

Cartas al Editor

En este espacio publicamos las cartas o e-mails que los lectores envíen a nuestro Comité editorial. Pueden hacernos llegar sus cartas al e-mail: mpaejournal@idefiperu.org

Las “Incretinas”, una nueva herramienta para el tratamiento del paciente diabético en la Atención Primaria.

Incretins: A new tool for the treatment of diabetic patients in Primary Health Care.

Sr Editor:

En la presente carta queremos expresar algunos conceptos importantes en relación a la utilización de las incretinas, como nuevas herramientas en el manejo del los pacientes diabéticos.

Las incretinas son enterohormonas secretadas en respuesta a la ingestión de alimentos, en especial hidratos de carbono (1).

Su función fisiológica central es estimular la secreción de insulina dependiente de los niveles de glucosa sanguínea (2, 3). Este hallazgo fisiológico data desde 1964 cuando

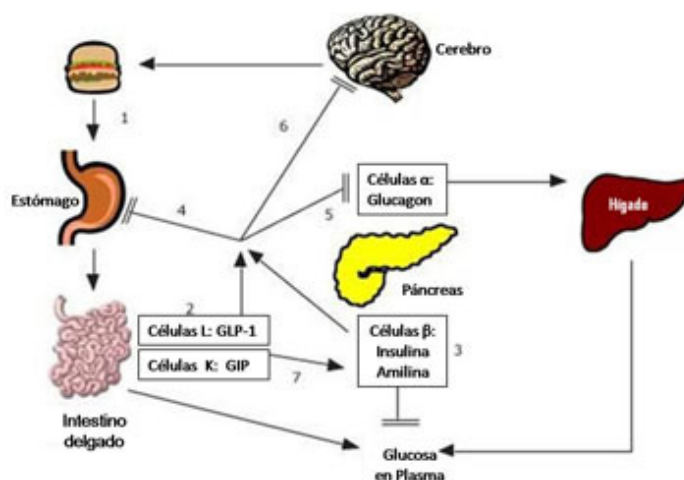
McIntyre y Elrick, que en forma independiente y simultáneamente informaron que la administración de glucosa por vía oral provocaba una respuesta insulínica mayor a una cantidad equivalente de glucosa administrada por vía intravenosa (ver figura 1). A esta respuesta insulínica se le denomina: “Efecto Incretina” (2). Se han identificado dos péptidos responsables de esta actividad fisiológica: El Péptido Semejante al Glucagón Tipo 1 (GLP-1) y el Péptido Insulinotrópico Dependiente de Glucosa (GPI) (1-4); que son secretados por las células entéricas K y L respectivamente (2).

El efecto incretina es responsable del 50% de la insulina secretada como respuesta a una comida típica (5).

Estos péptidos se secretan por el estímulo de los alimentos en el intestino y su acción endócrina está mediada por receptores específicos localizados en múltiples tejidos incluyendo las células alfa y beta del páncreas con un efecto secretagogo de insulina e inhibiendo la secreción de glucagón (2).

Los efectos del GLP-1 que se han identificado son: Estimula la secreción de insulina postprandial, regula la diferenciación y apoptosis de las células beta —por lo que preserva y restituye la masa de células insulares beta—, retarda el vaciamiento gástrico, estimula el centro de saciedad del sistema nervioso central e inhibe la secreción de glucagón por las células alfa (6, 7).

Figura 1. Esquema de acción de las incretinas en el ser humano.



1 Ingesta de alimentos, 2 Estimulación del sistema endocrino y secreción de insulina, 3 Secreción de insulina, 4 Disminución de vaciamiento gástrico, 5 Inhibición de la liberación de glucagón, 6 Estimulación al Sistema Nervioso Central en el centro de saciedad, 7 Efecto Incretina



La acción fisiológica del GPI es similar al de GLP-1; sin embargo, no tiene efectos sobre glucagón y se secreta con mayor intensidad por el estímulo de los lípidos de los alimentos. El tejido adiposo tiene receptores para este péptido, estimula lipoproteinlipasa y disminuye los niveles séricos de triglicéridos (7, 8).

En pacientes con Diabetes Mellitus 2, la secreción de GLP-1 es anormalmente baja, en respuesta a los alimentos (9). Estos péptidos tienen una vida breve, de unos minutos después de las comidas. Son metabolizados rápidamente por una enzima específica: Dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) (7;10). Se han desarrollado medicamentos que aprovechan el efecto incretina para el uso clínico. Un grupo de estos medicamentos tienen un efecto agonista del receptor GLP-1 con una vida media mayor que los péptidos naturales. Los principales representantes de esta familia de fármacos son: Exenatide y Liraglutide.

Otro grupo de medicamentos actúan inhibiendo la enzima DPP-4, incrementando el efecto incretina natural, dentro de este grupo se encuentran: Sitagliptina, Vildagliptina y Saxagliptina (11, 12).
Agonistas GLP-1:

Los agonistas o miméticos —Exenatida y Liraglutida—, tienen una estructura molecular similar al GLP-1 con una mayor resistencia a la acción de la enzima DPP-4. La Exenatida es un fármaco aprobado para el tratamiento de la Diabetes Mellitus 2 en los pacientes que no han logrado las metas de control metabólico en combinación con hipoglucemiantes orales; su administración es subcutánea (12).

Su uso ha demostrado la reducción de la HbA1c (-0,97 % IC95% -1,13 a -0,81%), mayores probabilidades de lograr HbA1c del 7% o menos (45% vs 10%, respectivamente, RR 4,2, IC95% 3,2 a 5,5) y una mayor reducción de la glucemia de ayuno, en comparación a placebo (-27mg/dl IC 95% -33 a -21mg/

dl); estos resultados son similares a los encontrados con el uso de Insulina; sin embargo, Exenatide fue mejor frente a Insulina para disminuir la glucemia postprandial y el peso corporal (13).

El uso de Enexatida ha reportado algunos efectos secundarios, habitualmente leves o moderados, en pocos a caso severos incluyendo Pancreatitis Aguda y se pueden detectar anticuerpos contra Exenatide hasta en el 67% de los pacientes sin aparentes repercusiones clínicas (12, 14).

Inhibidores de la DPP-4:

La Sitagliptina fue el primer inhibidor disponible en el comercio de este grupo, se recomienda usarlo en combinación con hipoglucemiantes orales para los pacientes que no han logrado las metas de control metabólico. A diferencia de los agonistas, su administración es oral, la dosis usual es de 100 mg por día en una sola toma. Ha demostrado disminuir la HbA1c en 0,7% comparado con placebo. No está indicado su uso como monoterapia (13;15). Se absorbe rápido, su biodisponibilidad puede alcanzar hasta el 87% y su vida media es de 12 horas (15).

Gilberto López-Hernández
Médico Especialista en Medicina Interna
Centro Universitario del Sur de la Universidad
de Guadalajara

Carlos Ruelas- Martínez
Estudiante de Medicina
Centro Universitario del Sur de la Universidad
de Guadalajara

Indira Indiana Cabrera-Abud
Estudiante de Medicina
Centro Universitario del Sur de la Universidad
de Guadalajara

Rafael Bustos Saldaña
Médico Especialista en Medicina Familiar
Magíster en Ciencias Médicas
Centro Universitario del Sur de la Universidad
de Guadalajara
Hospital General de Zona con Medicina Familiar No. 9 del Instituto Mexicano del Seguro Social

Correspondencia para el Autor: Dr. Gilberto López Hernández. Email: gilberto.lopez@cusur.udg.mx



REFERENCIAS

- (1) Di Girolamo G, Tamez P, Tamez P. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4: farmacodinamia, farmacocinética y seguridad. *Med Int Mex* 2008; 242 (2): 142-7.
- (2) Editorial. Entendiendo las Incretinas. *msd.com*; 2010. citado en: 21/01/2010. Disponible en: <http://www.msd.com.mx/assets/hcp/productos/diabetes/IncretinBackgrounder.pdf>.
- (3) Puig D, Reviriego J. Las Incretinas como nuevas dianas terapéuticas de la diabetes tipo 2. *Rev Clin Esp* 2007; 207 (7): 352-64.
- (4) Arechavaleta G. Efecto fisiológico de hormonas incretinas. *John Hopkins Adv Stud Med* 2006; 6 (7): S581-S586.
- (5) El-Ouaghli A, Nauck A. Péptido 1 similar al glucagón: nuevas terapias para la diabetes tipo 2. *Diabetes Voice* 2009; 49 (2): 24-6.
- (6) Molitch M, Umpierrez G. La diabetes y la terapia basada en la incretina. *J Clin Endocrinol Met* 2007; 92 (4): 34-56.
- (7) Zavala U. Eje Enteroinsular y Diabetes Tipo 2. *Rev Med Clin Condes* 2009; 20 (5): 572-9.
- (8) Buse J, Weyer C, Maggs D. Amylin replacement with Pramlintide in type 1 and type 2 diabetes: a physiological approach to overcome barriers with insulin therapy. *Clinical Diabetes* 2002; 20: 137.
- (9) Madsbad S. Treatment of type 2 diabetes with incretin-based therapies. *The Lancet* 2009; 373 (9662): 438-9.
- (10) De la Higuera-López F, Valdés H, Soriguer E. GLP-1. Generalidades e interacción incretinas-nutrientes. *Rev Clin Esp* 2007; 207 (10): 501-4.
- (11) Conget D, Giménez A. Nuevos tratamientos de la diabetes mellitus tipo 2. Mucho ruido y algunas nueces. *Medicina Clínica* 2009; 132 (6): 217-8.
- (12) Editorial. Nuevos tratamientos para la diabetes mellitus tipo 2 ¿Qué aporta el efecto incretina? *Bol Ter Andal* 2009;25(2):5-8.
- (13) Burstein M. Terapia basada en la incretina: una nueva propuesta en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. *Evid Actual Práct Ambul* 2008; 11 (1): 29.
- (14) Campoamor L. Informe de evaluación. Exenatida en diabetes tipo 2. *El Comprimido* 2009; 16: 11-2.
- (15) Editorial. Sitagliptina. Diabetes Mellitus tipo 2. Modelo de informe de evaluación GÉNESIS-SEFH. Govern de les Illes Balears; 2008. citado en: 22/02/2010. Disponible en: http://www.elcomprimido.com/EVALUACION/pdf/sitagliptina_largo.pdf.