

## Sobre a incretina e a sua aplicação no tratamento da diabetes mellitus tipo 2

### *Incretin and its use in the treatment of type 2 diabetes mellitus*

Madhucar Talaulicar\*

#### Resumo

A administração oral de glucose aumenta mais a secreção de insulina do que uma injeção intra-venosa com a mesma quantidade de glucose. Este fenómeno é designado como “o efeito de incretina”. Os péptidos gastrintestinais, “gastric inhibitory polypeptide” (GIP) e “glucagon-like peptide-1” (GLP-1) são as hormonas incretínicas que estimulam a maior parte da produção de insulina pós-prandial e, portanto, responsáveis por este fenómeno.

Os fármacos à base de GLP-1 podem melhorar o efeito incretínico diminuído na diabetes mellitus tipo 2. Porém, o GLP-1, dado por via oral, é destruído no tracto gastrintestinal. Por injeção subcutânea ou intra-venosa, o GLP-1 é inativado pelo enzima plasmático dipeptidyl-peptidase IV (DPP-4). O GLP-1 só é eficaz, quando administrado por via parentérica em infusão contínua.

Para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 são usados os análogos/derivados de GLP-1 ou os miméticos de incretina, como a exendina-4, que são eficazes por injeção subcutânea, e os inibidores de DPP-4, sitagliptina e vildagliptina que são administrados por via oral.

Palavras chave: incretina, GLP-1, miméticos de incretina, análogos/derivados de GLP-1, inibidores de DPP-4, diabetes mellitus tipo 2.

#### Abstract

*Oral glucose administration results in more insulin release than intravenous injection of the same amount of glucose. This phenomenon has been designated as the “incretin effect”. This effect is caused by the gastrointestinal peptides “gastric inhibitory polypeptide” (GIP) and “glucagon-like peptide-1” (GLP-1). These incretin hormones are responsible for the major part of postprandial insulin secretion.*

*Preparations based on GLP-1 are able to reduce the incretin effect in type 2 diabetes mellitus. However, oral administration of GLP-1 is inefficient as GLP-1 is destroyed in the gastrointestinal tract. Subcutaneous or intravenous bolus GLP-1 is inactivated by plasma enzyme dipeptidyl-peptidase IV (DPP-4). GLP-1 is only efficient by continuous parenteral infusion.*

*GLP-1 analogues/derivatives or incretin mimetics exendine-4, are active after subcutaneous injection, and DPP-4 inhibitors, sitagliptin and vildagliptin, given orally, are used in the treatment of type 2 diabetes mellitus.*

*Key words: incretin, GLP-1, incretin mimetics, analogues/derivates of GLP-1, DPP-4 inhibitors, type 2 diabetes.*

#### Introdução

Já no princípio do século passado se faziam experiências com extractos da mucosa do intestino delgado no tratamento da diabetes mellitus e se pensava que as hormonas gastrintestinais estimulavam a função endócrina do pâncreas. A hipótese da incretina postulou-se por volta de 1930. Desde 1960, apareceram diversos trabalhos sobre as hormonas gastrintestinais,

como substitutos da incretina. O trabalho presente descreve o conceito actual de incretina e a sua aplicação no tratamento da diabetes mellitus tipo 2.

#### Conceito de incretina

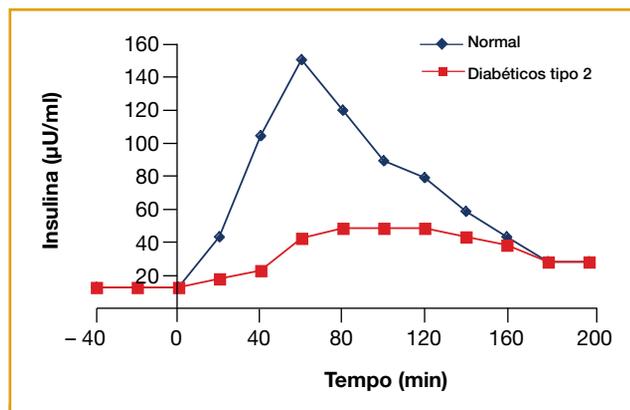
A administração oral de glucose aumenta mais a secreção de insulina do que a mesma quantidade de glucose por via intra-venosa, apesar de a glicemia ser mais elevada depois de glucose intra-venosa do que após a glucose oral.<sup>1</sup> Esta observação é fundamental para a compreensão do conceito de incretina. Assim se presumiu que determinadas hormonas gastrintestinais deveriam ter uma acção aditiva sobre a secreção de insulina estimulada pela glucose por via oral.

\*Médico Superior, Reformado

Centro de Diabetes, Bad Lauterberg, Alemanha

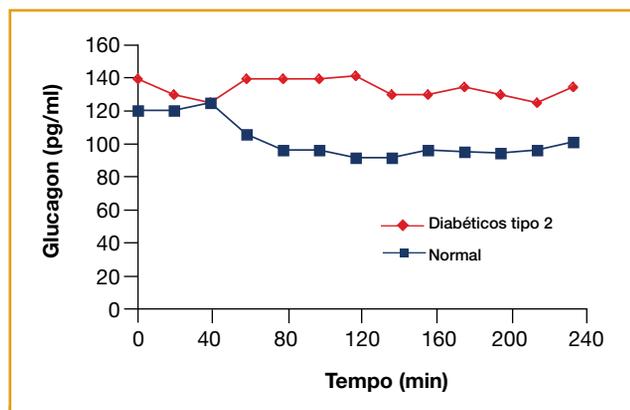
Recebido para publicação a 15.05.07

Aceite para publicação a 08.02.08



Insulina plasmática pós-prandial nos diabéticos tipo 2 (curva em baixo) e nos não-diabéticos (curva em cima).

FIG. 1



Glucagon plasmático pós-prandial nos diabéticos tipo 2 (curva em cima) e nos não-diabéticos (curva em baixo).

FIG. 2

Há muitas hormonas gastrintestinais que estimulam a secreção de insulina. Considera-se a existência de um eixo entero-insular. No entanto é necessário que os critérios seguintes sejam cumpridos para que uma determinada hormona do tracto intestinal seja incluída no grupo de incretinas: 1. a hormona tem de ser pura, de preferência de forma cristalina, de estrutura química conhecida e comprovada pela síntese química; 2. os valores fisiológicos desta hormona devem ser conhecidos, evitando, deste modo, os trabalhos experimentais com doses farmacológicas elevadas; 3. a secreção desta hormona deve resultar dos secretagogos orais como a glucose, que também

estimulam a produção de insulina; 4. é necessário que da administração exógena desta hormona na dose fisiológica resulte o aumento da secreção de insulina, enquanto a glicemia estiver elevada.<sup>1</sup>

Entre as diversas hormonas gastrintestinais estudadas, só o “gastric inhibitory polypeptide” (GIP), também chamado *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*<sup>1,2</sup> e o “glucagon-like peptide-1” (GLP-1),<sup>3,4,5</sup> cumprem inteiramente estes critérios, sendo apenas estas as hormonas incretínicas; cerca de 60 % da secreção de insulina pós-prandial é devida à incretina;<sup>6</sup> Os GIP e GLP-1 estimulam a secreção de insulina só durante a hiperglicemia e não no estado de normoglicemia ou hipoglicemia.<sup>1,7,8</sup>

### Fisiopatologia da diabetes mellitus tipo 2

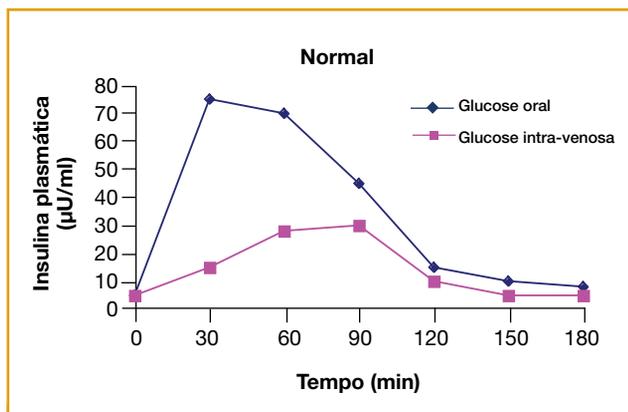
A deficiência da secreção de insulina e o defeito secretor associado a alguma insulino-resistência pioram continuamente no decurso da diabetes mellitus tipo 2. A secreção de insulina pós-prandial é no princípio retardada e diminuída (Fig. 1). Segundo as análises da *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)* sabe-se que a função das células  $\beta$  dos ilhéus de Langerhans, reduzida a 40-50 %, já na altura do diagnóstico da diabetes mellitus tipo 2, continua a diminuir progressivamente, chegando à insulino-carência independentemente da forma do tratamento farmacológico. A susceptibilidade genética e a exposição das células  $\beta$  à glucotoxicidade, ao aumento dos ácidos gordos livres e às adipoquinas (TNF- $\alpha$ , interleukina-6) são os factores responsáveis por este facto.<sup>9</sup>

Também as células  $\alpha$  do pâncreas apresentam um defeito secretor neste tipo da diabetes (Fig. 2). A secreção de glucagon em jejum é aumentada; não se observa a sua supressão pós-prandial; a concentração plasmática de glucagon pós-prandial é bastante elevada nos diabéticos tipo 2, em comparação com os não-diabéticos; o aumento de glucagon e a diminuição de insulina causam o aumento da gluconeogénese hepática e, deste modo, a elevação da glicemia em jejum e pós-prandial.<sup>9</sup>

A terapêutica da diabetes mellitus tipo 2 baseada no efeito de incretina é, assim, um método relativamente fisiológico.

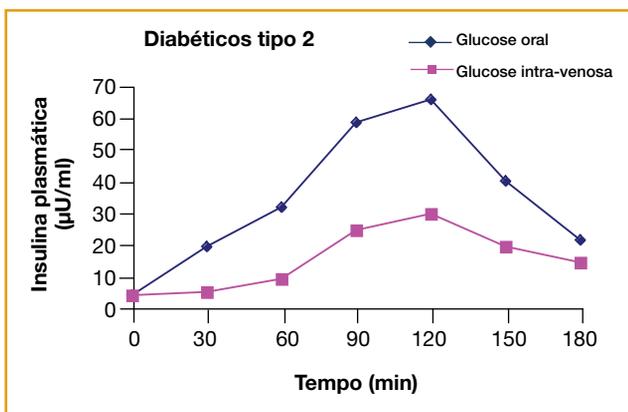
### Incretina na diabetes mellitus tipo 2

Verificou-se que o efeito incretínico é diminuído na diabetes mellitus tipo 2 (Fig. 3 e 4);<sup>10</sup> O GIP não es-



O efeito de incretina nos não-diabéticos. Insulina plasmática após glucose oral (curva em cima) e após glucose intra-venosa (curva em baixo).

FIG. 3



O efeito de incretina nos diabéticos tipo 2. Insulina plasmática após glucose oral (curva em cima) e após glucose intra-venosa (curva em baixo).

FIG. 4

timula a secreção de insulina, apesar da sua produção ser normal;<sup>11</sup> a secreção de GLP-1 é reduzida a 20-30%,<sup>12</sup> e a sua função mantida intacta.<sup>11</sup>

Assim se compreende que só os fármacos à base de GLP-1 podem melhorar o efeito incretínico nos diabéticos tipo 2.

### GLP-1

Para além da acção incretínica, o GLP-1 tem outras funções (Quadro I).<sup>9,13,14</sup> Assim, o GLP-1 inibe a secreção de glucagon, também aumentada na diabetes mellitus tipo 2, e deste modo a gluconeogénese hepá-

## QUADRO I

### Efeitos de GLP-1 na diabetes mellitus tipo 2

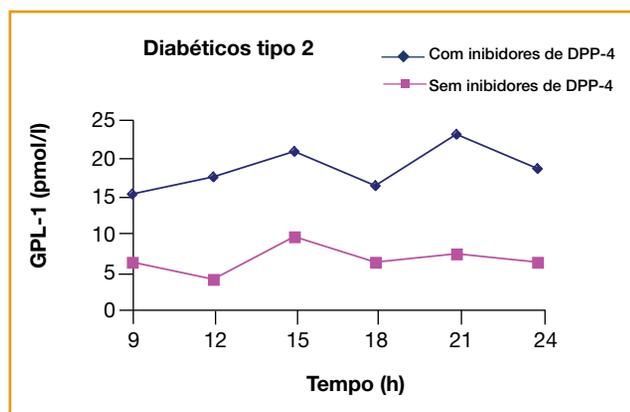
- Melhoria do efeito incretínico
- Melhoria da deficiência relativa de insulina e do defeito secretor
- Redução da secreção de glucagon
- Retardamento do trânsito gástrico
- Diminuição do apetite
- Melhoria da hiperglicemia, em jejum e pós-prandial
- Diminuição do peso corporal
- Regeneração e neogénese das células β do pâncreas nos trabalhos experimentais

tica; o trânsito gástrico é diminuído; a sua actuação como mediador de saturação, através do sistema nervoso central, causa a redução do apetite; a concentração pós-prandial de leptina é aumentada; destes dois mecanismos resulta a perda de peso corporal que é desejada na maioria dos diabéticos tipo 2; observa-se a regeneração e neogénese das células β do pâncreas nos trabalhos experimentais; por administração contínua, intra-venosa ou subcutânea, baixa a glicemia elevada nos diabéticos tipo 2, sem risco de hipoglicemias.

O GLP-1 é activo quando administrado por via parentérica com infusão contínua; por injeção subcutânea ou intra-venosa é inativado pela enzima plasmático dipeptidyl-peptidase IV (DPP-4) em 2 minutos, seguindo-se a eliminação renal em menos de 10 minutos; por estas razões, o GLP-1, administrado por injeção subcutânea, não pode manter a sua actividade mais de 30 minutos; administrado por via oral, é destruído no tracto gastrointestinal.<sup>13</sup>

A administração subcutânea contínua por aparelho injector portátil durante um período máximo de 6 semanas melhora significativamente a glicemia nos diabéticos tipo 2, baixando ainda a HbA<sub>1c</sub> cerca de 1,3 % e o peso corporal por volta de 1,9 % em comparação com os valores iniciais.<sup>15</sup>

A infusão intra-venosa contínua normaliza inteiramente a glicemia;<sup>7</sup> contudo, este método de administração tem indicação limitada. No entanto, diabéticos tipo 2 poderiam beneficiar desta forma de medicação sem perigo de hipoglicemias em certas situações como intervenções cirúrgicas, nutrição parentérica, enfarto do miocárdio, etc.<sup>13</sup>



GLP-1 nos diabéticos tipo 2 após o tratamento com inibidores de DPP-4 (curva em cima) e sem inibidores de DPP-4 (curva em baixo).

FIG. 5

### Miméticos de incretina ou análogos/derivados de GLP-1

Há diversos preparados deste género, como a exendina-4 (exenatida, Eli Lilly e Amylin Pharmaceuticals) e a liraglutida (Novo Nordisk),<sup>9,13,14</sup> que têm a vantagem de poderem ser administrados por injeção subcutânea, mantendo todas as funções do GLP-1.

A exendina-4, subcutânea, mantém-se activa durante 2-4 horas, sendo portanto necessárias pelo menos duas doses diárias. A liraglutida tem uma acção mais lenta, de duração de 11-15 horas, e assim só uma dose diária é capaz de ser suficiente. Vários estudos clínicos demonstraram que estas substâncias são eficazes no tratamento dos diabéticos tipo 2, usadas de forma isolada ou em associação com a metformina ou a sulfonilureia. Os doentes foram seguidos durante 12 semanas. Os exames complementares revelaram que a HbA<sub>1c</sub> baixou em média por volta de 1%. Não surgiram hipoglicemias, como era de esperar. O LDL-colesterol e os triglicéridos diminuíram, e o HDL-colesterol aumentou. O peso baixou cerca de 1,2 Kg. Os diabéticos toleraram este tratamento sem queixas dignas de registo. Nos primeiros dias de medicação, alguns doentes tiveram náuseas transitórias, e por vezes vômitos, que podiam ter sido evitados começando com uma dose baixa e aumentando-a progressivamente. Observaram-se raramente ligeiras reacções locais nos pontos das injeções, as quais foram reversíveis. Em 30% dos casos encontraram-se anticorpos contra a exendina-4, mas sem diminuição da função incretínica. Também é importante mencio-

nar que estas substâncias aumentam in-vitro e nos ratos a massa das células  $\beta$  do pâncreas. A utilização da exenatida (Byetta®, Eli Lilly e Amylin Pharmaceuticals) está já oficialmente autorizada nos EUA e na União Europeia.

### Inibidores de DPP-4

Estas substâncias, as gliptinas,<sup>9,13,14,16,17</sup> prolongam a duração da acção do GLP-1 produzido no organismo, e têm a vantagem de poderem ser administradas por via oral numa única dose diária. A maioria dos inibidores do enzima plasmático DPP-4, como a sitagliptina (Januvia®, Merck) e a vildagliptina (Galvus®, Novartis), inactivam o enzima numa forma reversível. Por esta razão, o GLP-1 endógeno, produzido pós-prandialmente, mantém-se activo durante mais tempo. As investigações experimentais nos ratos demonstraram que a vildagliptina aumenta a massa das células  $\beta$  do pâncreas e também o seu conteúdo insulínico, o que poderia bloquear a progressão da diabetes mellitus tipo 2. Diversas publicações de trabalhos clínicos em milhares de diabéticos tipo 2 descrevem a eficácia e segurança desta medicação, e apresentam resultados metabólicos comparáveis com os miméticos de incretina ou análogos/derivados de GLP-1. Os inibidores de DPP-4 aumentam a taxa de GLP-1 (Fig. 5), elevam a secreção de insulina pós-prandial, inibem a secreção de glucagon e melhoram a tolerância à glucose, sem alteração do peso corporal. Estas substâncias, usadas de forma isolada ou em associação com a metformina, a glitazona ou outros anti-diabéticos orais, baixam a hiperglicemia em jejum e pós-prandial, bem como a HbA<sub>1c</sub>; a combinação com a insulina resulta numa redução da dose de insulina e melhora a função das células  $\beta$  do pâncreas. A sitagliptina e a vildagliptina, de forma isolada ou em associação com a metformina ou a glitazona, não provocam hipoglicemias. As gliptinas são, em regra, bem toleradas; raras vezes surgem náuseas e diarreias que são reversíveis e dependentes da dose administrada. Não se observaram complicações imunológicas, no entanto é necessário aprofundar os estudos neste sentido, desde que se sabe que o DPP-4 é produzido na membrana celular dos linfócitos-T activos. A sitagliptina já está oficialmente autorizada no tratamento da diabetes mellitus tipo 2 no México, nos EUA e na União Europeia.

### Conclusão

A deficiência de incretina na diabetes tipo 2 é compen-

sada pelos miméticos de incretina ou análogos/derivados de GLP-1 e inibidores de DPP-4 que actuam como anti-hiperglicémicos, não causando hipoglicemias e, provavelmente, contribuindo para a regeneração das células  $\beta$  do pâncreas. É um método praticamente fisiológico que regula a situação metabólica. ■

### Agradecimentos

O autor agradece a colaboração das Dras. Ritá Dessai, Lisboa, e Recca Talaulicar, Goettingen, e do Dr. Till Talaulicar, Berlim.

### Bibliografia

1. Creutzfeldt W. The incretin concept today. *Diabetologia* 1979; 16: 75-85.
2. Brown JC, Dryburgh JR, Ross SA, Dupré J. Identification and actions of gastric inhibitory polypeptide. *Recent Progr Hormone Res* 1975; 31: 487-532.
3. Schmidt WE, Siegel EG, Creutzfeldt W. Glucagon-like peptide 1 but not glucagon-like peptide 2 stimulates insulin release from isolated rat pancreatic islets. *Diabetologia* 1985; 28: 704-707.
4. Kreymann B, Williams G, Ghatei MA, Bloom SR. Glucagon-like peptide-1 [7-36]: a physiological incretin in man. *Lancet* 1987; 2: 1300-1304.
5. Creutzfeldt W, Nauck M. Gut hormones and diabetes mellitus. *Diabetes/Metab Rev* 1992; 8: 149-177.
6. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 492-498.
7. Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 36: 741-744.
8. Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K et al. Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1239-1246.
9. Gallwitz B. Betazellen, Inseln und Inkretine. *Diabetologie* 2007; 2: R-1-R24.
10. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29: 46-54.
11. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993; 91: 301-307.
12. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3717-3723.
13. Meier JJ. Das Inkretin-Konzept beim Typ-2-Diabetes: Von der Grundlagenforschung zum Therapieprinzip. *Diabetes und Stoffwechsel* 2004; 13: 303-316.
14. Gallwitz B. DPP-4-Inhibitoren als neue Substanzklasse oraler Antidiabetika. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz* 2007; 1: 43-50.
15. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002; 359: 824-830.
16. Gallwitz B. Sitagliptin: Profile of a novel DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs Today (Barc)* 2007; 43: 13-25.
17. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP, Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor,

sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 194-205.