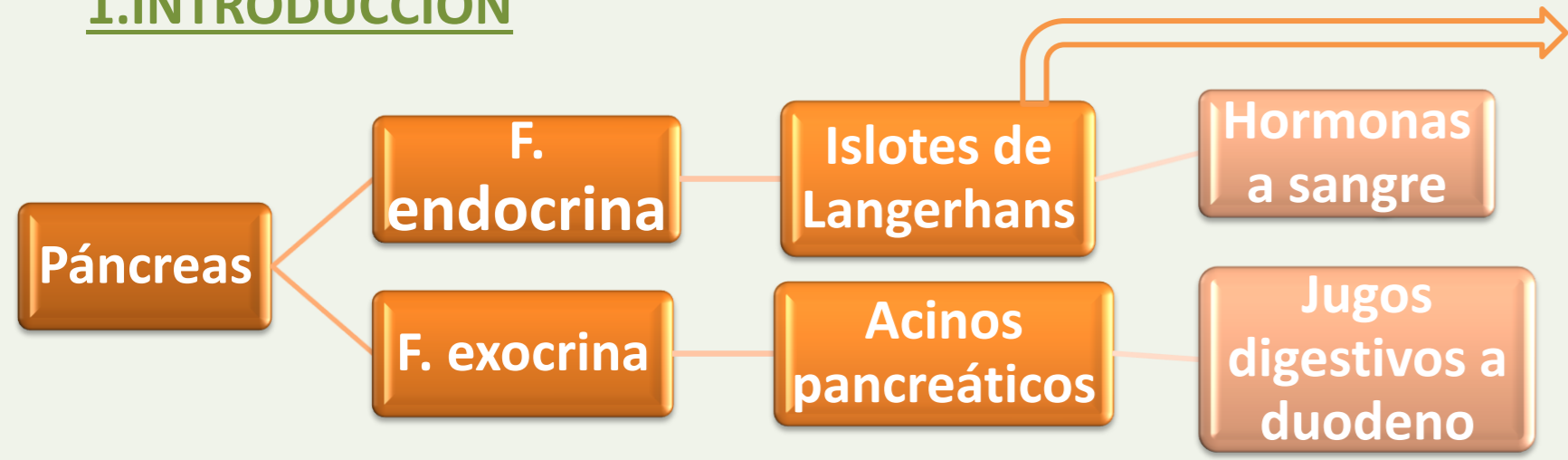




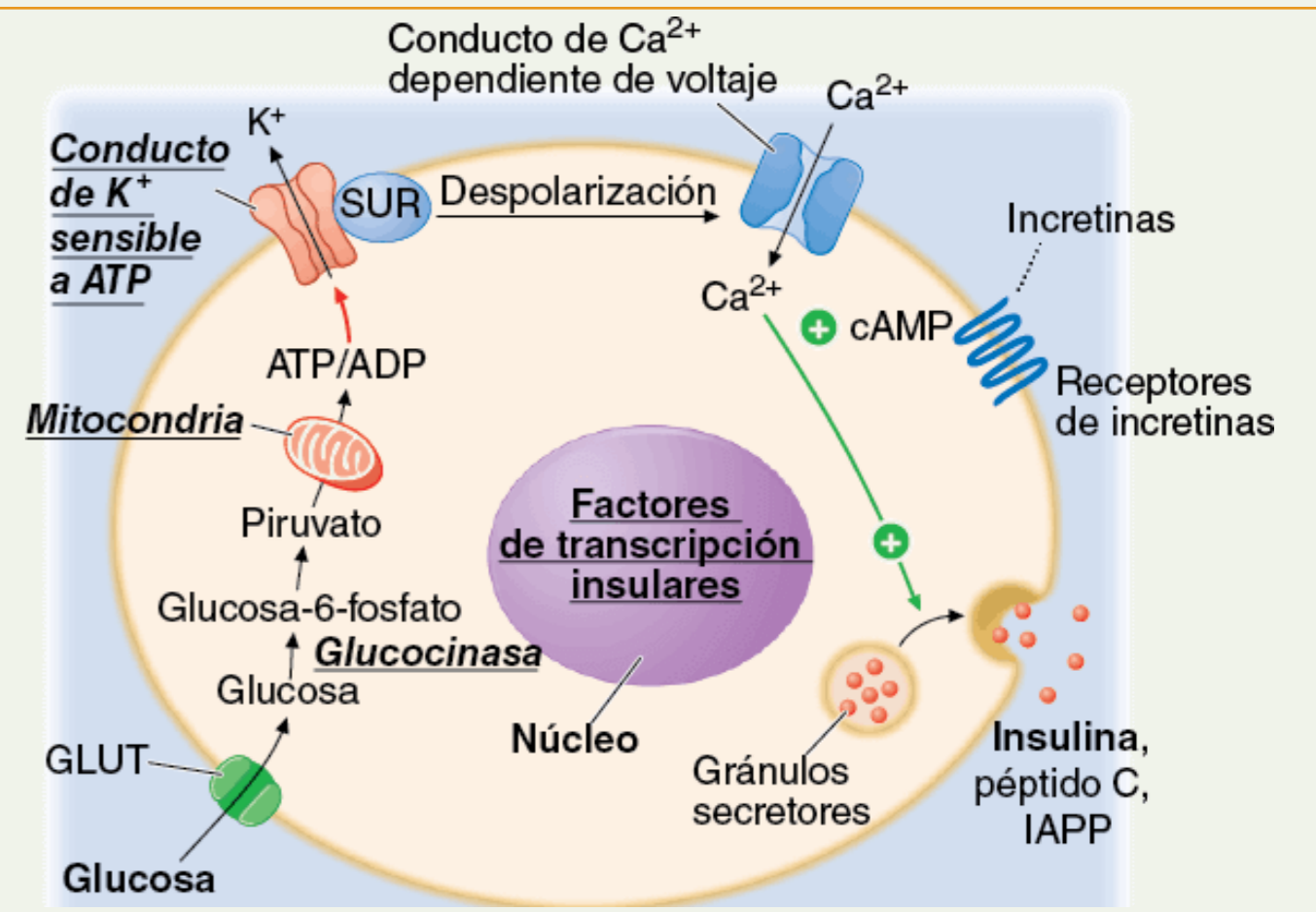
Mecanismo de acción de los péptidos insulíntrópicos GIP y GLP-1 (incretinas): Papel desempeñado en la diabetes

Autor: Irene Pérez-Monte Mínguez. Facultad de Farmacia UCM

1. INTRODUCCIÓN



CÉLULAS	HORMONA	ACCIÓN HORMONAL
α (25 %)	Glucagón	Aumenta la glucemia
β (60 %)	Insulina y amilina	Disminuye la glucemia
δ (10%)	Somatostatina	Inhibe la secreción de glucagón e insulina. Reduce motilidad del estómago y vesícula biliar
PP (<1%)	Polipéptido pancreático	Inhibe la secreción de enzimas pancreáticas
ε (<1%)	Grelina	Estimula la secreción pancreática y regula el equilibrio energético



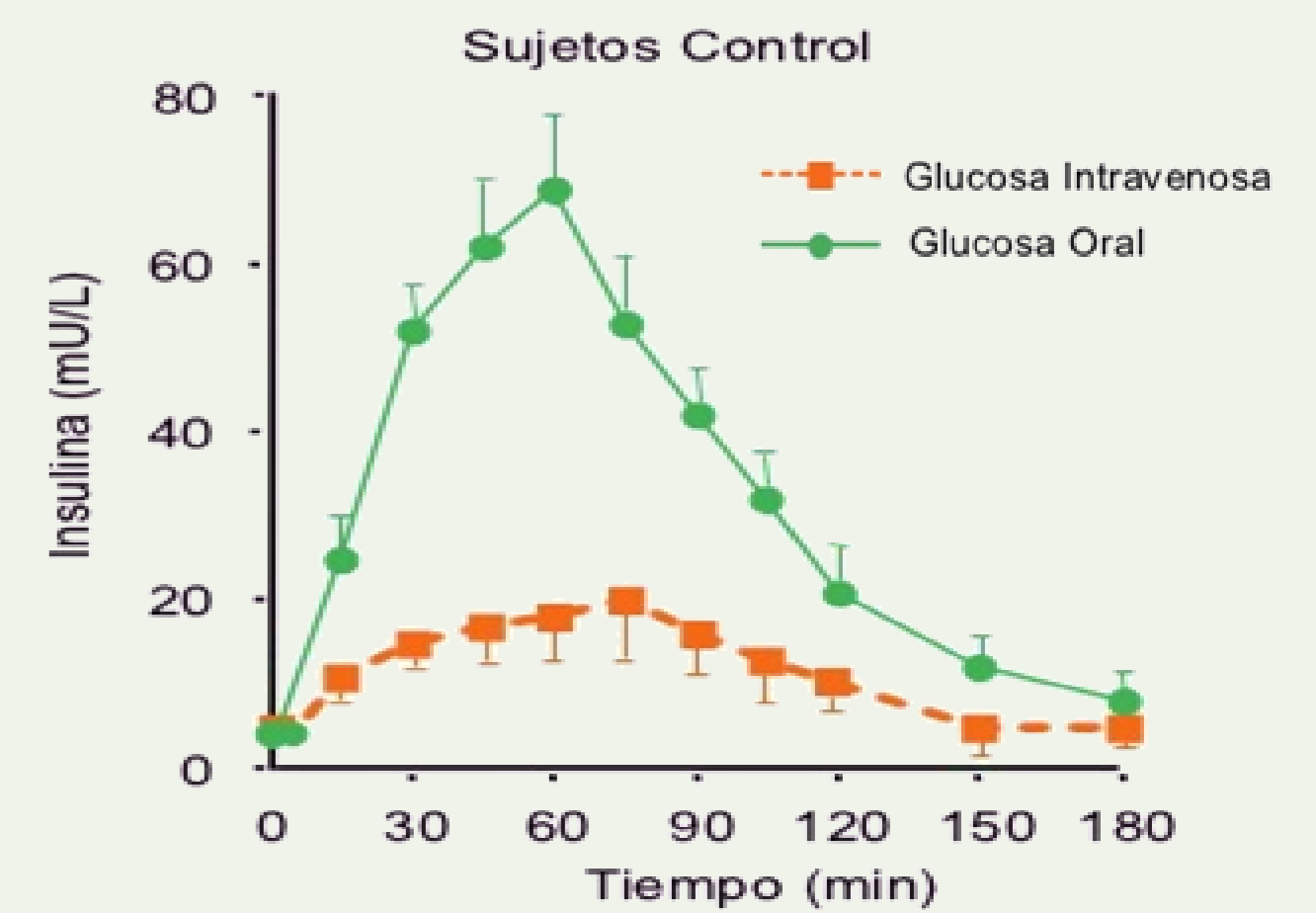
1.1. Insulina y Diabetes mellitus:

La **glucosa** es el regulador esencial de la secreción de **insulina**. Una vez se secreta la insulina hacia la sangre venosa portal, el 50 % llega a circulación general fijándose en los receptores de sus sitios diana (hígado, tejido adiposo, músculo) favoreciendo el anabolismo.

Diabetes mellitus: grupo de trastornos metabólicos caracterizados por **hiperglucemia** debida a la resistencia a insulina y a una carencia absoluta o relativa de insulina. En la **diabetes mellitus tipo 1** (15% de pacientes) la carencia absoluta de insulina se debe a la destrucción de las células beta pancreáticas mediante mecanismos autoinmunitarios. La **diabetes mellitus tipo 2** (85 % de pacientes) se debe a una resistencia de los tejidos periféricos a la acción de la insulina y va asociada con frecuencia a la obesidad.

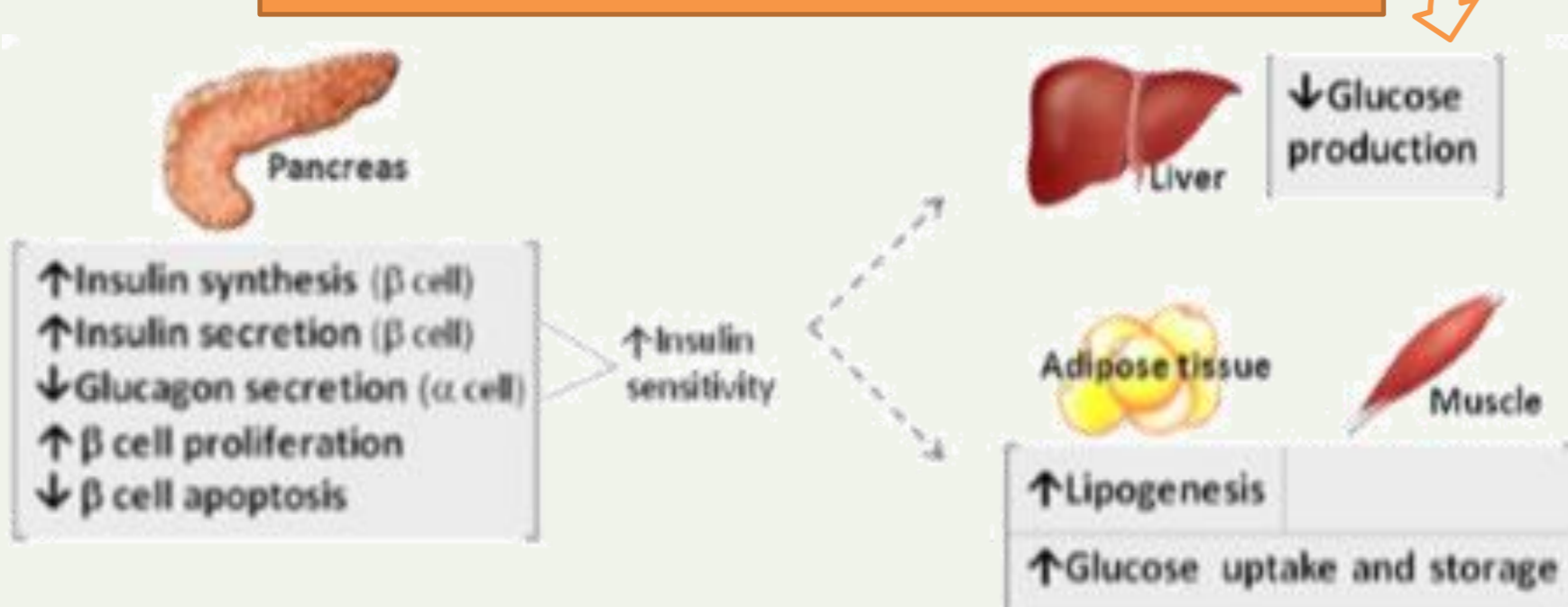
1.2. Incretinas son hormonas peptídicas intestinales que potencian la secreción de insulina glucosa-dependiente tras la ingestión de alimentos. El péptido similar a glucagón-1 (GLP-1) y el péptido insulíntrópico dependiente de glucosa (GIP) ejercen su acción a través de R acoplados a proteínas G, altamente expresados en las células β de los islotes de Langerhans. Ambas son rápidamente aclaradas por el riñón e inactivadas por una exopeptidasa ubicua, la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4).

1.3. Efecto incretina: Incremento fisiológico en la secreción de insulina que se produce tras una carga oral de glucosa, en comparación con la correspondiente carga intravenosa en bolo.



1.4. Actividad incretinas:

Efectos antidiabéticos de GLP-1



GLP-1: efectos antidiabéticos, proliferación células β, regulador del apetito, protege la función renal, cardíaca, endotelial.

GIP: aumenta los efectos insulíntrópicos de GLP-1 y revierte sus acciones glucagonostáticas (aumenta niveles plasmáticos de glucagón).

Otras acciones: inhibición de la apoptosis, estimula la formación de hueso y disminuye la resorción ósea, aumenta la lipogénesis, efecto neuroprotector.



2. OBJETIVOS

- Descripción de las propiedades de las hormonas incretinas GLP-1 y GIP (síntesis, secreción, aclaramiento, mecanismo de acción y bioactividad) y su relación con la diabetes mellitus tipo 2.
- Utilización de agonistas de GLP-1 (e inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4) como tratamiento en la terapia de la diabetes mellitus tipo 2.

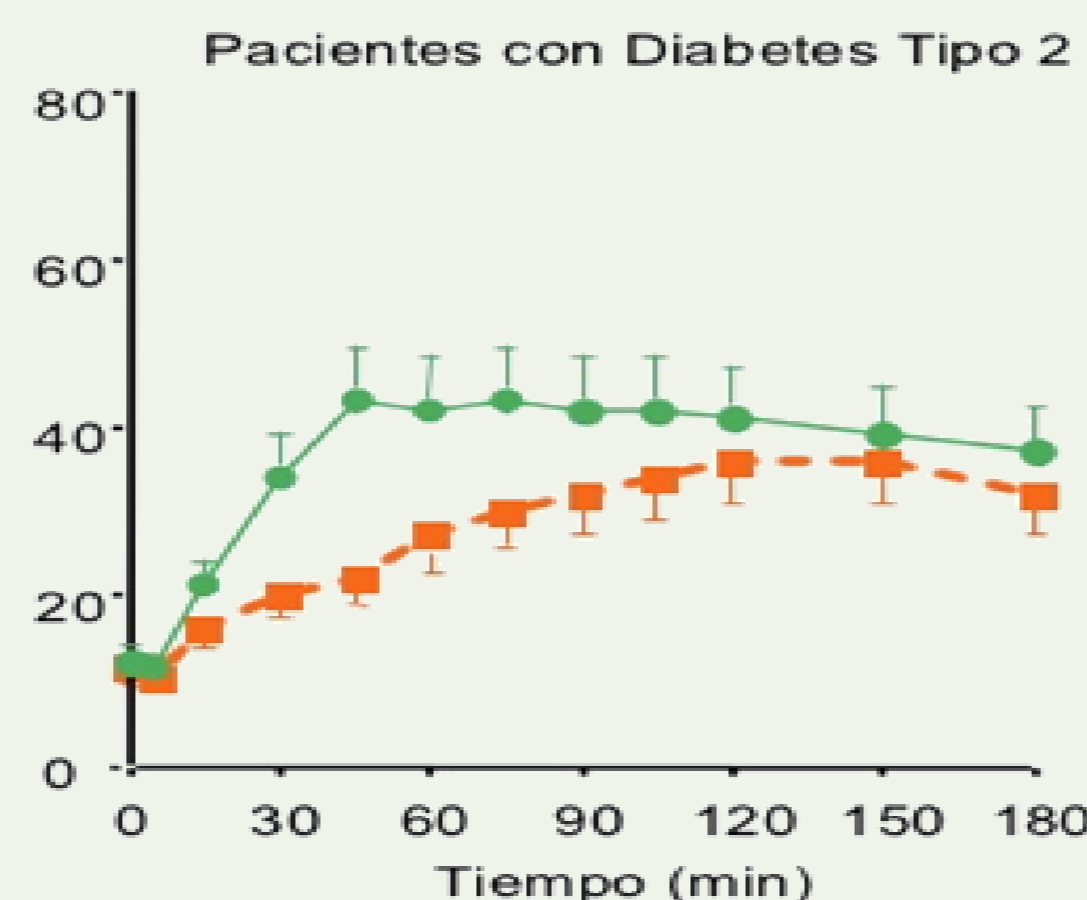
3. MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión bibliográfica de literatura científica (prioridad publicaciones más actuales).

- Fuente principal: PubMed Central.
- Bases de datos: Medline.
- CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.
- Libros Biblioteca de Farmacia UCM.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Defecto incretínico en DMT2: Existe una reducción en la respuesta del organismo a las incretinas cuando se compara individuos diabéticos con individuos sanos, consecuencia del estado diabético.



4.3. Terapia basada en incretinas: a) Agonistas de GLP-1R:

Principios activos	Comercializ.	Estructura	Resiste a DPP-4	Posología	Reducc. HbA1c	Reducc. peso	RAM
Exenatida 10 µg	Si. Byetta®	50% ≈GLP-1	Si. t½=2,4 h	Vía sc. 2/día	1 %	5 kg	Frecuente: Náuseas
Liraglutida 0,6-1,8 mg	Si. Saxenda®	97% ≈GLP-1	Si. t½=13 h	Vía sc. 1/día.	1-1,5 %	2 kg	Menos frecuente: Diarrea
Taspoglutida	No. *En EC, suspendidos	93% ≈GLP-1	Si. LM*	Vía sc. 1/sem.	Actualmente en etapas tempranas de Ensayos Clínicos		Hipogluc. Poco común
Albiglutida	No. En EC.	Dímero genético GLP-1+ albúmina	Si.	Vía sc. 1/sem.			
Lixisenatida	No. En EC.	Exenatida modificada	Si.	Vía sc 1 o 2/día.			

*LM: Liberación Modificada *EC suspendidos por RAM GI, reacciones hipersensibilidad

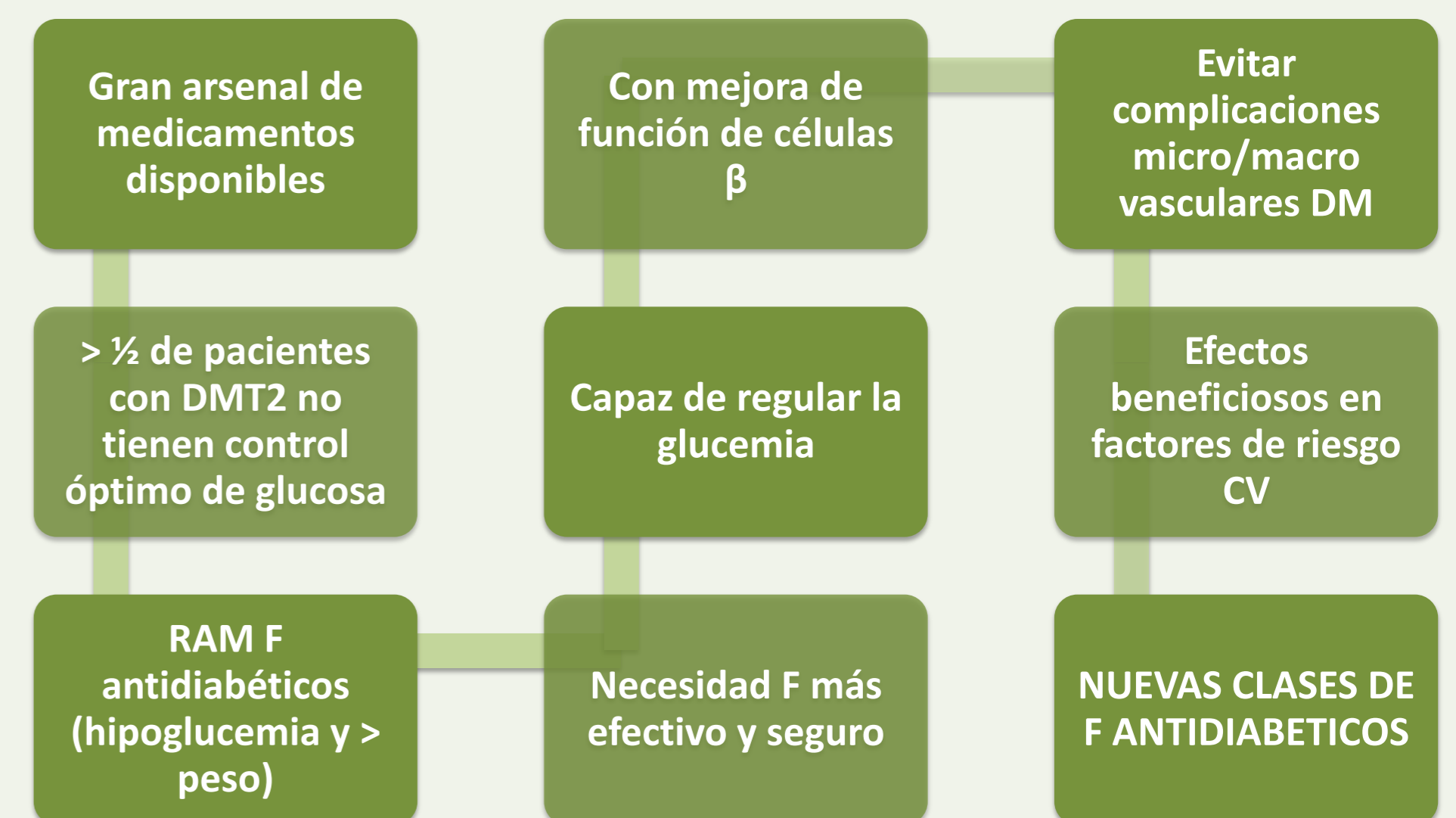
- b) Inhibidores DPP-4:**
- Inhiben DPP-4 → aumentan los niveles de GLP-1 y de otros péptidos.
 - Moléculas pequeñas (≠péptidos) → vía oral.
 - Principios activos: Sitagliptina (unión no covalente), vildagliptina y saxagliptina (unión covalente)
 - < Eficacia clínica que agonistas GLP-1 → Reducción HbA1c 0,6-0,7%
 - Indiferencia de peso: Ni aumenta, ni disminuye el peso corporal.
 - RAM: Los IDPP-4 son bien tolerados (no RAM GI) y riesgo de hipoglucemia poco común.

- c) Uso actual y futuro:**
- ✓ Agonistas de GLP-1R indicados en tratamiento DMT2.
 - ✓ Liraglutida también indicada en tratamiento obesidad.
 - ✓ En estudio otras indicaciones: esteatohepatitis no alcohólica, Parkinson, Alzheimer.
 - ✓ Principal inconveniente: mala entrada en el mercado por ser inyectables.

Exenatida:

- Restaura secreción insulina
- Disminución VG
- Efecto saciedad
- Disminución glucosa (ayunas y posprandial).
- Reduce peso corporal (≠ganancia de peso con insulina)

4.2. Desarrollo nuevas terapias para la diabetes:



5. CONCLUSIONES

- GLP-1 y GIP son liberados por el intestino delgado ante la ingestión de alimentos y estimulan la secreción de insulina, que ejerce sus efectos anabólicos.
- En pacientes con DMT2: secreción y degradación anómala de GLP-1, pero su acción insulíntrópica se mantiene → importancia de los tratamientos basados en incretinas.
- Las terapias basadas en incretinas mejoran las posibilidades de tratamiento de la DMT2 por:
 - Buena eficacia antidiabética.
 - Reducción del peso corporal y presión sanguínea, mejora de la dislipidemia, neuroprotectividad y cardioprotectividad.
 - Aborda un aspecto descuidado: el defecto incretínico.
 - Potencial para la modificación de la enfermedad: mejoras en la función de las células β.
- Tanto la terapia con análogos de GLP-1R como con IDPP-4 tiene importantes efectos en la disminución de la glucosa con un bajo potencial hipoglucémico (≠ terapias tradicionales).