

farmacología Cardiovascular 48

Publicación independiente de Farmacología y Fisiopatología cardiovascular aplicada | AÑO 16 | N° 47 | SEGUNDA ETAPA | JULIO DE 2020

ISSN 2344-9799

Efectos y beneficios de los fibratos sobre la enfermedad microvascular y vascular periférica

Dr. Alberto Mario Cafferata

Péptido glucagón-símil tipo 1: historia, fisiología, y farmacología

Dra. Valentina Rodríguez Rohwain, Dr. Ezequiel José Zaidel



Farmacología Cardiovascular

Publicación independiente de Farmacología
y Fisiopatología cardiovascular aplicada.

Editorial Sciens

Av. García del Río 2585 - Piso 12 - Dto. A - CABA (C1429DEB)
Tel/Fax. (54 11) 2092 1646
www.sciens.com.ar - info@sciens.com.ar

Sumario

Artículos y revisiones

4 | Efectos y beneficios de los fibratos sobre la enfermedad microvascular y vascular periférica

Dr. Alberto Mario Cafferata

9 | Péptido glucagón-símil tipo 1: historia, fisiología, y farmacología

Dra. Valentina Rodríguez Rohwain, Dr. Ezequiel José Zaidel

Director

Luis María Zieher

Director Asociado

Pablo Terrens

Editores

Ernesto Miguel Ylarri
Ezequiel José Zaidel
Héctor Alejandro Serra

Asesora científica

Carol Kotliar

Consejo científico asesor

Alberto Carli
Alberto Gallo
Alejandro Hita
Beatriz Kennel
Belisario E. Fernández
Branco Mautner
Camilo Lis
Claudio Bellido
Cristina Arranz
Daniel Cragolino
Daniel Grassi
Darío Scublinsky
Domingo Turri

Edmundo Cabrera Fischer
Flavio M. Devoto
Francisco J. Stéfano
Gabriel Waisman
Hernán Gómez Llambí
Inés Bignone
Jorge González Zuelgaray
Jorge Toblli
José Navia
Juan Manuel Telayna
Laura R. Guelman
Luis Cicco
Marcelo A. Estrín
Marcos Marín

Mario Bendersky
Martín O'Flaherty
Noemí Cacace Linares
Oscar Iavicoli
Pedro Lipszyc
Ricardo Bolaños
Roberto Peidró
Rodolfo Martín
Rubén Ianantuonno
Sebastián Ameriso
Sergio Perrone
Silvia B. Zieher

Esta publicación es realizada por docentes, investigadores y médicos asistenciales especializados en Farmacología, Fisiopatología y Clínica Cardiovascular, quienes publican sus trabajos de revisión o investigación en carácter individual e independiente.

El material publicado (trabajos, cartas al lector, comentarios) en la revista **Farmacología Cardiovascular**, representan la opinión de sus autores; y no reflejan necesariamente la opinión de la Dirección o de la Editorial de la revista.

La mención de determinadas entidades comerciales, productos o servicios en esta publicación no implica que el Director o la Editorial de la revista los aprueben o los recomienden, deslindando cualquier responsabilidad al respecto y sobre los contenidos de los anuncios de productos y servicios.

Registro de propiedad intelectual N° 5236446. Impreso en Artes Gráficas del Sur, Av. Australia 2924 - CABA - Argentina.

Diseño de tapa e interior DCV Leandro Otero. La revista **Farmacología Cardiovascular** es propiedad de Sciens SRL. ISSN 2344-9799.

Efectos y beneficios de los fibratos sobre la enfermedad microvascular y vascular periférica

Dr. Alberto Mario Cafferata

Expresidente de la Sociedad Argentina de Lípidos.
Experto en Lípidos.
Director de la Diplomatura de Lípidos de la Universidad del Salvador.
MTSAC.
Director de la Revista Argentina de Lípidos.
Delegado para las *America's International Society Of Atherosclerosis (IAS)*.

Resumen

Los fibratos constituyen un arma importante dentro de las herramientas terapéuticas de las dislipemias y a su vez unas de las más antiguas. Lo importante de este resumen es recalcar el rol de los mismos sobre la enfermedad macrovascular, microvascular y el por qué utilizarlos en la prevención y tratamiento de estas complicaciones. Aclarar que los mismos de por sí no previenen de manera significativa la enfermedad macrovascular y sus complicaciones.

La mayoría de los usuarios tienden a la indicación de fibratos cuando los niveles de TGL están elevados, aun en pequeña cuantía, es muy importante conocer el verdadero beneficio de estos, el impacto de los TGL sobre el árbol vascular y el por qué del objetivo en las metas terapéuticas, debemos desmitificar el uso pluralizado y no analítico, observar valores de TGL de 250 o 300 mg, que queremos prevenir con fibratos?, pancreatitis, infarto, arteriopatía periférica, retinopatía? LA ELECCIÓN DEL FÁRMACO DEBE SER A CONCIENCIA, y comprender que la mayoría de los estudios fueron realizados con estatinas como base en el tratamiento, comprender que gran parte del beneficio se debe a la terapia combinada.

Los fibratos deben ser indicados principalmente en HDLc bajo, TGL elevados, allí van, en este objetivo tienen resultados con beneficio, no es otro el caso de la indicación de los mismos, prevenir los eventos mencionados en este resumen respaldado por la información científica suministrada.

Palabras clave

Fibratos – Arteriopatía – Diabetes – HDL – Objetivos – Beneficios – Microvascular – Macrovascular – Diabetes.

La eficacia de modificar los valores de lípidos por los fibratos ha sido más evidente en los pacientes diabéticos. Estos portan más frecuentemente HDL bajo y TGL elevado. Los resultados observados sobre los eventos macrovasculares de los fibratos se mostraron de manera temprana en estudios realizados con fármacos como el bezafibrato o el gemfibrozil. Del mismo modo, menos conocidos son los efectos sobre las estructuras microvasculares. Los resultados del estudio *Fenofibrate Intervention in Event Lowering in Diabetes (FIELD) study*, con 9795 pacientes portadores de diabetes 2, mostraron una significativa reducción de alrededor de un 30 % ($p=0,0003$) en la necesidad de laserterapia en individuos con retinopatía diabética o sin esta luego de cinco años de uso de fenofibrato. Otro análisis adicional de los datos mostró, a su vez, un significativo descenso de laserterapia y de edema papilar en este grupo de pacientes (-31 %, $p=0,002$), y de retinopatía proliferativa (-30 %, $p=0,015$) (3). El tratamiento con fenofibrato se asoció con una menor progresión de la albuminuria ($p=0,002$) (2) y un menor número de amputaciones traumáticas.

La diabetes mellitus está considerada como un grupo de enfermedades crónicas con una prevalencia estimada de 2,8 % (en el 2000) a 4,4 % (en el 2030). En Estados Unidos, 20,8 millones de individuos son portadores. Esto representa el 7 % de la población. Existen 1,5 millones de nuevos casos diagnosticados en individuos de 20 años o mayores (*National Diabetes Statistics at* <http://diabetes.niddk.nih.gov>). La diabetes es uno de los mayores contribuyentes a la mortalidad cardiovascular y cerebrovascular. Este riesgo se ve acentuado por el incremento de la retinopatía grave y el exceso de riesgo

de desarrollo de falla cardíaca, la cual se evidencia en pacientes con esta afección y comprende a ambos sexos.

Complicaciones microvasculares en la diabetes

La retinopatía diabética es la causa principal de ceguera y de discapacidad, ya que compromete al 25 % de los pacientes con diabetes. Los cambios iniciales constituyen los siguientes: edema, microaneurismas, microarteria obliterada, pero no hemorragias retinales. El progreso de la enfermedad implica un microedema alodónico. Todo esto muestra disrupción vascular y enfermedad microvascular.

La evidencia hallada recientemente pone de relieve la presencia de procesos autoinmunes en los periodos tempranos de la enfermedad, que demuestran participación en los procesos proliferativos de esta. Esto obliga a pensar en el compromiso autoinmune de la enfermedad. El manejo de los factores concomitantes de riesgo es primordial en su pronóstico.

Nefropatía diabética

En la diabetes, la nefropatía afecta al 40 % de los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2. Esta complicación es la causa del 45 % de los estados terminales de la función renal en los individuos con diabetes. El *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) mostró que 25 % de los diabéticos tipo 2 desarrollaron albuminuria, 5,3 % progresaron a macroalbuminuria y 0,8 % tenían elevación de la creatinina en el plasma. La reducción de la función renal y de la albuminuria juntas puede predecir, independientemente, eventos cardiovasculares. Por otro lado, el *Mortality Ancillary Study of the Cardiovascular Health Study*, un estudio prospectivo multicéntrico de cohorte para examinar factores de riesgo cardiovasculares, morbilidad y mortalidad en ancianos estadounidenses, mostró que los trastornos retinales fueron fuertemente asociados con el deterioro renal grave y microvascular general. Inversamente, estos hallazgos no se asocian con diabetes y con hipertensión arterial.

Factores de riesgo para complicaciones microvasculares

La aparición de grandes estudios como el *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), realizado en pacientes con diabetes tipo 1 (T1DM), y el UKPDS, en individuos con diabetes 2 (T2DM), permitieron la identificación de algunos factores de seguimiento intervinientes en el desarrollo de la enfermedad microvascular. Estos son los siguientes: diabetes, hipertensión y dislipidemias. Hemos explicado que el estricto control de los factores y sus variables detiene, retiene, evita o reduce la aparición de las complicaciones microvasculares.

Fibratos y complicaciones microvasculares

(*Current Pharmaceutical Design*, 2009, Vol. 15, No. 5 541)

El control intensivo de los valores de glucemia ha sido cuestionado en el estudio ACCORD. Por otro lado, el control intensivo de los niveles de glucosa en el estudio ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation*) resultó en una reducción de una quinta

parte de la nefropatía, una modesta disminución en la aparición de microalbuminuria y la reducción de la retinopatía. Sin embargo, el ACCORD-EYE *substudy* proveyó evidencia de que el descenso de los niveles lipídicos con terapia previno y redujo la evolución y la aparición de retinopatía. El síndrome metabólico, por sí solo, muestra una clara evidencia de ser un factor causal de la enfermedad microvascular.

Manejo de la dislipemia en prevención de la microangiopatía

Existe hoy una gran evidencia de que las alteraciones en los niveles lipídicos están asociadas a la enfermedad microvascular y pueden ser causantes de la afección retinal. En el *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS), un elevado nivel basal de colesterol LDL C y TG fue un gran determinante de desarrollo de enfermedad microvascular. Los niveles altos de triglicéridos fueron asociados a la evolución hacia la microangiopatía y la retinopatía proliferativa. En un reporte del *Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study* realizado en individuos con diabetes 2, los portadores de niveles altos de partículas pequeñas y medias, y *very-low density lipoprotein* (VLDL) y pequeña HDL se asociaron positivamente con la retinopatía, mientras que VLDL y HDL grandes estuvieron entre los negativos para retinopatía. Además, la gravedad de la retinopatía se asoció positivamente con TG negativamente con HDL-C.

En el UKPDS, la presencia de triglicéridos elevados se asoció de manera independiente con la retinopatía y la albuminuria (*hazard ratio*, HR [95 % CI]: 1,13 [1,07-1,19], $p < 0,0001$) y macroalbuminuria (1,19 [1,11-1,27], $p < 0,0001$) en pacientes con DBT 2 [121].

Los valores anormales en los lípidos se asociaron, más frecuentemente, a la neuropatía. En *The European Diabetes [EURODIAB] Prospective Complications study* en DBT, los niveles elevados de triglicéridos asociados a un elevado colesterol total y LDLc se correlacionaron al incremento en la neuropatía, en la albuminuria y en la microalbuminuria.

Fibratos efectos sobre complicaciones microvasculares

The FIELD Study

El estudio FIELD fue el primer estudio especialmente diseñado para evaluar el uso de fenofibrato en prevención de eventos CV en sujetos con diabetes 2 y elevado riesgo CV. Brevemente, 9795 sujetos con diabetes tipo 2 diagnosticada de entre 50 y 75 años recibieron aleatoriamente fenofibrato 200 mg una vez al día o un placebo. Los valores en la inclusión fueron CT entre 3,0 y 6,5 mmol/l (115-250 mg/dl) o CT/HDL-C ratio 4,0. TG entre 1,0 y 5,0 mmol/l (89 y 445 mg/dl).

Subestudio oftalmológico

El estudio FIELD mostró que la terapia con fenofibrato se asoció con una reducción significativa del 30 % (5,2 % a 3,6 %, $p = 0,0003$) en el requerimiento de uno o más tratamientos con láser para la retinopatía. Un análisis adicional, basado en la adjudicación por parte de los oftalmólogos de tratamientos

con láser para el edema macular, la retinopatía proliferativa y otras afecciones oculares mostró que el fenofibrato redujo significativamente el primer tratamiento con láser necesario para el edema macular en un 31 % (de 3,4 % a 2,4 %, $p=0,002$) y para la retinopatía proliferativa en un 30 % (de 2,2 % a 1,5 %, $p=0,015$) (Figura 1). En pacientes sin retinopatía previa, el riesgo para el primer tratamiento con láser se redujo en un 39 % (del 2,8 % al 1,7 %, $p=0,0008$) y en un 49 % para cualquier tratamiento con láser ($p=0,0002$). En el subestudio de oftalmología, la progresión en dos pasos de la retinopatía fue significativamente menor en sujetos asignados a fenofibrato con retinopatía previa (3,1 % frente a 14,6 %, $p=0,004$). Además, el tratamiento con fenofibrato redujo cualquier progresión de dos pasos del grado ETDRS, el

desarrollo de edema macular clínicamente significativo y la necesidad de reducción del tratamiento con láser en un 34 % ($p=0,022$) (Figura 1) (3). No hubo diferencia entre los grupos de tratamiento en el número de sujetos con deterioro en la agudeza visual o en el desarrollo o progresión.

Mecanismos de acción de fibratos para efectos microvasculares

Los efectos microvasculares de los fibratos pueden estar mediados por los mecanismos pleiotrópicos de PPAR. Los mecanismos por los cuales los fibratos pueden mejorar la retinopatía diabética y la nefropatía diabética aún no se han dilucidado por completo. Se han propuesto múltiples vías bioquímicas para explicar la patogénesis de la retinopatía diabética. Estos incluyen, principalmente, una mayor ruta de poliol

Figura 1
Características basales de sujetos con complicaciones microvasculares

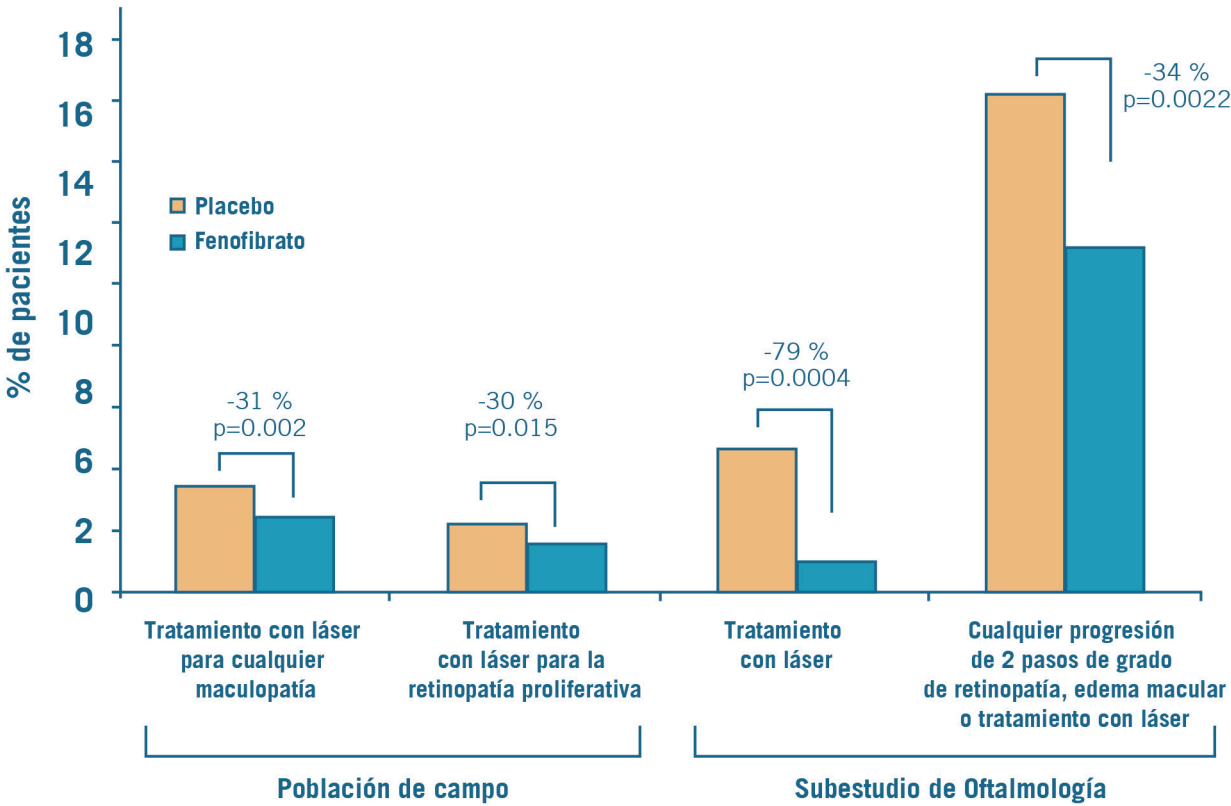
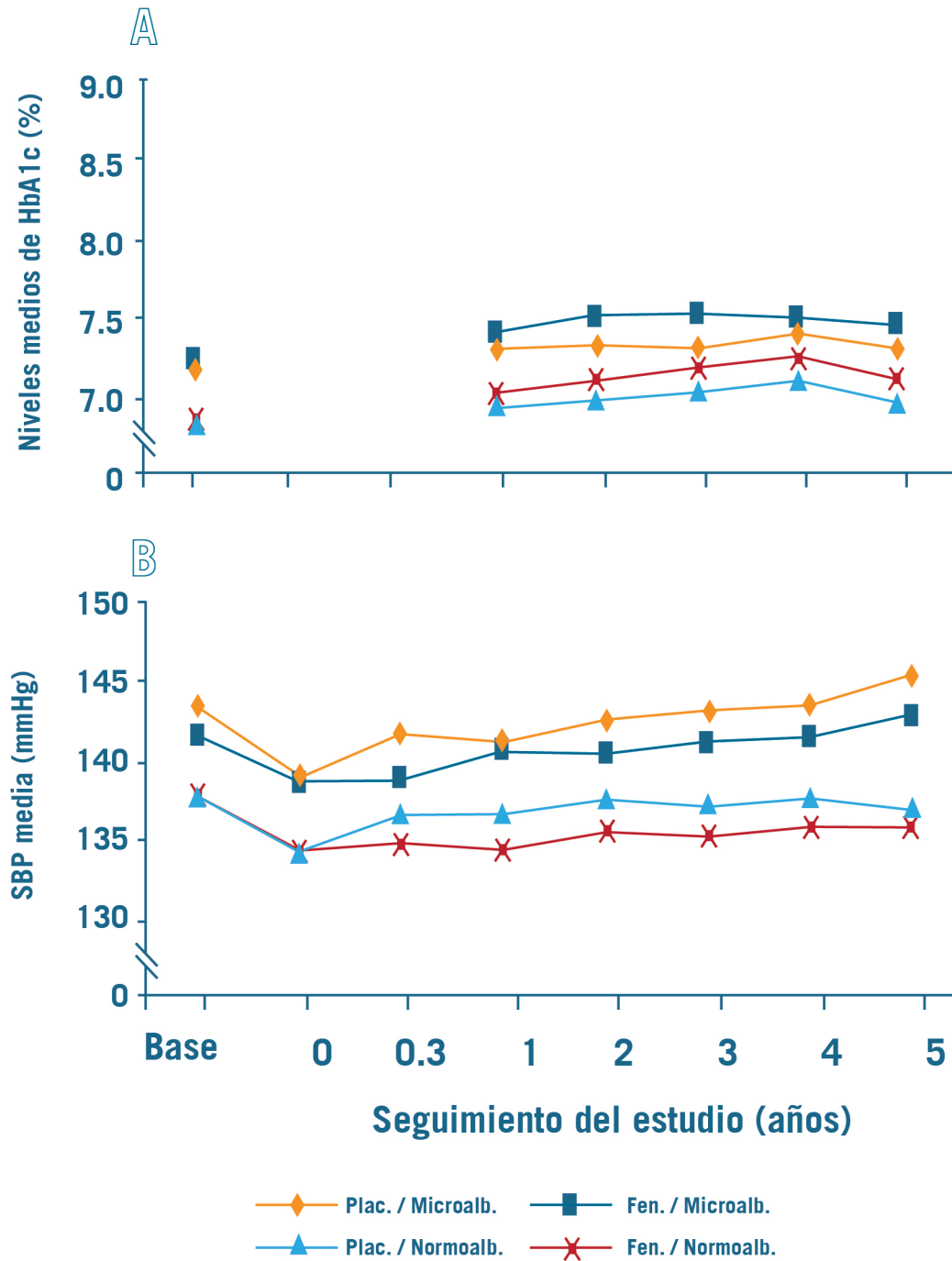


Figura 2

Evolución de HbA1c y presión arterial sistólica en sujetos que requieren terapia con láser para la retinopatía diabética en el estudio FIELD



a través de una mayor actividad de aldosa reductasa en un entorno hiperglucémico, inflamación, aumento de la formación de productos finales de glicación avanzada [EDAD], activación de la proteína quinasa C [PKC], producción reactiva de especies de oxígeno, inducción de óxido nítrico sintasa [NOS], activación de la vía del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), epitelio pigmentario reducido, síntesis del factor derivado [PEDF], aumento del flujo de la vía de hexosamina y protección neuronal con algunos de estos que se sabe que dependen de PPAR. Se ha demostrado que la vía de la inflamación desempeña un papel central en la patogénesis de la retinopatía diabética [143-145]. Sobre la regulación de óxido nítrico sintasa inducible, cicloxigenasa 2 (COX-2), ICAM-1, caspasa 1, VEGF y factor nuclear kappaB, aumento de la producción de óxido nítrico, prostaglandina E2, interleucina-1 y citocinas, así como ya se ha demostrado que el aumento de la permeabilidad y la leucostasis están involucrados en el desarrollo de las primeras etapas de la retinopatía diabética. Como se discutió anteriormente en esta revisión, se ha demostrado que los fibratos y, más particularmente, el fenofibrato modulan la vía de inflamación al reducir.

El tratamiento de terapia con láser (n=238 en el placebo, n=164 en el grupo de fenofibrato) se asoció en ambos grupos con valores más altos de HbA1c en aproximadamente 1 % al inicio y durante el estudio (panel A). La presión arterial sistólica (PAS) fue mayor en aquellos sujetos que recibieron terapia con láser en comparación con aquellos que no recibieron terapia con láser. El tratamiento con fenofibrato redujo la presión arterial sistólica en ambos grupos durante el período inicial de seis semanas (desde el inicio hasta la aleatorización) y durante el estudio (panel B).

Conclusiones

El efecto beneficioso de los fibratos, en general, más allá del estudio FIELD, no es del todo conocido, pero, a largo plazo, muestran un gran beneficio sobre lo microvascular, a veces mayor a otros fármacos ensayados para estos fines. Es importante resaltar que, en individuos diabéticos, con HbA1c menores a 7, cifras de presión menores a 140/80 mmHg, los resultados de los fibratos en estos grupos de pacientes han mostrado alentadores resultados en el uso terapéutico, como asimismo en HDL bajo con triglicéridos elevados.

Bibliografía

1. Keating GM, Croom KF. Fenofibrate: a review of its use in primary dyslipidaemia, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2007; 67: 121-53.
2. The FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (The FIELD study): randomized controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 1849-61.
3. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day JO, Davis TME, Moffitt MS, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2007; 370: 1687-97.
4. Burgess D, Hunt D, Li L, Zhang J, Sy R, Laakso M, et al. Effects of fenofibrate on silent myocardial infarction, hospitalization for acute coronary syndromes and amputation in type 2 diabetes: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Circulation*. 2007; 116: II_838.
5. Fitzgerald D. The discovery of the fibrates. *Dialogues Cardiovasc Med* 2003; 8: 3.
6. Robillard R, Fontaine C, Chinetti G, Fruchart JC, Staels B. Fibrates. *Hand Exp Pharmacol*. 2005; 170: 389-406.
7. Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature*. 1990; 347: 645-50.
8. Schoonjans K, Peinado-Onsurbe J, Lefebvre AM, Heyman RA, Briggs M, Deeb S, et al. PPAR and PPAR activators direct a distinct tissue-specific transcriptional response via a PPRE in the lipoprotein lipase gene. *EMBO J*. 1996; 15: 5336-48.
9. Schoonjans K, Martin G, Staels B, Auwerx J. Peroxisome proliferator-activated receptors, orphans with ligands and functions. *Opin Lipidol*. 1997; 8: 159-66.
10. Vu-Dac N, Schoonjans K, Laine B, Fruchart JC, Auwerx J, Staels B. Negative regulation of the human apolipoprotein A-I promoter by fibrates can be attenuated by the interaction of the peroxisome proliferator-activated receptor with its response element. *J Biol Chem*. 1994; 269: 31012-8.
11. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1047-53.
12. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes*. 2008; 26: 77-82.
13. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR; UKPDS GROUP. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*. 2003; 63: 225-32.

Fecha de recepción: 6 de abril de 2020 // Fecha de aceptación: 5 de junio de 2020

Péptido glucagón-símil tipo 1: historia, fisiología, y farmacología

Dra. Valentina Rodríguez Rohwain, Dr. Ezequiel José Zaidel

Médicos cardiólogos. Docentes de la 1ra cátedra de farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Resumen

El péptido glucagón-símil tipo 1 (GLP-1) es un nexo principal en la integración del metabolismo, alimentación, diabetes y enfermedad cardiovascular. Se sintetiza y libera desde las células L intestinales y los receptores se encuentran en diversos órganos. Al modular la liberación de insulina, se hipotetizó que un agonista del receptor de GLP-1 podría ser útil en el tratamiento de la diabetes. Sin embargo, se observó que el agonismo de GLP-1r presenta acciones en diferentes órganos, y llamativamente un franco descenso del peso corporal. Se describe en este texto la fisiología del GLP-1, su receptor y efectos en diferentes órganos, con especial hincapié en los efectos cardiovasculares. Se describen las principales características de los fármacos agonistas del receptor de GLP-1.

Palabras clave

Péptido glucagón-símil tipo 1 – Diabetes mellitus tipo 2 – Obesidad – Agonistas del péptido glucagón-símil tipo 1.

Historia del hallazgo del GLP-1 y de las hormonas gastrointestinales

Bayliss y Starling observaron por primera vez en 1902 que las células epiteliales del duodeno liberaban una sustancia cuando entraban en contacto con el quimo ácido. Además, comprobaron que estas sustancias actuaban a nivel pancreático, estimulando la liberación de jugos pancreáticos dando como resultado un descenso de los niveles de glucosa en sangre. Varios años después, en la década del 60 se retoma la investigación y se comprueba que los individuos portadores de diabetes tipo 1 carecían de la liberación de estas sustancias por parte de la mucosa intestinal. También, los niveles de insulina que se obtenían con la administración de glucosa vía oral, eran mayores que si se administraba por vía parenteral y a esto se lo denominó efecto incretina.

A principio de la década del 70, se identificó por primera vez un polipéptido de 42 aminoácidos que se lo denominó polipéptido inhibidor gástrico (GIP), que poseía efecto incretina, que estimulaba la liberación de insulina a nivel pancreático y como resultado, un descenso de los niveles de glucosa. El péptido glucagón-símil tipo 1 (GLP-1) fue hallado posteriormente, y se comprobó en varios experimentos en modelos ani-

males y luego en humanos, que también poseía efecto incretina. Más adelante se comprobó que esta hormona presenta efectos en diferentes órganos como el sistema nervioso central, páncreas, intestino, inflamación, y muchos otros.

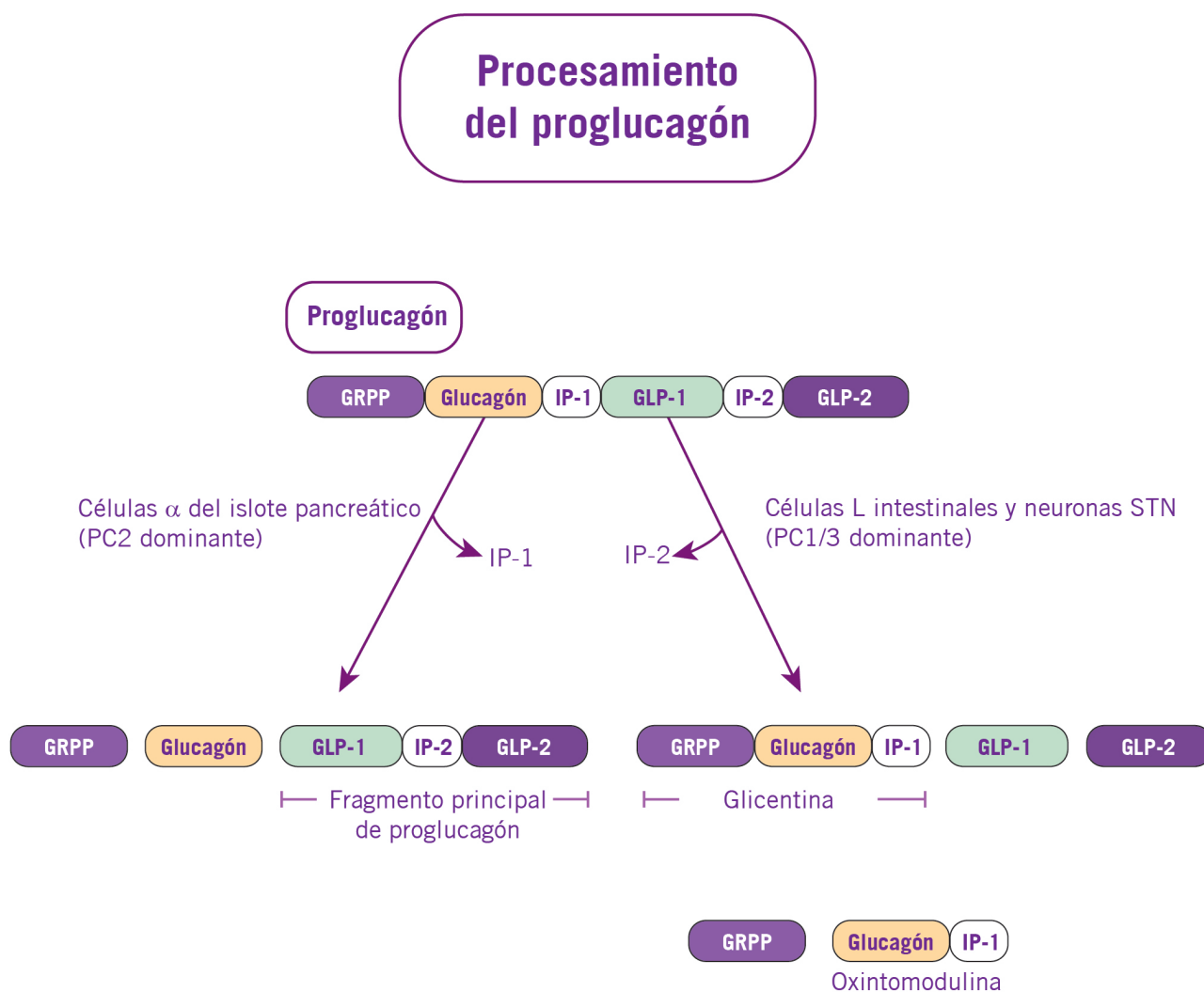
Biosíntesis y degradación del GLP-1

El GLP-1 es principalmente liberado por las células del núcleo del tracto solitario (NTS) ubicado a nivel del tronco encefálico, y el pre-pro-glucagón (Gcg) por las células tipo L intestinales ubicadas en su mayoría a nivel del íleon distal.

Este último es un polipéptido compuesto por más de 100 aminoácidos, y de su escisión se generan numerosas hormonas peptídicas, denominados productos de degradación del pre-pro-glucagón, los cuales cumplen funciones a nivel del metabolismo sistémico, por ejemplo: termogénesis, metabolismo lipídico, motilidad gastrointestinal, entre otras. Uno de los principales metabolitos es el GLP-1 (Figura 1).

La expresión del Gcg en el páncreas, intestino y cerebro se encuentra regulado por un mecanismo simple, que implica la activación o inactivación de un codón, dando como resultado

Figura 1



el inicio de la transcripción de genes.

Las incretinas endógenas tienen una vida media muy corta, entre 1 a 2 minutos. Esto resulta de la eliminación renal y de la degradación por la dipeptidilpeptidasa (DPP-4). Como resultado de esta última, se generan metabolitos con escasa afinidad por los receptores de GLP-1. En pacientes con insuficiencia renal la eliminación se encuentra disminuida.

La DPP-4 se encuentra en grandes concentraciones a nivel de la membrana de la superficie de las células endoteliales y en el enterocito, y es la responsable de la alta eliminación pre-sistémica que sufre el GLP-1, alcanzando una biodisponibilidad aproximada del 10-15%. Los fármacos inhibidores de la enzima, reducen de forma importante la actividad enzimática, aumentando considerablemente los niveles del GLP-1 sistémico, potenciando el efecto insulínico. La vida media se prolonga cuando se administra por vía no enteral, ya sea endovenosa o subcutánea.

Regulación de la secreción

A nivel intestinal, la densidad de células tipo L es variable, la mayor cantidad de las mismas se encuentra a nivel del íleon y colon. La superficie apical de dichas células es la que se expone hacia el lumen del órgano, quedando en contacto directo con los nutrientes. Las concentraciones plasmáticas del GLP-1 en ayuno son aproximadamente de 10 pmol/L y aumentan hasta 40 pmol/L en respuesta a la ingesta de alimentos, esto demuestra que existe una secreción tónica a la circulación sistémica. La cantidad de GLP-1 secretado está directamente influenciado por la composición de los alimentos ingeridos. Tras la ingesta de alimentos ricos en carbohidratos se produce una liberación rápida de GLP-1 mientras que con alimentos ricos en lípidos la liberación es más lenta pero sostenida en el tiempo.

Los mecanismos mediante los cuales la ingesta de glucosa produce la liberación del GLP-1 por parte de las células tipo L intestinales son similares a los involucrados en la liberación de la insulina en los islotes pancreáticos. En las células GLU-Tag, la exposición a glucosa y fructosa produce un aumento de la liberación de GLP-1 a través del cierre de los canales de potasio ATP dependientes, produciendo la despolarización celular, y posteriormente la apertura de los canales de calcio voltaje dependiente, con el influjo del mismo y la posterior exocitosis del ion desde el retículo (por mecanismo calcio induce calcio), y finalmente, la secreción de las incretinas a la circulación sistémica.

Las células tipo L como también otras células entero-endocrinas detectan lípidos y proteínas de la dieta, principalmente sensados desde la cara basolateral de la célula L. Los estímulos recibidos son mediante triglicéridos, ácidos grasos libres, y otros productos del metabolismo como 2-monoacilglicerol, ácido esteárico, ácido α -linolénico y ácido palmitoleico. La secreción de GLP-1 por parte de lípidos se ha comprobado in vitro (utilizando células murinas enteroendocrinas STC-1

y células NCI-H816 de intestino humano) e in vivo a través de la administración de lípidos en el duodeno e íleon. Los niveles de GLP-1 liberados, al igual que lo que ocurre con los carbohidratos, son dependientes de los niveles ingeridos. A su vez la secreción que se produce con las grasas insaturadas, es mayor que con las saturadas.

La liberación de la incretina también depende de las concentraciones de calcio intracelulares. Varias teorías sostienen que los lípidos producen un influjo del ión a través de la activación de canales de calcio que se encuentran en la superficie del intestino, principalmente en las células tipo L. La misma se ve disminuida cuando las células se encuentran expuestas a bloqueantes de los canales del calcio. Existen varios receptores involucrados en la regulación de la secreción, dentro de ellos se encuentran el GPR120 y el GPR40, ambos activados por ácidos grasos.

Numerosos aminoácidos estimulan la liberación, dentro de ellos glutamina, asparagina, glicina, valina, isoleucina, entre otros. Por ello, las dietas con mayor aporte proteico también estimulan la liberación de GLP-1. Dicho efecto se comprobó al principio en células tipo L colónicas murinas, células NCI-H7 16 humanas, y luego in vivo. Los mecanismos moleculares subyacentes a la secreción de GLP-1 involucran la activación de canales de calcio/calmodulina dependiente de quinasa II, y también es dosis dependiente.

La liberación de GLP-1 además de verse influenciada por los componentes de la dieta, se encuentra regulada por numerosos factores endocrinos. Se cree que la distribución de las células tipo L tiene un fundamento, el aumento de la concentración hacia distal, argumenta la existencia de una regulación neuronal como así también mediada por factores endocrinos que se liberan en la pared del intestino. Cabe recordar que dichas células intestinales también liberan los productos de degradación del glucagón (PGDPs), los cuales estimulan a GLP-2 y a oxitomodulina que ambos son secretagogos naturales de GLP-1. A su vez, factores neuronales y endocrinos estimulan la liberación de PGDPs como acetilcolina, GIP, somatostatina, ghrelina, entre otros.

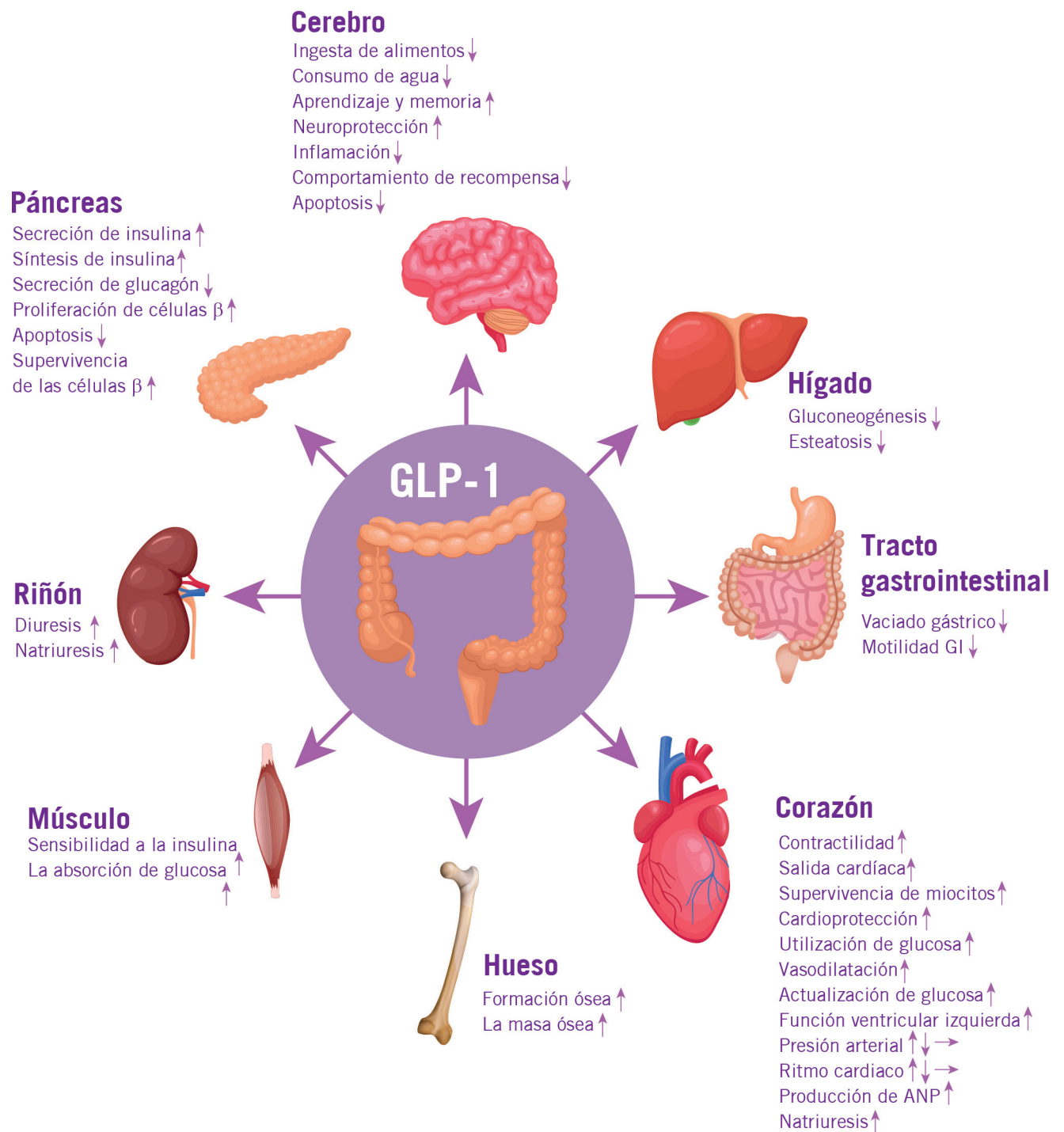
Cabe destacar que GIP es liberado en altas concentraciones en la parte proximal del duodeno y se cree que es el responsable de la liberación rápida de GLP-1 que se produce ante la ingesta de alimentos.

También el GLP-1 es producido por neuronas ubicadas en las porciones caudales del núcleo del tracto solitario. La administración de leptina y la distensión gástrica activan de forma rápida a las neuronas centrales productoras de la incretina.

El receptor de GLP-1 se encuentra expresado en páncreas, intestino, cerebro, músculo, riñón, hígado, tiroides, y corazón (figura 2). Se trata de un receptor de membrana, con estructura química de 7 asas transmembrana y unido a proteína Gs. Tras la unión del GLP-1 con su receptor, se estimula la

Figura 2

Rol del GLP-1 en diferentes órganos y tejidos



adenilato ciclasa, incrementando los niveles de AMP cíclico, que activará a la proteína quinasa A (PKA), la cual fosforilará diferentes estructuras.

Efectos cardiovasculares del agonismo GLP-1

Se han descrito diversos efectos beneficiosos cardiovasculares, tanto directos como indirectos, y a nivel sistémico y directamente en los miocardiocitos.

Mecanismos involucrados en los efectos cardiovasculares del GLP-1

Inicialmente se descubrió la presencia del receptor de GLP-1 en miocardiocitos murinos, y luego en humanos en 1995. Sin embargo, la expresión del receptor de GLP-1 varía en diferentes especies. Por ejemplo, en humanos se demostró la presencia en el endotelio y músculo liso de las coronarias, pero en estudios más recientes se identificó ARN del GLP-1r también en el nodo sinusal y en los ventrículos.

En modelos animales se demostró un efecto inhibitor de la apoptosis de los miocardiocitos, mejoría de la disfunción endotelial, del gasto cardíaco, y de la presión arterial.

En humanos, en los ensayos clínicos que se realizaron posteriormente con fármacos agonistas del GLP-1r, se observaron beneficios cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2, que parecen ser independientes de la reducción del peso o de la mejoría del perfil lipídico, por lo que diversos autores sugieren que el GLP-1 y los fármacos agonistas del receptor GLP-1 podrían presentar efectos cardiovascular tanto por una acción directa en el receptor, como por mecanismos independientes del receptor cardíaco de GLP-1.

En pacientes diabéticos con disfunción endotelial, el uso de agonistas GLP-1 fue beneficioso independientemente de la insulino-resistencia. Los efectos endoteliales del agonismo GLP-1 fueron observados en pacientes sin diabetes.

En estudios de investigación con animales, se observó relajación de la aorta por elevación del AMP cíclico y activación de canales de potasio. En modelos de perros con infarto, el GLP mejora la captación miocárdica de glucosa y la función ventricular, así como el atontamiento miocárdico post reperfusión.

Con respecto a fracción de eyección, inotropismo y contractilidad, el GLP1 demostró efectos beneficiosos en diferentes escenarios: en modelos de perros con miocardiopatía, en humanos con infarto, y en modelos de corazón aislado de ratón. En ellos, uno de los mecanismos responsables del incremento en el gasto cardíaco sería el aumento de la frecuencia cardíaca.

La mayoría de los estudios preclínicos sugieren que en corazones deficientes el GLP provoca incremento en el gasto cardíaco pero en el corazón sano lo contrario. Es más, cuando se ocluyó la arteria descendente anterior a ratones con delección del gen del GLP-1r, se comprobó una reducción de la frecuencia cardíaca basal, pero preservación de los efectos

cardioprotectores, lo que sugiere que los efectos en el nodo sinusal son dependientes del GLP-1r, mientras que los efectos cardioprotectores podrían atribuirse a otros mecanismos.

Otro punto a destacar es una diferencia entre dos formas del GLP-1, el GLP-1(7-36) y el GLP-1(9-36), siendo el segundo un producto del clivaje de la dipeptidil peptidasa (DPP-4), los cuales parecen tener efectos independientes de la vía de señalización del GLP-1r, y promueven, entre otros efectos, vasodilatación mesentérica.

En relación a la frecuencia cardíaca, en humanos sanos la administración de GLP-1 incrementa levemente la frecuencia cardíaca y promueve la vasodilatación en tejido adiposo y músculo esquelético.

En sujetos con hipertensión arterial o con diabetes tipo 2, la administración de GLP-1 reduce la presión arterial. Los valores de reducción de la PA en promedio fueron -1 a -4 mmHg de PA diastólica, con incremento de 2 a 3 lpm de frecuencia cardíaca. Los mecanismos descritos para la leve reducción de la presión arterial son la vasodilatación, la activación de mecanismos dependientes del óxido nítrico, la relajación de la aorta (principalmente con liraglutide), como consecuencia del descenso de peso, o por incremento en la natriuresis. También se describió una reducción en la eficacia endógena de la angiotensina II, y un incremento en la secreción de factor natriurético auricular (ANP) con liraglutide.

A modo de resumen, los efectos cardiovasculares del agonismo GLP-1 son:

1. Incremento en la contractilidad, en el gasto cardíaco, y en la función ventricular en corazones con isquemia o en insuficiencia cardíaca.
2. Incremento en la supervivencia de miocardiocitos.
3. Incremento de la captación y del consumo de glucosa miocárdico.
4. Vasodilatación.
5. Leve reducción en la presión arterial.
6. Leve incremento en la frecuencia cardíaca.
7. Incremento en la producción de péptido natriurético atrial (ANP).
8. Incremento en la natriuresis y diuresis.

Fármacos agonistas del receptor GLP-1

Exenatide: el primero desarrollado que llegó al uso humano fue el exenatide, con estructura química basada en exendina. Requiere administración dos veces al día ya que presenta vida media corta (menor a 3 hs) y presenta eliminación renal, siendo la disfunción renal basal una limitante para su uso, e incluso observándose casos de insuficiencia renal inducida por exenatide. Tras su administración se desarrollan anticuerpos en más de un tercio de los pacientes, e incluso en un 5% de ellos se disminuye significativamente su eficacia. Existe una posología de administración de exenatide semanal, con la incorporación del fármaco en una matriz biodegradable

Lixisenatide: se trata de otro fármaco con estructura química similar a la exendina, que no presenta gran analogía con la estructura química del GLP-1. Como la vida media es ligeramente mayor, este fármaco puede administrarse en forma diaria.

Liraglutide: se trata de un fármaco similar al GLP-1 al cual se le realizaron modificaciones para unirse a la albúmina (logrando un intervalo interdosas de 24 hs) y una sustitución de péptidos que inhibe su degradación por la DPP-4. Se metaboliza por mecanismos de degradación de proteínas, y no presenta reacciones relevantes de inmunogenicidad.

Albiglutide: es una molécula de mayor tamaño, ya que presenta una estructura de GLP-1 modificado para evitar el clivaje de la DPP4, pero se encuentra unido covalentemente a albúmina, lo que incrementa su vida media para un uso semanal. Dada su inmunogenicidad (alerta de reacciones anafilácticas de la FDA) y por motivos comerciales del patrocinador, se suspendió su comercialización.

Dulaglutide: es otro fármaco de la familia, al cual se le unificó una fracción de IgG4 también con posología semanal. Sin embargo, el incremento en su peso molecular provoca un menor pasaje a sistema nervioso central, lo que podría expli-

car un menor efecto con respecto al peso corporal en relación a otros ARGLP-1.

Semaglutide: fármaco con gran analogía con el GLP-1 endógeno. Presenta una modificación para inhibir su degradación por la DPP4 y una modificación para incrementar su afinidad por la albúmina, lo que le confiere una vida media prolongada para posología cada 7 días.

Semaglutide oral: a la molécula de semaglutide se le añadió sodio N-[8-(2-hidroxibenzoil) amino caprilato (SNAC), una tecnología que permite la absorción oral de péptidos, ya que se evita su degradación en el estómago, y luego pasa por vía transcelular la mucosa gástrica hasta alcanzar la circulación sistémica. Se requiere una dosis de 7 o 14 mg, en una toma oral diaria, separada de la ingesta de comidas u otros fármacos.

Conclusiones

Se realizó una revisión del rol fisiológico que cumple el GLP-1, y el fundamento del uso de agonistas del GLP-1 en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y de la obesidad, presentando una alternativa válida para su uso masivo con el objetivo de reducir la tasa de eventos cardiovasculares.

Referencias bibliográficas

- 1. Goodman & Gilman: Las bases fisiológicas de la terapéutica. Edición 13. Capítulo 47-5.
- 2. Moore B. On the treatment of Diabetes mellitus by acid extract of Duodenal Mucous Membrane. Biochemical Journal. 1906;1: 28-38.
- 3. Müller TD, Finan B, Bloom SR et al. Glucagon Like Peptide (GLP-1). Review. Mol Metab. 2019;30: 72-130.