

terapéutica

Incretinas: nueva opción terapéutica para la diabetes mellitus tipo 2

P. Nogales Aguado^a y F. Arrieta Blanco^b

^aCentro de Salud Las Águilas. Área 7. Grupo de DM de la SoMaMFyc. Madrid.

^bUnidad de Nutrición y Dietética. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Ramón y Cajal. Grupo de DM de la SoMaMFyc. Madrid.

Bajo el término "incretinas" se agrupan una nueva clase farmacológica de agentes insulinosecretores con un interesante mecanismo de acción para el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, debido a una eficacia similar a otros fármacos orales, a la ausencia o a la baja incidencia de hipoglucemias, al efecto positivo o neutro sobre la reducción del peso corporal y a la posible protección de la célula β .

Puntos clave

- Las incretinas son hormonas intestinales que participan en la homeostasia de la glucemia y que se liberan al torrente circulatorio tras la ingestión de una comida.
- Las principales acciones de péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) con efecto sobre el metabolismo de la glucosa son: estimular la secreción de insulina e inhibir la secreción de glucagón de manera dependiente de la glucosa, retrasar el vaciado gástrico e inducir sensación de saciedad.
- La utilización farmacológica de los análogos de GLP-1 o miméticos de incretina consigue reproducir el efecto incretina y la de los inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV), potenciar la acción de las incretinas endógenas.
- Las incretinas están autorizadas para el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sólo en combinación con otros antidiabéticos orales.
- Los miméticos y potenciadores de incretinas se han mostrado eficaces para disminuir la hiperglucemia en el paciente diabético y controlar la hemoglobina glucosilada.

Durante los últimos años se han desarrollado nuevas moléculas farmacológicas para el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que consiguen reproducir o potenciar el efecto de la hormona incretina intestinal.

Estas moléculas farmacológicas recientemente aprobadas para el tratamiento de los pacientes diabéticos tipo 2 son el resultado de un proceso que se remonta a los comienzos del siglo pasado cuando se describió por primera vez la relación existente entre unas sustancias peptídicas liberadas en el intestino y la secreción pancreática. En el año 1932 se describió la relación entre estas sustancias y la secreción endocrina del páncreas utilizándose por primera vez el término incretina, acrónimo de INtestinal seCRETion of INSulin. En 1964 se describió el "efecto incretina" y en 1986 se demostró la alteración de este fenómeno en los pacientes con DM2.

El "efecto incretina" se describió como la diferencia observada en los valores de secreción de insulina para un mismo nivel de glucemia tras un aporte de glucosa, dependiendo de que éste se realice por vía intravenosa o por vía oral, con una respuesta amplificada cuando el aporte se realiza por vía oral. Este efecto se considera que es responsable de hasta el 60% del incremento de la secreción de insulina tras la ingesta, interviniendo en el control de la glucemia posprandial.

Concepto de incretinas. Mecanismo de acción

Una incretina sería, por lo tanto, una hormona intestinal que liberada al torrente circulatorio tras la ingestión de una comida participa en la homeostasia de la glucemia, regulando la secreción de insulina y glucagón de manera dependiente de la glucosa (fig. 1).

El aislamiento y la identificación de las moléculas implicadas en este efecto permitió conocer la existencia de 2 hormonas peptídicas denominadas GIP (polipéptido insulínico gástrico) y GLP-1 (péptido similar al glucagón-1), que son sintetizadas y secretadas por el intestino tras la ingesta. El GLP-1 es un polipéptido de 30 aminoácidos.

terapéutica

Incretinas: nueva opción terapéutica para la diabetes mellitus tipo 2
P. Nogales Aguado y F. Arrieta Blanco

Tabla 1

Acciones glucometabólicas del GLP-1

- Mejora la sensibilidad de las células α y β a la glucosa
- Mejora la secreción de insulina
- Disminuye el glucagón en plasma
- Disminuye la glucosa plasmática posprandial y en ayunas
- Disminuye la HbA_{1c}
- Retrasa el vaciado gástrico
- Produce sensación de saciedad y reduce la ingesta alimentaria

HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada;
GLP-1: péptido similar al glucagón 1.

cidos que se libera en las células L intestinales situadas principalmente en el duodeno, íleon e intestino grueso y el GIP es un polipéptido de 42 aminoácidos que es producido en las células K intestinales situadas principalmente en el duodeno y el yeyuno.

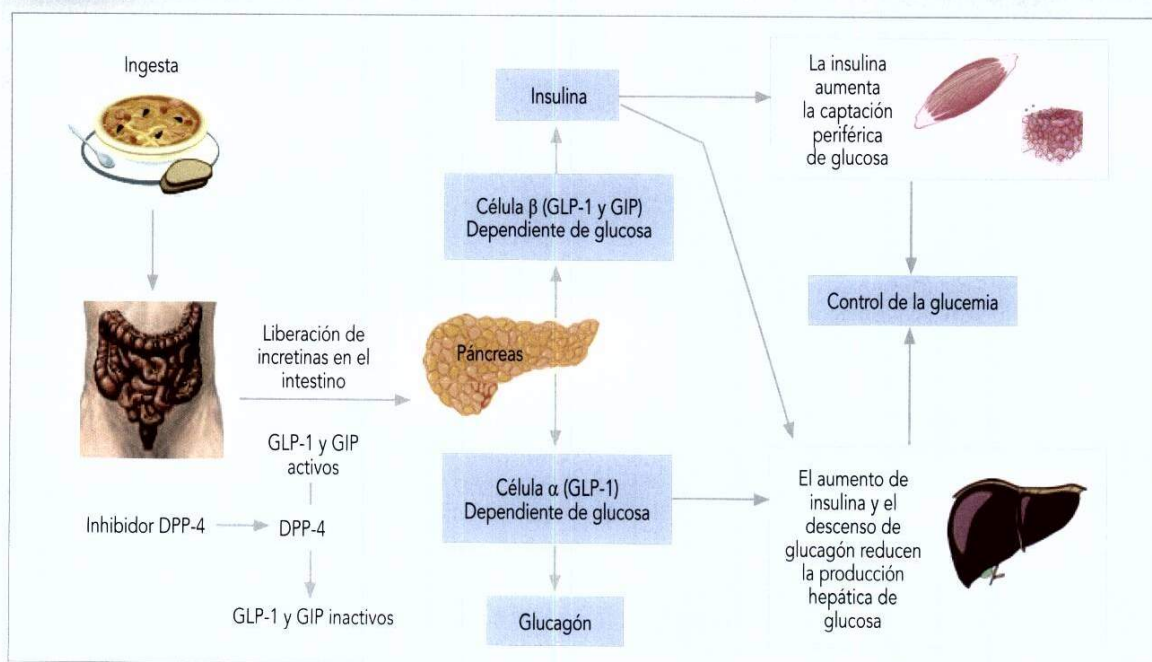
Las concentraciones plasmáticas de ambas incretinas aumentan en un plazo de 5-15 min tras la ingestión de la comida, con una vida media muy corta. Tras su liberación, ambas hormonas circulan por sangre y llegan a las células diana donde activan los receptores que se expresan en diferentes tejidos.

Los receptores de GLP-1, acoplados a la proteína G, se expresan en las células β y α de los islotes del páncreas, en el sistema nervioso central y periférico, corazón, riñón, pulmón, tejido adiposo y tracto gastrointestinal. Las acciones que produce son: estimula la secreción de insulina sólo en caso de hiperglucemia, por lo que no produce hipoglucemias e inhibe la secreción de glucagón, salvo en caso de hipoglucemia; enlentece el vaciado gástrico; inhibe la secreción de ácido gástrico y actúa sobre el hipotálamo produciendo sensación de saciedad (tabla 1). Además, varios estudios in vitro y en animales han mostrado que el GLP-1 inhibe la apoptosis de las células β , aumenta la proliferación de dichas células e induce la neogénesis de estas células a partir de células precursoras. También se ha observado una acción antiapoptosis, in vitro, en islotes aislados humanos.

El GIP, cuyos receptores se expresan en los islotes pancreáticos, el tejido adiposo y el cerebro, ejerce efectos estimuladores sobre la secreción de insulina dependiente de glucosa y potencia la proliferación y la supervivencia de células β , pero no influye sobre la secreción de glucagón ni el vaciado gástrico.

Tanto el GLP-1 como el GIP contribuyen en un grado similar a la producción de insulina tras la ingesta y ambos son inactivados por la enzima dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) rápidamente, de tal manera que la semivida circulante de GLP-1 es 1-2 min y de 5-7 min la del GIP. Esta enzima está presente en numerosos tejidos, circulante en una forma soluble y anclada al borde vascular de la membrana de las células endoteliales donde se produce.

Figura 1 Incretinas: mecanismo de acción.



DPP-IV: enzima dipeptidil peptidasa IV; GIP: polipéptido insulínico gástrico; GLP-1: péptido similar al glucagón 1.

terapéutica

Incretinas: nueva opción terapéutica para la diabetes mellitus tipo 2
 P. Nogales Aguado y F. Arrieta Blanco

Fisiopatología de la regulación de la homeostasia de la glucosa en la diabetes mellitus tipo 2

En un individuo normal hay una regulación de la homeostasia de la glucosa mediante un balance equilibrado de la secreción de insulina y glucagón para mantener unos valores de glucemia.

En el paciente con DM2, sin embargo, el cociente insulina/glucagón está alterado y se produce un déficit de la producción de insulina junto con una inadecuada supresión de la producción de glucagón, con la consiguiente hiperglucemia producto de la falta de internalización de glucosa en los tejidos y del aumento de la producción endógena. Además, hay una reducción de la masa de células β .

Se ha comprobado que en los pacientes con DM2 la actividad insulínica de GLP-1 es normal, pero su nivel en respuesta a la ingesta de hidratos de carbono está disminuido, y también se ha demostrado que la administración de GLP-1 a los pacientes con DM2 provoca, en respuesta al aumento de glucemia, un incremento de la secreción de insulina e inhibición de la secreción de glucagón, actuando así sobre las glucemias posprandiales y sobre la glucemia basal, sin abolirse la capacidad de respuesta ante la hipoglucemia, ya que la acción de GLP-1 es dependiente de la glucosa (fig. 2).

Una vez conocido lo anterior, los intentos de actuación sobre el sistema de las incretinas se basaron en conseguir reproducir el efecto incretina. Se han investigado 2 estrategias de acción: por una parte mediante la síntesis de moléculas

que actúen como el GLP-1, y por otra, mediante moléculas que inhiban o antagonicen el efecto de la enzima DPP-IV con el fin de prolongar la acción del GLP-1.

La primera demostración de una acción antidiabética del sistema de las incretinas se publicó en 1992. A partir de esa fecha se intentó reproducir la acción encontrándose con el primer problema que es la vida corta de GLP-1 que hacía precisa la infusión continua, inviable en la práctica clínica. Se buscaron sustancias con capacidad de estimular los receptores GLP-1 resistentes a DPP-IV y, por lo tanto, con una vida media más prolongada, obteniéndose los agonistas o análogos de GLP-1 o incretina miméticos, y moléculas con capacidad para inhibir la enzima DPP-IV que permitiesen mayor acción del GLP-1 endógeno o potenciadores de incretina.

Ambos enfoques han resultado eficaces para disminuir la glucemia y para reducir la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) en los pacientes con DM2. Además se observó que los pacientes en tratamiento con GLP-1 perdían peso a lo largo del tratamiento.

Análogos de GLP-1 o miméticos de incretina

Exenatida

Recientemente comercializada en España, se utiliza desde 2005 en Estados Unidos.

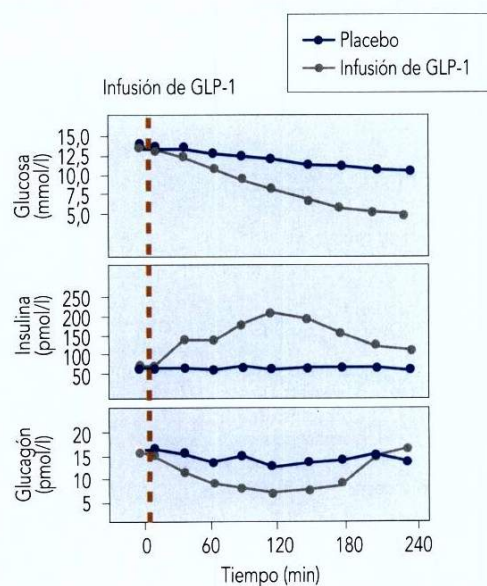
Es la forma sintética del exendín 4, péptido que se encuentra de forma natural en la saliva del lagarto *Heloderma suspectum* (monstruo de Gila). Es resistente a la enzima DPP-IV e in vitro se une con mayor afinidad y similar eficacia al receptor de GLP-1, con una vida media de 3-4 h.

Eficaz en monoterapia y en asociación con hipoglucemiantes orales, sólo está aprobada para su utilización en tratamiento combinado con metformina y/o sulfonilurea en pacientes que no hayan alcanzado el control glucémico con estos fármacos. No se ha estudiado y por tanto no se recomienda la utilización conjunta con insulina, meglitinidas ni inhibidores de α -glucosidasa. En el caso de asociarse a sulfonilurea es adecuado disminuir la dosis de esta por el riesgo de hipoglucemia. Cuando se utiliza asociada sólo con metformina no se produjo aumento del número de hipoglucemias.

La dosis de inicio es de 5 μ g por vía subcutánea en el período de 60 min antes del desayuno y la cena o en las 2 comidas principales siempre que estén separadas al menos 6 h, inyectándose en los mismo lugares que se utilizan para la insulina. Tras 1 mes de tratamiento se aumenta a la dosis habitual de 10 μ g dos veces al día.

La eficacia esperable en términos de reducción de la HbA_{1c} es de 1,01% (0,84-1,18). Estos resultados se mantienen a lo largo de al menos 3 años. Se acompaña de pérdida de peso con una reducción de hasta $5,3 \pm 1,2$ kg. Hasta el 50% de los pacientes presentan náuseas que ceden en intensidad y frecuencia con el mantenimiento del tratamiento y un porcen-

Figura 2 Efectos de la infusión de péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) sobre los valores de glucemia, insulina y glucagón en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.





terapéutica

Incretinas: nueva opción terapéutica para la diabetes mellitus tipo 2
P. Nogales Aguado y F. Arrieta Blanco

Tabla 2 Acciones glucometabólicas de los inhibidores de DPP-IV

Mejora la sensibilidad de las células α y β a la glucosa
Mejora la secreción de insulina
Disminuye el glucagón
Disminuye la glucosa plasmática posprandial y en ayunas
Disminuye la HbA _{1c}

HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; DPP-IV: enzima dipeptidil peptidasa IV.

taje de 17% presentan vómitos. La incidencia de abandonos por acontecimientos adversos es del 8%.

Se ha descrito la aparición de anticuerpos en pacientes tratados con exenatida, sin que se asocie a una disminución de la efectividad del fármaco, salvo en un porcentaje muy pequeño de pacientes con concentraciones muy elevadas.

Se está estudiando la forma retardada en dosis semanal (LAR), que en estudios de corta duración se ha mostrado más eficaz que en 2 dosis/día y con menos efectos secundarios tipo náusea y vómitos.

Liraglutide

Todavía no está comercializado. Se obtiene modificando la molécula de GLP-1 mediante la adición del ácido graso pal-

mítico a la cadena peptídica, lo que le otorga resistencia a la enzima DPP-IV y prolonga su vida media hasta 13 h, con lo que permite su administración una vez al día. Mejora el perfil glucémico tanto preprandial como posprandial, con disminución de la HbA_{1c} y produce pérdida de peso.

Se administra por vía subcutánea y los efectos adversos son similares a los de la exenatida, aunque la frecuencia de náusea y vómito parece ser menor. No se ha descrito la formación de anticuerpos.

Potenciadores de incretina: gliptinas

Se unen a la enzima DPP-IV inhibiendo de una forma reversible la hidrólisis de las incretinas endógenas, con el consiguiente aumento tanto de GIP como de los niveles de GLP-1 plasmático, potenciando su acción, lo que conlleva un aumento de la respuesta insulínica y una disminución de la secreción de glucagón.

En modelos animales se ha observado, al igual que con los análogos de GLP-1, que preservan la masa y la función de las células β de los islotes pancreáticos. Tienen la ventaja de su administración por vía oral. Se ha observado mejoría de la glucemia basal y especialmente de la posprandial, de la HbA_{1c} y un efecto neutro sobre el peso (tabla 2).

Los descensos de HbA_{1c} conseguidos en estudios en fase III son de 0,6-1,1 puntos porcentuales, tanto en monoterapia como en terapia combinada con metformina, glitazonas o sulfonilureas. Este resultado es directamente proporcional a la cifra de HbA_{1c} previa al tratamiento y similar al de otros antidiabéticos orales.

Tabla 3 Fármacos con efecto incretina: características farmacológicas

Principio activo	Presentación y vía	Posología	Condiciones de uso
Exenatida	Pluma precargada con 60 dosis de 5 o 10 μ g. Envases de 1 y 3 plumas. Vía subcutánea	Dosis inicial de 5 μ g en desayuno y cena o en 2 comidas separadas 6 h. Al mes subir a 10 μ g 2 veces al día	Terapia combinada: en doble terapia con sulfonilurea o metformina y en triple terapia
Liraglutide	Vía subcutánea	1 dosis al día	Estudios en fase III
Sitagliptina	100 mg \times 28 comp. 100 mg \times 56 comp. Vía oral	100 mg al día en una dosis, asociado o no a alguna comida	Terapia combinada: en doble terapia con metformina o glitazona o sulfonilurea y en triple terapia
Vildagliptina	50 mg \times 28 comp. 50 mg \times 56 comp. Vía oral	50 mg/12 h en combinación con metformina o glitazona, asociado o no a las comidas 50 mg al día en combinación con sulfonilureas	Terapia combinada: en doble terapia con metformina o glitazona o sulfonilurea
Asociaciones			
Vildagliptina + metformina	Vildagliptina 50 mg + metformina 850 o 1.000 mg	1 comp. en desayuno y cena	
Sitagliptina + metformina	Sitagliptina 50 mg + metformina 1.000 mg	1 comp. en desayuno y cena	



terapéutica

Incretinas: nueva opción terapéutica para la diabetes mellitus tipo 2
P. Nogales Aguado y F. Arrieta Blanco

Los efectos secundarios son escasos y su tolerancia es buena, sin que aparezcan, o mínimamente, los efectos gastrointestinales de los incretina-miméticos. La incidencia de hipoglucemia es similar a la presentada con placebo excepto cuando se asocia a sulfonilureas, que aumenta, recomendándose en este caso disminuir la dosis de cualquiera de los 2 compuestos.

Sitagliptina

Según un metaanálisis de 2007 la eficacia, medida en términos de descenso de la HbA_{1c} , de sitagliptina frente a placebo fue de 0,74% de media (0,63-0,84), teniendo en cuenta que se partía de una media inicial de HbA_{1c} de aproximadamente el 8%. En un estudio, el descenso de la HbA_{1c} llegó hasta el 1,5% en pacientes con una HbA_{1c} de partida > 9%. En un estudio frente a rosiglitazona a dosis de 8 mg la eficacia fue similar. En otro estudio en el que se valoraban diferentes combinaciones terapéuticas, se apreció que frente a metformina en dosis de 2.000 mg/día hubo diferencia en el descenso de HbA_{1c} (0,83 frente a 1,30). Comparada con sitagliptina y glipizida (hasta 20 mg/día) en adición al tratamiento previo con metformina, la eficacia fue similar entre las 2 moléculas.

La sitagliptina tiene aprobado, según ficha técnica, un uso terapéutico en combinación, añadido a metformina o sulfonilurea o glitazona para mejorar el control glucémico cuando no se consiga con el tratamiento inicial. También, en triple terapia oral añadido a la combinación de metformina y sulfonilurea, cuando con esta doble terapia no se consigue el control glucémico.

La dosis es de 100 mg una vez al día y no precisa ajuste de dosis en insuficiencia renal y hepática leve-moderada.

Vildagliptina

Aludiendo al mismo metaanálisis anterior, la eficacia de vildagliptina frente a placebo fue de 0,73% (0,54-0,94). Al igual que la sitagliptina se consiguen descensos de 1,6% de la HbA_{1c} cuando se analizan datos agregados de estudios en pacientes con una HbA_{1c} inicial de 9 a 10%. En un estudio comparativo con rosiglitazona en dosis de 8 mg/día se observó una eficacia similar entre ambos fármacos. Comparativamente con metformina a la dosis de 1.000 mg dos veces al día, en un estudio, fue inferior en el control de la HbA_{1c} (1 frente a 1,4%), aunque analizando el subgrupo con HbA_{1c} menor o igual al 8% no hubo diferencias en la eficacia. En otro estudio en el que se comparó la eficacia de vildagliptina frente a pioglitazona (30 mg/día) añadido al tratamiento con metformina, ambas redujeron la HbA_{1c} de forma similar.

La vildagliptina tiene aprobado su uso terapéutico, según ficha técnica, en el tratamiento combinado junto a metformina o glitazona o sulfonilurea, cuando con cualquiera de los tratamientos anteriores a la dosis máxima no haya un control glucometabólico adecuado.

La dosis habitual es de 50 mg dos veces al día, salvo en la combinación con sulfonilurea que se recomienda una do-

sis inicial de 50 mg/día. Se recomienda una determinación de enzimas hepáticas previa al tratamiento y el seguimiento posterior. Si se elevan las enzimas más de tres veces su valor, se debe suspender la administración.

Para concluir, la utilización de esta nueva clase farmacológica de agentes insulinosecretorios con un interesante mecanismo de acción debe valorarse como una opción para el tratamiento de los pacientes con DM2, debido a una eficacia similar a otros fármacos orales, a la ausencia o a la baja incidencia de hipoglucemia, al efecto positivo o neutro sobre la reducción del peso corporal y a la posible protección de la célula β . En la tabla 3 se resumen algunas de sus características farmacológicas.

No obstante, como toda nueva clase farmacológica deberá demostrar sus bondades con el paso del tiempo, esencialmente con el mantenimiento de la efectividad en el control glucometabólico, así como sobre el balance positivo en los datos de seguridad, para más adelante comprobar si en el ser humano se reproduce la acción observada experimentalmente sobre la preservación de la célula β y finalmente conocer su capacidad para disminuir las complicaciones asociadas a la DM2.

ERRORES HABITUALES

- Usar los análogos de GLP-1 o los potenciadores de incretina en monoterapia. Su utilización sólo está autorizada en tratamiento combinado junto a otros antidiabéticos orales.
- No considerar la posibilidad que tienen los fármacos con acción incretina de provocar episodios de hipoglucemia, sobre todo cuando se asocian a sulfonilureas.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Ahrén B. *Incretins and islet function*. Curr Opin Endocrinol Diabetes. 2006;13:154-61.
- Amori RE, Lau J, Pittas AG. *Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. Systematic review and metaanalysis*. JAMA. 2007;298:194-206.
- Chahal H, Chowdhury TA. *Gliptins: a new class of oral hypoglycaemic agent*. QJM. 2007;100:671-7.
- Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ, Arai Y. *Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose administration*. J Clin Endocrinol Metab. 1964;24:1076-82.
- Freeman JS. *The pathophysiologic role of incretins*. J Am Osteopath Assoc. 2007;107 Suppl:S6-9.
- Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. *Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes*. Diabetologia. 1986;29:46-52.