



## Modulación del efecto incretina en el tratamiento de la diabetes

Josep Vidal

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínic, Barcelona, España

### RESUMEN

**Palabras clave:**

Análogo GLP-1  
Análogo receptor GLP-1  
Diabetes  
GIP  
GLP-1  
Glucagón  
Incretina  
Inhibidor DPP-4  
Vaciamiento gástrico

La modulación del efecto incretina ha abierto una nueva estrategia en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). La potenciación de este mecanismo fisiológico se ha conseguido hasta la fecha por dos vías. De una parte, la inhibición farmacológica de la enzima que degrada fisiológicamente a péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). Por otra, el desarrollo de moléculas agonistas del receptor de GLP-1 (arGLP-1) resistentes a la acción de la DPP-4. Distintos ensayos clínicos han demostrado la mayor eficacia clínica de los arGLP-1, lo cual parecería ligado al alcance de mayores niveles circulantes de GLP-1. En contrapartida, esta parece ser la base también de la mayor tasa de efectos adversos asociados al tratamiento con arGLP-1 en comparación con la inhibición de DPP-4. La valoración de estas y otras características diferenciadoras de ambas familias de fármacos deberá marcar nuestra elección en el tratamiento personalizado de la hiperglucemia en el paciente con DM2.

© 2014 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Modulation of the incretin effect in the treatment of diabetes

#### ABSTRACT

**Keywords:**

GLP-1 analog  
GLP-1 analog receptor  
Diabetes  
GIP  
GLP-1  
Glucagon  
Incretin  
DPP-4 inhibitor  
Gastric emptying

Modulation of the incretin effect has opened up a new strategy in the treatment of diabetes mellitus type 2 (DM2). To date, this physiological mechanism has been boosted in two ways: firstly, by pharmacological inhibition of the enzyme that physiologically degrades glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists, dipeptidyl peptidase-4 (DPP4); secondly, through the development of GLP-1 agonists (GLP-1a) that are resistant to the action of DPP-4. Several clinical trials have shown the clinical superiority of GLP-1a, which seems to be linked to higher circulating levels of GLP-1. On the other hand, this higher efficacy also seems to be associated with the higher rate of adverse effects associated with aGLP-1 therapy compared with DPP-4 inhibition. These and other differentiating characteristics of the two drug families will determine the choice of drug therapy in the personalized treatment of hyperglycemia in patients with DM2.

© 2014 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

La secreción de insulina en respuesta a glucosa oral es mayor que la respuesta a la misma concentración plasmática de glucosa obtenida mediante infusión intravenosa de glucosa<sup>1</sup>. Este fenómeno fisiológico de amplificación de la secreción de insulina en situación posprandial se conoce como efecto incretina y está mediado por dos hormonas gastrointestinales: el péptido similar al glucagón-1 (*glucagon like peptide-1*, GLP-1) y el polipéptido inhibidor gástrico (*Gastric inhibitory polypeptide*, GIP)<sup>2</sup>. Como se discutió en el capítulo anterior, el posible papel primario de una alteración del efecto incretina en la patogenia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es controvertido. Sin

embargo, la demostración de que el efecto insulínico y de reducción de la glucosa plasmática podía conseguirse en personas con DM2 mediante la infusión intravenosa de GLP-1, llevó ya hace algún tiempo a considerar al efecto incretina como posible diana terapéutica para esta patología<sup>3</sup>. Los esfuerzos en el desarrollo farmacológico se han centrado en el GLP-1, dado que los experimentos con infusión de GIP en personas con DM2 han demostrado efectos hipoglucémicos por lo general muy limitados<sup>4</sup>.

### Bases de la potenciación del GLP-1 para el tratamiento de la diabetes

#### Estrategias

En condiciones fisiológicas, una vez secretado por las células endocrinas el GLP-1 es inactivado rápidamente por la ac-

Correo electrónico: [jovidal@clinic.ub.es](mailto:jovidal@clinic.ub.es)

ción de la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4)<sup>2</sup>. La acción de esta enzima hace que la vida media de la molécula intacta de GLP-1 no sea superior a 2 minutos. Esta situación se ha debido soslayar para poder usar el GLP-1 como herramienta de potenciación del efecto incretina en la DM2<sup>5</sup>. A día de hoy, ello se ha conseguido mediante dos estrategias; la primera ha consistido en el desarrollo de moléculas análogas al GLP-1 (arGLP-1) pero relativamente más resistentes a la degradación por la enzima DPP-4. Estas moléculas conservan la capacidad de activar el receptor del GLP-1, de ahí que también se conozcan como agonistas del receptor del GLP-1, y se caracterizan por tener una vida media más larga que el GLP-1 nativo. La segunda estrategia ha consistido en el desarrollo de moléculas que inhiben la enzima DPP-4 evitando la rápida degradación proteolítica del GLP-1 y alargando así también su vida media.

La naturaleza del efecto incretina enmarca claramente a los arGLP-1 y a los inhibidores de la DPP-4 (iDPP-4) como fármacos dirigidos al control prandial de la glucosa. Aunque esto es básicamente así, hoy sabemos que este efecto en el control de la glucemia tras una comida incluye otros mecanismos además de la potenciación de la secreción de insulina. Fisiológicamente, la glucemia posprandial viene determinada por una serie de mecanismos interdependientes que van más allá de la secreción de insulina, y en los que el GLP-1 desempeña un papel regulador relevante<sup>6</sup>. El vaciamiento gástrico es un determinante de la glucemia posprandial tanto en sujetos sanos como con DM2<sup>7</sup>. Fisiológicamente GLP-1 retarda el vaciamiento gástrico atenuando la excursión de glucosa tras la comida<sup>2</sup>. Por otra parte, los niveles de glucagón relativamente elevados en la DM2 también participan en la elevación de la glucosa tras la ingesta<sup>8</sup>. Nuevamente, el GLP-1 encuentra parte de su efecto en el control posprandial de glucosa en una inhibición de la secreción de glucagón<sup>2,9</sup>. Por tanto, estos dos mecanismos participarán en el control prandial de la glucemia asociado a estos fármacos, además de por su modulación del efecto incretina. Es importante señalar en este punto que el efecto sobre cada uno de estos componentes del control de la glucosa posprandial no es homogéneo entre los diversos fármacos moduladores del efecto incretina disponibles en la actualidad. Como se revisará en este y en el siguiente capítulo de esta monografía, ello introduce matices en esta clase de fármacos, matices que pueden darnos una oportunidad para la individualización terapéutica en la DM2.

Si bien el efecto prandial es fundamental para el grupo de fármacos que estamos discutiendo, el mejor conocimiento de la fisiología ha llevado también a sentar las bases por las que estos fármacos pueden modificar la glucemia en situación de ayunas<sup>10,11</sup>. Estudios en seres humanos demuestran que la sitagliptina, un iDPP-4 que, por tanto, conlleva un aumento del GLP-1 intacto, disminuye no solo la glucemia posprandial, sino también basal (es decir, en ausencia de estímulo nutricional). A la inversa, cuando la acción del GLP-1 sobre su receptor se bloquea con exendina 9-39, se produce un aumento de la glucemia en ayunas incluso en ausencia de un estímulo nutricional. A día de hoy, no está bien establecido cuál es la magnitud de la contribución de este efecto no prandial al impacto hipoglucemiante global de los fármacos que estamos revisando, y si este efecto es homogéneo para todos los fármacos de esta familia.

#### *Una cuestión de magnitud y patrón*

Los arGLP-1 disponibles hasta la fecha son moléculas inyectables que permiten elevar la concentración plasmática de GLP-1 a nivel farmacológico<sup>12</sup>. Por su parte, los iDPP-4, en tanto que no estimulan la secreción de GLP-1 si no únicamente evitan su degradación, pueden ser vistos como moléculas que administradas por vía oral permiten mantener durante más tiempo unos niveles circulantes en rango fisiológico de la forma activa de esta hormona. Para los iDPP-4, de todos modos, la medida directa de los niveles de GLP-1 total (GLP-1 intacto más productos de metabolización) e intacto desvela una rea-

lidad algo más compleja. El tratamiento con sitagliptina reduce prácticamente en un 50% la concentración de GLP-1 total y aumenta 2 a 3 veces la concentración de GLP-1 intacto en las horas siguientes a una sobrecarga oral de glucosa<sup>11</sup>. Estos datos sugieren la existencia de un mecanismo de retroalimentación negativo de GLP-1 sobre su propia secreción, de modo que el efecto de la inhibición de la enzima DPP-4 sobre el nivel circulante de GLP-1 activo es menor del esperable<sup>13</sup>. De hecho, se estima que si se pudiera bloquear este mecanismo de retroalimentación negativa, se amplificaría el efecto de inhibición de la DPP-4, que produciría un aumento en la concentración de GLP-1 intacto hasta 5-10 veces en relación con los niveles basales<sup>11</sup>.

Las diferencias en magnitud de cambio de niveles plasmáticos de GLP-1 alcanzados con iDPP-4 o arGLP-1 pudieran explicar teóricamente las diferencias relativas en eficacia clínica y también los aspectos de tolerancia<sup>14</sup>. Una mayor concentración circulante de GLP-1 tras arGLP-1 pudiera favorecer un mayor efecto hipoglucemiante. También pudiera explicar un mayor efecto sobre el control del apetito y con ello un mayor impacto sobre el peso corporal. En contrapartida, un mayor nivel circulante de GLP-1 podría asociarse a mayor incidencia de náuseas y vómitos tras arGLP-1 que tras iDPP-4.

Un estudio reciente de Umapathysivam et al sugiere que la diferencia entre fármacos de estos grupos podría no radicar únicamente en los niveles plasmáticos de GLP-1 alcanzados, sino también en el patrón temporal de este aumento<sup>15</sup>. Usando un modelo experimental de infusión de GLP-1, estos autores aumentaron de manera aguda, intermitente o continua la concentración plasmática de GLP-1 a niveles farmacológicos, y demostraron que la elevación aguda o intermitente de GLP-1 tiene un impacto sobre el vaciamiento gástrico y la glucemia posprandial mayor que la administración continua de la hormona.

#### *Inhibidores de la enzima DPP-4, más allá del aumento de GLP-1*

La inhibición de DPP-4 comporta no únicamente una reducción en la degradación de GLP-1, sino también de GIP<sup>2</sup>. En un reciente estudio, Aulinger et al demostraron que aproximadamente el 50% del efecto de la sitagliptina, un iDPP-4, sobre el efecto incretina es independiente de GLP-1<sup>15</sup>. Para demostrarlo, estos autores valoraron el efecto incretina, el vaciamiento gástrico y la secreción de glucagón en pacientes con DM2 tras la administración de sitagliptina en combinación o no con la administración intravenosa de un inhibidor de la acción del GLP-1 sobre su receptor (exendina 9-39). Los autores observaron que, si bien la exendina 9-39 abolía el efecto de la sitagliptina sobre el retardo en el vaciamiento gástrico y la inhibición de la secreción de glucagón, el efecto incretina era todavía de una magnitud del 50% respecto a la observada con la sitagliptina en ausencia de la infusión intravenosa del inhibidor. Aunque los autores no pudieron demostrarlo fehacientemente, el candidato obvio para explicar la persistencia del efecto incretina de sitagliptina es el GIP. Que así fuera sería compatible con los estudios en modelos animales que demuestran la persistencia del efecto hipoglucemiante de la sitagliptina en animales que carecen bien del receptor del GLP-1 o del receptor del GIP, pero no en aquellos que carecen de ambos<sup>16</sup>.

#### **Fármacos disponibles para modular el efecto incretina en la diabetes**

Actualmente disponemos en España de sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y linagliptina como iDPP-4 aprobados para el tratamiento de la DM2. Como arGLP-1 disponemos de exenatida en formulación para administración dos veces al día o una vez a la semana, liraglutida y lixisenatida. Las características de los distintos arGLP-1 se analizan con detalle en el próximo capítulo de esta monografía y, por tanto, quedan fuera de los objetivos de este capítulo.

Desde un punto de vista estructural, los iDPP-4 pueden dividirse en péptido miméticos y no péptido miméticos<sup>17</sup>. Los primeros inclu-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3798552>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3798552>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)