0.8 ± 0.1	13 32 46	-0.3 ± 0.3 -1.6 ± 0.4 -2.8 ± 0.5
TZD con o sin metformina ³⁰	16	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Placebo + TZD con o sin metformina Exenatide 10 µg 2/día + TZD con o sin metformina	112 121	7.9 7.9	+0.1 ± 0.1 -0.9 ± 0.1	16 62	-0.2 ± 0.3 -1.8 ± 0.3
Sulfonilurea/metformina ³¹	26	Aleatorizado, abierto, controlado	Exenatide 10 µg 2/día + metformina/sulfonilurea Insulina glargina aprox. 25 U/día + metformina/sulfonilurea	282 267	8.2 8.3	-1.1 -1.1	46 48	-2.3 +1.8

TZD = *tiazolidinediona*

La liraglutida tiene que ser administrada de forma subcutánea. Su vida media es de 11 a 13 horas y su acción dura casi 24 horas, por lo que para tratamiento es administrada cada 24 horas, a diferencia del exenatide que se administra cada 12 horas.³¹ Otra diferencia importante con exenatide es el origen de la liraglutida: es un derivado del GLP1 humano con 97 % de similitud.

Los efectos colaterales más frecuentes son náusea y vómito, especialmente a dosis altas.²

Los estudios de seguridad y efectividad de liraglutida se han realizado en el programa LEAD (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*); en el cuadro II se observan las características de estas investigaciones.

El cuadro III muestra los resultados de los estudios donde se ha intervenido con liraglutida. Podemos apreciar que a mayor dosis de liraglutida, mayor disminución en la hemoglobina glucosilada (HbA1c) y mayor pérdida de peso. El potencial para bajar la HbA1c es muy bueno: en dosis altas (1.8 mg de liraglutida) bajó 1.5 %, con una HbA1c basal de 8.5 %, y la pérdida de peso fue significativa (3 kg). Además, se han encontrado efectos deseables sobre otros factores de riesgo cardiovascular: disminución de la tensión arterial sistólica de 7.9 mm Hg y 22 % de reducción de los triglicéridos, con un bajo potencial de efectos adversos como hipoglucemia y efectos gastrointestinales.^{32,33}

El efecto de liraglutida sobre la función de las células β se ha investigado *in vitro*, en animales inferiores y de forma indirecta en humanos. *In vitro*, cuando se cultivan células humanas con liraglutida se disminuye la apoptosis celular y se incrementa la diferenciación de células inmaduras

a células β en casi el doble de lo normal. En modelo de roedores con diabetes tipo 2, liraglutida incrementa la masa de células β . En los estudios en humanos, la respuesta de la primera y segunda fase de secreción de insulina inducida por glucosa mejoró posterior a una semana de uso de liraglutida en pacientes con DM2. Con el *Homeostatic Model Assessment* para función de células β , el uso de liraglutida por 12 semanas demostró una mejoría significativa en comparación con el placebo.³⁴

Otros análogos de GLP1

Existen otras sustancias que no han salido al mercado y están en fase II o III de desarrollo: albiglutide, taspoglutide y CJC-1131. Estos productos han agregado sustancias que hacen que su absorción sea más lenta en el tejido celular subcutáneo y, por lo tanto, se prolonga la vida media hasta siete a 10 días, con efectos benéficos demostrados en glucemia de ayuno y posprandial, HbA1c, peso corporal y con efectos indeseables similares a los presentados con los actualmente en uso.

Inhibidores de dipeptidilpeptidasa 4

La acción de la DPP4 provoca gran limitación sobre el efecto incretina debido a la rápida inactivación que ejerce sobre GLP1 y GIP. Existen varios compuestos disponibles que proveen una inhibición casi completa y de larga duración de la DPP4, lo cual aumenta la proporción de GLP1 y GIP de 20 a 30 % de las incretinas circulantes a 75 a 90 %.³⁵

Quintanilla-García C et al.
Efecto incretina y diabetes mellitus

Cuadro II

Estudios de seguridad y efectividad de liraglutida que se han realizado en el programa *Liraglutide Effect and Action in Diabetes* (LEAD)

	LEAD 3 L monoterapia	LEAD 2 L + met	LEAD 1 L + SU	LEAD 4 L + Met + TZD	LEAD 5 L + Met + SU	LEAD 6 L + Met o SU o L + Met + SU
Pacientes aleatorizados	746	1091	1041	533	581	464
Duración estudio (semanas)	52	26	26	26	26	26
Duración diabetes (años)	5.4	7.4	7.9	9.2	9.4	8.2
HbA1c (%)	8.3	8.4	8.4	8.3	8.2	8.2
IMC	33.1	31.0	30.0	33.5	30.5	32.9
Peso (kg)	98.8	88.6	81.6	96.3	85.4	93.1

L = liraglutida, Met = metformina, SU = sulfonilureas, TZD = tiazolidinediona, HbA1c = hemoglobina glucosilada, IMC = índice de masa corporal (kg/m²)

Quintanilla-García C et al.
Efecto incretina y diabetes mellitus

Los inhibidores de DPP4 generan una menor cantidad de glucagón posprandial, sin embargo, este efecto no es evidente en el estado de ayuno cuando debería ser más benéfico al disminuir la salida de glucosa hepática.³⁶

Sitagliptina

La sitagliptina es una molécula orgánica, parece ser selectiva para DPP4 y no interactúa con otras proteasas relacionadas.

La sitagliptina administrada por vía oral se absorbe rápidamente en el intestino y alcanza sus máximas concentraciones una a seis horas después de su administración. Su vida media es de ocho a 14 horas, con una biodisponibilidad de 87 %, con o sin alimentos. Su excreción es principalmente renal y se metaboliza en hígado por CYP3A4 y CYP2C8.³⁷

Es un medicamento disponible vía oral, que a dosis de 100 mg puede disminuir la actividad de DPP4 en más de 95 % por 12 horas.³⁵ El tratamiento con sitagliptina causa una elevación mayor del doble de GIP y GLP1 activos lo cual se asocia con mayor secreción de insulina, niveles reducidos de glucagón y mejoría en los valores de glucosa en ayuno y posprandial.

En estudios aleatorizados y controlados con placebo se mejora el control glucémico, reflejado por disminución de la HbA1c en 0.5 a 1 % des-

pues de varios meses de monoterapia o en su combinación con otros agentes orales.³⁵

Es un medicamento bien tolerado, sin embargo, se ha encontrado un riesgo aumentado, aunque mínimo, de infección urinaria, cefalea y, especialmente, nasofaringitis, lo cual puede reflejar una falta de actividad DPP4 requerida en procesos de inmunidad.³²

Vildagliptina

La vildagliptina es un inhibidor competitivo, selectivo y reversible de DPP4. Se encuentra disponible para su administración oral; se absorbe rápidamente y alcanza sus máximas concentraciones en una o dos horas. Tiene una vida media más corta que la sitagliptina (dos horas). Su biodisponibilidad no se afecta por ingerirse con alimentos. A una dosis de 100 mg/día se inhibe 98 % de la actividad de DPP4 a los 45 minutos y 60 % a las 24 horas; 85 % se metaboliza en el hígado por hidrólisis: LAY151 es inactivo. El 15 % restante es eliminado sin cambios por el riñón. No existe diferencia significativa cuando se administra a pacientes con diferentes grados de disfunción hepática.^{38,39}

Los efectos colaterales son similares a los de sitagliptina: aumento en el riesgo de infección urinaria y cefalea.³² Existen informes de pancreatitis aguda en pacientes que han utilizado vildagliptina y de un efecto deletéreo en células hepáticas a do-

Cuadro III
Estudio de investigación con liraglutida como terapia adyuvante

Duración (semanas)	Diseño del estudio	Intervención	Sujetos n	HbA1c basal %	Δ HbA1c %	% que logró HbA1c < 7 %	Cambio peso (lb)
Tratamiento previo: ≤ 2 hipoglucemiantes orales (excepto TZD)							
5	Aleatorizado, doble ciego (titulación de liraglutida 0.5-2 mg en 0.5 mg cada semana)	Liraglutida + metformina 1000 mg 2/día	36	9.5	-0.8		-2.2
		Liraglutida + placebo	36	9.4	-0.2		-2.1
		Metformina 1000 mg 2/día + placebo	36	9.4			-1.7
		Metformina 1000 mg 2/día + glimepirida 4 mg/día	36	9.4	-0.3		+0.8
Tratamiento previo: 1 hipoglucemiante oral							
14	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (tratamiento previo discontinuado)	Placebo	40	8.2	+0.3	5	
		Liraglutida 0.65 mg/día	40	8.1	-1.0	38	
		Liraglutida 1.25 mg/día	42	8.3	-1.4	48	
		Liraglutida 1.90 mg/día	41	8.5	-1.5	46	-3.0

Δ Después de la liraglutida

Modificado de *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(10):3703-3716

sis de 100 mg, por lo que se recomienda administrar 50 mg dos veces al día, con lo que el riesgo desaparece.

El cuadro IV muestra los datos sobre los estudios donde se han sido utilizados inhibidores de DPP4.⁴⁰⁻⁴³

El último de los inhibidores de DPP4 que ha salido al mercado mexicano es la saxagliptina, más potente que los anteriores ya que la dosis recomendada es de 5 mg vía oral al día, independiente de los alimentos. Un extenso programa de investigación logró la aprobación de su uso y ha involucrado a más de 4500 pacientes. Los resultados de su efectividad en monoterapia es bajar la HbA1c entre 0.5 a 0.7 %. Cuando es adicionada a otro antidiabético oral (metformina, glitazona o sulfonilurea) se logran

disminuciones de HbA1c hasta de 1.2 %. Al igual que los otros inhibidores de DPP4, al utilizarla en pacientes que de entrada tienen HbA1c mayor de 9.5 %, la saxagliptina logra disminuirla hasta 2.4 %.⁴⁴ Sus efectos adversos son similares a los de otros inhibidores y no se ha visto mayor incidencia de pancreatitis, las reacciones cutáneas son mínimas y sin evidencia de una mayor proporción de infecciones.⁴⁵

Conclusiones

El conocimiento actual sobre la fisiología de las incretinas y su papel en estados patológicos como

Quintanilla-García C et al.
Efecto incretina y diabetes mellitus

Cuadro IV
Estudios de intervención con inhibidores de DPP4

Duración (semanas)	Diseño del estudio	Intervención	Sujetos n	HbA1c basal %	Δ HbA1c %	% que logró HbA1c < 7 %	Cambio peso (lb)
Tratamiento previo: Metformina							
24	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, grupo paralelo	Placebo + metformina \geq 1500 mg/día	237	8.0	0.0	18	
		Sitagliptina 100 mg/día + metformina \geq 1500 mg/día	464	8.0	-0.7	47	
30	Doble ciego, activo-controlado	Glipizida 5-15 mg/día + metformina \geq 1500 mg/día	157	7.9	-0.9	61	+ 1.5
		Sitagliptina 100 mg/día + metformina \geq 1500 mg/día	387	7.9	-0.7	51	-0.9
Tratamiento previo: Pioglitazona							
24	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, grupo paralelo	Placebo + pioglitazona 30-45 mg/día	178	8.0	-0.2	23	+1.5
		Sitagliptina 100 mg/día + pioglitazona 30-45 mg/día	175	8.1	-0.9	45	+1.8
Tratamiento previo: Sin tratamiento							
52	Aleatorizado, doble ciego, activo-controlado, grupo paralelo	Vildagliptina 50 mg 2/día	526	8.7	-1.0 \pm 0.1		+0.3 \pm 0.2
		Metformina 1000 mg 2/día	254	8.7	-1.4 \pm 0.1		-1.9 \pm 0.3
Tratamiento previo: Metformina							
24	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, grupo paralelo	Placebo + metformina \geq 1500 mg/día	182	8.3	+0.2 \pm 0.1	29	
		Vildagliptina 50 mg/día + metformina \geq 1500 mg/día	177	8.4	-0.5 \pm 0.1	80	
		Vildagliptina 50 mg 2/día + metformina \geq 1500 mg/día	185	8.4	-0.9 \pm 0.1	101	

Δ Después de la liraglutida

Modificado de *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(10):3703-3716

la DM2 han ampliado las posibilidades terapéuticas en pacientes con diabetes. Ya no solo tenemos secretagogos y sensibilizadores de insulina, o medicamentos que alteran la absorción de la glucosa. Contamos con productos “inteligentes” ya que mejoran la secreción de la insulina dependiente de glucosa, pero que al mismo tiempo mejoran la secreción de glucagón, tienen efectos extrapancreáticos favorables para la persona con DM2, sobre todo la posibilidad de alterar benéficamente la evolución natural de la enfermedad al prolongar la vida y funcionalidad de las células de los islotes pancreáticos, y cuyos efectos indeseables son mínimos.

El exenatide, como terapia adyuvante en diabetes mellitus tipo 2, lleva a reducción sostenida de 1 % de la HbA1c, mejoría en la función de las células β y pérdida de peso significativa. El inconveniente para su uso es la administración por inyección subcutánea dos veces diarias. Ya pronto se tendrá disponible una presentación de acción más prolongada y cuya administración será una vez por semana.

Liraglutida produce una disminución de HbA1c de hasta de 1.5 % en estudios de 14 y más semanas de duración. Se han informado estudios donde se compara con otros antidiabéticos, donde se demuestra su efecto benéfico sobre HbA1c. La administración será una vez al día y también está en desarrollo la presentación de una vez por semana.

Habrá que esperar los estudios fase 3 de los otros análogos de GLP1 para apreciar sus ventajas y posibles efectos indeseables al ser utilizados en DM2.

Los inhibidores de DPP4 ofrecen una opción segura y eficaz en el paciente con hiperglucemia moderada y se encuentran disponibles para su administración oral. Con sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina se genera una disminución de HbA1c de 0.7 a 1.2 % a las 24 semanas. Los estudios a más largo plazo han demostrado su efecto sostenido sobre HbA1c. Su efecto sobre el peso corporal es neutro o favorable al bajar 2 a 3 kg.⁴⁶

Se debe continuar investigando los efectos miméticos de GLP1 y GIP sobre la masa de células β en humanos, los mecanismos de acción y los efectos sobre tejidos extrapancreáticos, ya que muy probablemente sean igual o de mayor beneficio que el control de la glucosa en el paciente con DM2.

Referencias

1. Salehi M, Beneridkt A, D'Alessio DA. Targeting β cell mass in type 2 diabetes: promise and limitations of new drugs based on incretins. *Endocr Rev* 2008;29(3):367-379.
2. Chia CW, Egan JM. Incretin based therapies in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(10):3703-3716.
3. Murphy KG, Dhillon WS, Bloom SR. Gut peptides in the regulation of food intake and energy homeostasis. *Endocr Rev* 2006;27(7):719-727.
4. D'Alessio DA, Denney AM, Hermiller LM, Prigeon RL, Martin JM, Tharp WG, et al. Treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin improves fasting islet-cell function in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(1):81-88.
5. Vilsboll T, Krarup T, Deacon CF, Madsbad S, Holst JJ. Reduced post-prandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2001;50(3):609-613.
6. Abu-Hamdah 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.
7. Kjems LL, Holst JJ, Volund A, Madsbad S. The influence of GLP1 on glucose-stimulated insulin secretion: effects on β -cell sensitivity in type 2 and nondiabetic subjects. *Diabetes* 2003;52(2):380-386.
8. Gutzwiller JP, Goke B, Drewe J, Hildebrand P, Ketterer S, Handschin D, et al. Glucagon like peptide-1: a potent regulator of food intake in humans. *Gut* 1999;44(1):81-86.
9. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28(5):1083-1091.
10. Ebert R, Creutzfeldt W. Gastrointestinal peptides and insulin secretion. *Diabetes Metab Rev* 1987;3(1):1-26
11. Vilsboll T, Brock B, Perrild H, Levin K, Lervang HH, Kolendorf K, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue improves β -cell function and arginine-stimulated insulin secretion at hyperglycaemia in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2008;25:152-156.
12. Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. *Endocr Rev* 1999;20(6):876-913.
13. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP1 and GIP. *Gastroenterology* 2007;132(6):2131-2157.
14. Knop FK, Vilsboll T, Hojberg PV, Larsen S, Madsbad S, Volund A, et al. Reduced incretin effect in type 2 diabetes: cause or consequence of the diabetic state? *Diabetes* 2007;56(8):1951-1959.
15. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretin activity

- of glucagons-like peptide 1 (7-36 amide) but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993; 91(1):301-307.
16. Rachman J, Barrow BA, Levy JC, Turner RC. Near normalization of diurnal glucose concentrations by continuous administration of glucagon-like peptide 1 (GLP1) in subjects with NIDDM. *Diabetologia* 1997;4(2):205-211.
 17. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effects of 6-week course of glucagon like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and β -cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002;359(9309):824-830.
 18. Bonner-Weir S. Islet growth and development in the adult. *J Mol Endocrinol* 2000;24:297-302.
 19. Finegood DT, Scaglia L, Bonner Weir S. Dynamics of β -cell mass in the growing rat pancreas. Estimation with a simple mathematical model. *Diabetes* 1995;44:249-256.
 20. Wang H, Iezzi M, Theander S, Antinozzi PA, Gauthier BR, Halban BA, et al. Suppression of Pdx-1 perturbs proinsulin processing, insulin secretion and GLP1 signaling in INS-1 cells. *Diabetologia* 2005;48(4):720-731.
 21. Ghofaili KA, Fung M, Ao Z, Meloche M, Shapiro RJ, Warnock GL, et al. Effect of exenatide on β cell transplantation in type 1 diabetes. *Transplantation* 2007;83(1):24-28.
 22. Amiranoff B, Vauclin-Jacques N, Laburthe M. Functional GIP receptors in a hamster pancreatic β cell line, in 111: specific binding and biological effects. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 123(2):671-676.
 23. Gromada J, Bokvist K, Ding WG, Holst JJ, Nielsen JH, Rorsman P. Glucagon like peptide 1(7-36) amide stimulates exocytosis in human pancreatic β cells by both proximal and distal regulatory steps in stimulus-secretion coupling. *Diabetes* 1998;47 (1):57-65.
 24. Ehses JA, Casilla VR, Doty T, Pospisilik JA, Winter KD, Demuth HU, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide promotes β (INS-1) cell survival via cyclic adenosine monophosphate-mediated caspase-3 inhibition and regulation of p38 mitogen-activated protein kinase. *Endocrinology* 2003;144 (10):4433-4445.
 25. Conarello SL, Li Z, Ronan J, Roy RS, Zhu L, Jiang G, et al., Mice lacking dipeptidyl peptidase IV are protected against obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(11):6825-6830.
 26. Thorens B, Porret A, Buhler L, Deng SP, Morel P, Widmann C. Cloning and functional expression of the human islet GLP1 receptor. Demonstration that exendin-4 is an agonist and exendin 9-39 an antagonist of receptor. *Diabetes* 1993;42(11): 1678-1682.
 27. Kolterman OG, Kim DD, Shen L, Ruggles JA, Nielsen LL, Fineman MS, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62(2):173-181.
 28. 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):259-267.
 29. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(5):1092-1110.
 30. Zinman B, Hoogwerf BJ, Durán-García S, Milton DR, Giaconia JM, Kim DD, et al. The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146(7):477-485.
 31. Agero H, Jensen LB, Elbrond B, Rolan P, Zdravkovic M. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of NN2211, a new long-acting GLP1 derivative, in healthy men. *Diabetologia* 2002;45(2):195-202.
 32. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298(2): 194-206.
 33. Garber A, Henry R, Ratner R, García-Hernández PA, Rodríguez-Pattzi H, Olvera I, et al. Liraglutide versus glimepirine monotherapy for type 2 diabetes (LEAD 3Mono): a randomized, 52 week, phase III, double-blind parallel. Treatment trial. *Lancet* 2009;373(9662):473-481.
 34. Marre M, et al. Liraglutide plus SU versus TZD plus SU. LEAD 1. *Diabetic Medicine* 2009;10:
 35. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, Sánchez M, Mickel C, Williams-Herman DE. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(12): 2632-2637.
 36. Ahren B, Landin-Olsson M, Jansson PA, Svensson M, Holmes D, Schweizer A. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(5):2078-2084.
 37. Bergman A, Ebel D, Liu F, Stone J, Wang A, Zeng W, et al. Absolute bioavailability of sitagliptin, an oral

Quintanilla-García C et al.
Efecto incretina y diabetes mellitus

**Quintanilla-García C
et al.
Efecto incretina
y diabetes mellitus**

- dipeptidylpeptidase-4 inhibitor, in healthy volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 2007;2(6)8:315-322.
38. He YL, Sadler BM, Sabo R, Balez S, Wang Y, Campestrini J, et al. The absolute oral bioavailability and population-based pharmacokinetic modeling of a novel dipeptidyl peptidase IV inhibitor, vildagliptin, in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 2007;46(9):787-802.
39. He YL, Sabo R, Campestrini J, Wang Y, Ligueros-Saylan M, Lasseter KC, et al. The influence of hepatic impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63(7):677-686.
40. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G. Sitagliptin Study 019 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006;29(12):2638-2643.
41. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P; Sitagliptin Study 019 Group. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24 week, multicenter, randomized, double blinded, placebo-controlled, parallel group study. *Clin Ther* 2006;28(19):1556-1568.
42. Schweizer A, Couturier A, Foley JE, Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA(1c) over 1 year in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2007;24(9):955-961.
43. Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochoette E, Dejager S. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 2007;30(4):890-895.
44. Rosenstock J, Sankoh S, List JF. Glucose-lowering activity of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in drugnaive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:376-386.
45. Jadzinsky M, Pfützner A, Paz-Pacheco E, Xu Z, Allen E, Chen R; CV181-039 Investigators. Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:611-622.
46. Kim D, MacConell L, Zhuang D, Kothare PA, Trautmann M, Fineman M, et al. Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(6):1487-1493.