

Las incretinas: un aporte al tratamiento de la diabetes mellitus

Incretines: a contribution to treatment of diabetes mellitus

Palabras clave: Incretinas, diabetes mellitus.

Key words: Incretines, diabetes mellitus.

Durante el último lustro se ha venido publicando un número creciente de reportes sobre la utilidad de un nuevo grupo de medicamentos conocido como las incretinas. Su denominación resume el efecto que muestran sobre el eje enteroinsular (INSulin seCRETion of INSulin), 2 hormonas: GLP-1 y GIP, la primera es de relevancia clínica, lo que constituye un aspecto de la fisiología normal y patológica de sumo interés e impacto en la patogenia del síndrome diabético, particularmente, el vinculado con la diabetes tipo 2,¹ un fenómeno también identificado en estados de tolerancia alterada a la glucosa.

Los potenciales mecanismos por los que el uso farmacológico de los análogos de GLP-1 (Glucagón-like peptide tipo 1) han estimulado su aplicación en la práctica diabetológica están fundamentados en la multiplicidad de efectos que muestran sobre la liberación de insulina, con una concomitante inhibición de la liberación de glucagón, en respuesta al estímulo de la glucosa, o, lo que es lo mismo, de alimentos;² el enlentecimiento que provocan en el vaciamiento gástrico, e incluso, un hecho muy interesante, que es la probable preservación de la masa de células beta al nivel del islote pancreático.³

En la búsqueda incesante de drogas con poder antidiabético aparecen estas moléculas, después de ser identificada una proteína, en la saliva del lagarto Monstruo Gila, que permite sintetizar un producto, la exenatida, con cierta analogía (53 %) con la proteína original de GLP-1, que atraen su aplicación en diabéticos obesos.

Este primer intento "resolvió", parcialmente, un escollo de importancia farmacodinámica. Por una parte, la rápida degradación a la que está sometida la hormona por el complejo enzimático dipeptidil-peptidasa (DPP-4) es contrarrestada por una relativa resistencia de la droga, que permite administrarla, por vía

subcutánea, en 2 dosis diarias, lo que la asemeja al uso clínico de las insulinas disponibles. Por otra parte, su alto costo y la posibilidad de generar inmunogenicidad, con una reducción modesta de los niveles de hemoglobina glucosilada menores de 1 %, aconsejan su uso sólo de forma combinada con otros antidiabéticos,⁴ sin constituirse en sustituto de la insulina.

Con la intención de superar el mencionado efecto indeseable de la inmunogenicidad se investigan nuevas moléculas, como la liraglutida, que alcanzan mayor homología (97 %) con la proteína nativa, por lo que, eventualmente, podrían convertirse en nuevos recursos terapéuticos.⁵

La disfunción del islote pancreático, característico de la diabetes de tipo 2, con un agotamiento progresivo de la célula beta, sumado a una mayor liberación de glucagón, ha estimulado la generación de otra familia de drogas, las gliptinas, capaces de inhibir las enzimas responsables de una rápida degradación de las incretinas, lo que garantizaría mayor estabilidad en la estimulación fisiológica de la secreción de insulina, sin el negativo poder inmunogénico, mencionado ya varias veces. Algunos de los matices más atractivos de este grupo farmacológico son la posibilidad de ser administrados por vía oral y una sola vez en el día, lo que junto a la ausencia de otros efectos adversos, como las náuseas y las hipoglucemias, facilitan su indicación en grupos particulares, como serían los ancianos.

El efecto normoglucemiante de este nuevo tipo de fármacos, representados por sitagliptina y vildagliptina, igualmente es moderado, con una reducción más significativa en aquellos pacientes con mayor descontrol glucémico,⁶ como ocurre con otros medicamentos antidiabéticos. Es importante acotar que, al menos teóricamente, su mayor utilidad se mostraría en pacientes con poco tiempo de evolución de la enfermedad, donde se supone una mayor integridad del eje enteroinsular. Esto último, justifica su indicación como monoterapia en un número pequeño de enfermos,⁷ aunque, en nuestra opinión, la terapia combinada con otros antidiabéticos, como la metformina, es la que muestra mayores adeptos y resultados de relevancia clínica.

La incorporación de nuevos medicamentos con poder normoglucemiante o hipoglucemiante, ha sido una condición que ha caracterizado las 2 últimas décadas en el campo de la diabetología. La decisión sobre su uso debe estar sujeta al juicio clínico y a un profundo conocimiento de sus propiedades terapéuticas, así como a otros factores, como el costo y los efectos adversos, de la que no escapan los análogos de GLP-1 (pancreatitis) o las gliptinas.

De cualquier forma, las razones antes expuestas hacen de ellas un grupo interesante, que las convierten en herramientas para el abordaje multifactorial del problema hiperglucemia, como fenómeno común a este grupo de riesgo vascular que engloba el síndrome diabético.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nauck MA, Kleine N, Orskov C. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*. 1993;36:741-4.
2. Vilsboll T, Knop FK, Krarup T. The pathophysiology of diabetes involves a defective amplification of the late-phase insulin response to glucose by glucose-

dependent insulinotropic polypeptide-regardless of etiology and phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4897-903.

3. Drucker DJ. Glucagon-like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis. *Mol Endocrinol.* 2003;17:161-71.

4. 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):1092-1100.

5. Garber A, Henry R, Ratner R. Significantly better glycemic control and weight reduction with liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog, compared with glimepiride: All as monotherapy in type 2 diabetes. Presentado en: American Diabetes Association 68th Scientific Session; June 6-10, 2008; San Francisco, California.

6. Aschner P, Kipnes MS, Luncford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE for the Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(12):2632-37.

7. AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. *Endocr Pract.* 2007;13(Suppl 1):19.

DrC. *Emilio F. Buchaca Faxas*
Profesor Auxiliar de Medicina Interna
Hospital Clínicoquirúrgico "Hermandos Ameijeiras"