



Drogas antidiabéticas diferentes de la insulina. Mecanismos de acción

Freddy González-Mujica ¹ .

¹Médico. Cirujano. PhD. en Bioquímica. Sección de Bioquímica Médica, Instituto de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela
freddygonzalezmujica@gmail.com

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 27 de Febrero del 2016 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

En el presente trabajo se revisa el mecanismo de acción de las drogas antidiabéticas, diferentes de la insulina, de uso frecuente. Estas pueden ser clasificadas como: sensibilizadoras (biguanidas y tiazolidinedionas o glitazonas), los secretagogos (sulfonilureas y meglitinidas), los inhibidores de la α glucosidasa, las incretinas y los agonistas del receptor de incretinas, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, la amilina, los glucosúricos, los secuestradores de ácidos biliares y la bromocriptina. Las biguanidas, y en particular la metformina, inhiben el complejo I de la cadena respiratoria y a la glicerol fosfato deshidrogenasa mitocondrial, disminuyendo la producción hepática de glucosa. Las tiazolidinedionas estimulan al receptor de proliferación de peroxisomas activado, reduciendo la expresión de los genes que codifican a las enzimas de la neoglucogénesis. Las sulfonilureas y las meglitinidas incrementan la secreción de insulina. Los inhibidores de la α glucosidasa inhiben la digestión intestinal de

carbohidratos. Las incretinas y los agonistas del receptor de incretinas, estimulan la secreción de insulina por un mecanismo diferente al de las sulfonilureas y meglitinidas y además inhiben la secreción de glucagón. La inhibición de la dipeptidil peptidasa 4 alarga la vida media de las incretinas. La amilina retarda el vaciado gástrico, produce sensación de saciedad e inhiben la secreción de glucagón. Los glucosúricos inhiben al SGLT 2 (transportador de sodio-glucosa 2) produciendo glucosuria. El mecanismo de acción de los secuestradores de los ácidos biliares es desconocido pero se postula que disminuyen la producción hepática de glucosa e incrementan la liberación de incretinas. Probablemente la bromocriptina actuando sobre el hipotálamo condiciona un cambio en el ritmo circadiano produciendo un estado más sensible a la insulina.

PALABRAS CLAVE: Diabetes, antidiabéticos, metformina, tiazolidinedionas, sulfonilureas, α , glucosidasa, incretinas, dipeptidil peptidasa 4, amilina glucosúricos, AMP quinasa.

ANTIDIABETIC DRUGS DIFFERENT TO INSULINE. MECHANISM OF ACTION

SUMMARY

In the present work we review the mechanism of action of the antidiabetic drugs, different to insulin, of current use. These drugs might be classified as: sensitizers (biguanides and thiazolidinediones o glitazones), secretagogues (sulphonylureas and meglitinides), α glucosidase inhibitors, incretins and the agonist of the incretin receptor, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, amylin, glucosurics, bile acid sequestrants and bromocriptine. Biguanides, and in particular metformine, inhibit the complex I of the respiratory chain and the mitochondrial glycerol phosphate dehydrogenase; decreasing the hepatic glucose output. Thiazolidinediones stimulate the peroxisomes proliferator-activated receptor, reducing the expression of gluconeogenic genes. Sulphonylureas and meglitinides stimulate insulin secretion. The α glycosidase inhibitors, inhibit the carbohydrate intestinal digestion. Incretin and the agonist of the incretin receptor stimulate the insulin secretion by a mechanism different to that of sulphonylurea and meglitinides, and also inhibit glucagon secretion. The inhibition of the dipeptidyl peptidase 4 increases the half-life of incretins. Amylin delay the gastric empty, produce a satiety sensation and inhibit glucagon secretion. Glucosurics inhibit the SGLT 2 (sodium-glucose transporter 2) producing glycosuria. Bile acid sequestrates mechanism of action is unknown; however it has been postulated that they reduce the liver glucose output and increase the incretin release. Bromocriptine probably acting on the hypothalamus change the circadian rhythm producing a state more sensitive to insulin.

KEY WORDS: Diabetes, antidiabetes, metformin, thiazolidinediones, sulphonylureas, α , glucosidase, incretins, dipeptidyl peptidase 4, amylin, glucosurics, AMP kinase.

DROGAS ANTIDIABÉTICAS DIFERENTES DE LA INSULINA. MECANISMOS DE ACCIÓN

INTRODUCCIÓN

En general las drogas antidiabéticas diferentes de la insulina se usan en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (DT2)

En la actualidad se estima que en el mundo existen alrededor de unos 380 millones de personas que sufren de diabetes mellitus ⁽¹⁾, el desplazamiento de la población a las ciudades acompañado del sedentarismo, los cambios alimentarios, el incremento de la obesidad, entre otros factores permiten predecir que para el 2035 el número de diabéticos llegara a 592 millones. La DT2 representa entre el 85 y el 95 % de los diabéticos y se caracteriza por hiperglicemia debido a resistencia a la insulina o por una secreción inadecuada de la misma o una combinación de ambos; es una enfermedad compleja en la cual se involucran múltiples factores genéticos y ambientales. Entre los factores más importantes a considerar están: la historia familiar, el incremento del índice de masa corporal, la hipertensión arterial, la inactividad física, los malos hábitos alimentarios y la edad avanzada ⁽²⁾. La DT2 a la larga condiciona complicaciones que ponen en peligro la vida del paciente, tales como: enfermedades cardiovasculares, retinopatía, nefropatía, neuropatía, etc. ⁽³⁾. La aparición de tales complicaciones puede ser prevenida o retardada por cambios en el estilo de vida (alimentarios y sedentarismo) y por el uso de compuestos anti-hiperglicemiantes y/o hipoglicemiantes.

Las drogas antidiabéticas diferentes de la insulina pueden ser clasificadas de acuerdo a su mecanismo de acción en: sensibilizadores como las biguanidas y las tiazolidinedionas o glitazonas; los secretagogos como las sulfonilureas y las meglitinidas; los inhibidores de la α -glucosidasa; los péptidos como las incretinas y sus análogos, y la amilina, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) y los glucosúricos entre otros.

SENSIBILIZADORES

Se entiende por sensibilizadores aquellos fármacos que hacen a los tejidos más sensibles a la insulina y entre ellos se encuentran las biguanidas y las tiazolidinedionas.

A. Metformina

De las biguanidas la metformina es la más empleada en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DT2), siendo utilizada por aproximadamente 150 millones de enfermos alrededor del mundo. Las guanidinas se encuentran en la planta *Galega officinalis*, la cual era utilizada en la época medioeval en el tratamiento de lo que hoy se cree era DT2 ⁽⁴⁾. Las guanidinas fueron purificadas alrededor de 1800 pero su uso fue discontinuado por su alta toxicidad⁽⁵⁾. Las biguanidas fueron sintetizadas en 1920 por la unión de 2 guanidinas por medio de un nitrógeno, pero su uso terapéutico fue desestimado ya que coincidió con la implementación clínica de la insulina. No fue hasta 1957 cuando después de los trabajos de Sterne (Citado por⁽⁴⁾) que se comenzó a usar las biguanidas: fenformina y buformina las cuales fueron retiradas del mercado por los efectos colaterales tales como la acidosis láctica; la metformina resultó mucho más segura ya que reduce la glicemia sin los peligros de la hipoglicemia y con muy poca incidencia de acidosis láctica.

Es interesante mencionar que la metformina tiene efectos beneficiosos en las enfermedades

cardiovasculares y en algunos tipos de cáncer.

Mecanismo de Acción de la Metformina en la DT2.

Aun cuando el uso clínico de la metformina se inició en el año 1957 (Sterne Citado por ⁽⁴⁾), el mecanismo de acción de la misma aún no está plenamente establecido. El mecanismo anti-hiperglicemiante de la metformina ha sido atribuido en parte a un aumento de la sensibilidad del hígado a la insulina y a un aumento de la utilización de la glucosa por los tejidos periféricos; sin embargo está ampliamente aceptado que el principal efecto de la metformina es la disminución de la neoglucogénesis hepática, lo cual puede alcanzar hasta un 36 % en pacientes diabéticos ⁽⁶⁾. No obstante, el mecanismo molecular por el cual la droga reduce la neoglucogénesis hepática no ha sido totalmente aclarado.

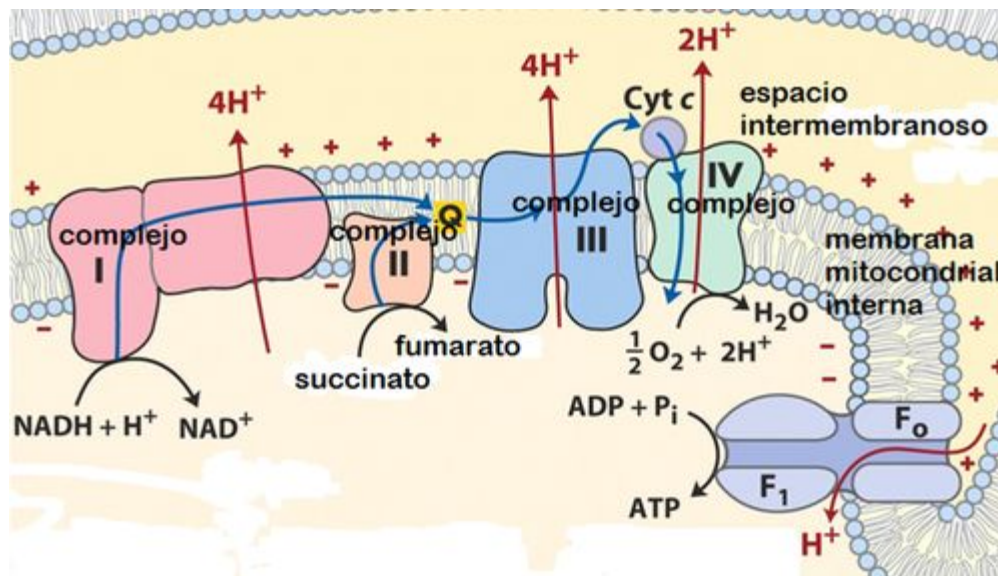
En vista de la alta polaridad de la metformina, su paso al interior de la célula requiere de la participación de una de las variedades de los transportadores de cationes orgánicos (OCT1), probablemente el polimorfismo de los genes *OCT1* es responsable de las variaciones clínicas en la respuesta al medicamento ⁽⁷⁾. Una vez en el interior de la célula, especialmente en el hepatocito, la droga se acumula en la mitocondria probablemente debido a dos aspectos: el primero por la atracción de las cargas negativas ocasionadas por la acumulación en la matriz mitocondrial de iones OH^- (ver Figura 1) producto del funcionamiento de la cadena respiratoria ⁽⁸⁾, y el segundo a las posibles interacciones hidrofóbicas de la metformina con los fosfolípidos de la membrana mitocondrial ⁽⁹⁾.

Dos grupos de investigadores ^(9, 10) han reportado independientemente que el complejo I (NADH+ H^+ deshidrogenasa) de la cadena de transporte electrónico, es inhibido selectivamente por la metformina sin afectar los complejos II ni IV. Al inicio estos resultados fueron encontrados utilizando hepatocitos aislados de ratas pero en la actualidad han sido reportados en varios modelos experimentales incluyendo hepatocitos aislados de humanos ⁽¹¹⁾.

Cadena respiratoria mitocondrial.

Los transportadores electrónicos de la cadena respiratoria se encuentran en la membrana mitocondrial interna asociados en complejos, el complejo I o NADH+ H^+ (nicotinamida adenina dinucleótido) deshidrogenasa está constituido por flavina mononucleótido (FMN) y proteínas hierro-azufradas (FeS), el complejo II está constituido fundamentalmente por la succinato deshidrogenasa FAD (flavina adenina dinucleótido) dependiente, el complejo III lo constituyen los citocromos b y c1 y FeS y por último el complejo IV lo forman los citocromos a y a3 y constituye el complejo citocromo oxidasa. En forma soluble, en la fase lipídica de la membrana mitocondrial interna, se encuentra la coenzima Q entre los complejos I, II y III y entre los complejos III y IV se encuentra el citocromo c. La energía desprendida durante la transferencia de electrones en la cadena respiratoria es utilizada en la translocación de protones (H^+) al espacio intermembranoso mitocondrial creándose un gradiente electroquímico. El regreso de los protones a la matriz mitocondrial a través de las subunidades Fo y F1 de la ATP sintasa permite la síntesis de ATP. (Ver Figura 1) ⁽¹²⁾.

Figura 1. Cadena respiratoria mitocondrial. Para detalles ver el texto.



Adaptado de Nelson y Cox ⁽¹²⁾.

No se conoce el mecanismo por el cual la metformina inhibe el complejo I de la cadena respiratoria; se ha reportado que los efectos celulares de la metformina están relacionados con su capacidad de formar complejos con cobre ⁽¹³⁾, en el mismo sentido, se ha sugerido que al elevado pH de la matriz mitocondrial la droga se encuentra deprotonada lo cual le permite unirse a los iones cobre y estos complejos sean los responsables de la inhibición de la oxidación del complejo I ⁽¹⁴⁾. Bridges *et al.* ⁽¹⁵⁾ han demostrado que la metformina impide la reducción de la coenzima Q, aceptor de los electrones provenientes del complejo I, probablemente por unirse a la interface hidrofílica- hidrofóbica de la membrana, atrapando a la enzima en una configuración de asa no activa. El efecto de la metformina sobre el complejo I pudiera no ser específico ya que otras biguanidas son capaces de inhibir otros complejos de la cadena respiratoria ⁽¹⁶⁾.

La inhibición del complejo I de la cadena respiratoria, trae como consecuencia una disminución de producción de ATP con el concomitante incremento en la cantidad intracelular de ADP y AMP. Este cambio en la carga energética celular es detectado por el sensor energético más importante de la célula: la proteína quinasa sensible a AMP (AMPK por sus siglas en inglés). Además se ha sugerido efectos directos e indirectos de las biguanidas sobre la AMPK. En vista de la importancia de esta enzima en los efectos de la metformina pasaremos revista a sus características más relevantes.

AMP QUINASA

AMPK es una proteína quinasa de serina/treonina filogenéticamente muy conservada que funciona como el regulador maestro del metabolismo ⁽¹⁷⁾. Existe como un heterotrímero formado por una subunidad catalítica α y dos subunidades regulatorias β y γ , cada una de

ellas con varias isoformas ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$, $\gamma 1$, $\gamma 2$ y $\gamma 3$) permitiendo la formación de 12 posibles combinaciones; no está claro si existen diferencias funcionales entre las diferentes isoformas, más existen diferencias en la distribución tisular de ellas, por ejemplo: los heterotrimeros con $\alpha 1$ están presentes en hígado y tejido adiposo, mientras los que contienen $\alpha 2$ se encuentran en cerebro, musculo cardíaco y esquelético (18, 19).

La subunidad γ posee 4 dominios de beta-cistateonina sintasa (CBS por su siglas en inglés), cada par es conocido como un dominio Bateman; cada CBS es capaz de unir un nucleósido de adenina (20) mono, di o trifosfatado dependiendo de sus concentraciones relativas. Inicialmente unen ATP y en la medida que la relación AMP/ATP se incrementa, el AMP desplaza al ATP de los dominios Bateman condicionando una activación alostérica de la AMPK (20), además dicho cambio alostérico hace que la enzima sea mejor sustrato de las quinasas corriente arriba con lo cual se fosforila la Treo 172 de la subunidad $\alpha 1$ y se inhibe la defosforilación de la misma por las proteinfosfatasas (PP2A, por sus siglas en inglés) (21). La combinación de la activación alostérica y de la modificación covalente reversible por la fosforilación de la Treo 172 de la subunidad $\alpha 1$ condicionan un incremento de unas 1000 veces en la actividad quinasa de la AMPK *in vitro* (22), sin embargo los cambios *in vivo* son mucho menores (23); por otro lado, el ADP es un modulador alostérico positivo de la AMPK pero mucho menos potente que el AMP (23).

En la AMPK la subunidad β desempeña una función fundamentalmente estructural al unirse a las subunidades α y γ (24) por medio de los 85 residuos de aminoácidos del extremo carboxilo terminal (25). La subunidad β guía a la enzima a las membranas por medio de un grupo miristilo unido al N terminal. En todas las células eucariotas la subunidad β presenta un dominio central muy conservado que une glucógeno y regula positivamente a la AMPK (26).

La activación de la AMPK requiere de dos condiciones, un incremento de la relación intracelular de AMP/ATP y de la fosforilación de la Treo 172 del “asa activadora” de la subunidad catalítica α por una de 3 quinasas corriente arriba: la quinasa hepática supresora de tumores B1 (LKB1 por sus siglas en inglés) (27), la proteinquinasa quinasa β dependiente de calcio/calmodulina (CaMKK β por sus siglas en inglés)(28) o el factor- β transformante del crecimiento activado por la proteinquinasa 1 (TAK1 por sus siglas en inglés) (29).

La fosforilación de la Ser 485 de la subunidad $\alpha 1$ por la proteinquinasa A (PKA por sus siglas en inglés) (30), proteinquinasa B (Akt o PKB por sus siglas en inglés) (31) o por autofosforilación (30) conducen a inactivación de la AMPK en tejidos tales como corazón, adipocitos y musculo lizo de los vasos. De manera similar la Ser 491 puede ser fosforilada por la PKA (30) y por autofosforilación (32) en tejidos tales como adiposo, hipotálamo y corazón con la consecuente reducción de su actividad. El papel de la regulación de estos sitios en los tejidos que responden a la insulina y su papel en la DT2 no se conoce; además existen otros posibles sitios de fosforilación en la subunidad α cuya significación fisiológica se desconoce (17).

La activación de la AMPK en respuesta a la disminución de la carga energética celular, por fosforilación y por modificación alostérica por la unión con AMP, condiciona un cambio en el

estado energético celular de uno anabólico consumidor de ATP a otro catabólico productor de ATP.

Una vez activada la AMPK ésta es capaz de fosforilar una serie de proteínas, la mayoría de ellas con actividad enzimática entre las cuales destacan:

- La acetil-CoA carboxilas es fosforilada en la Ser 79 condicionando su inactivación impidiendo la conversión de acetil-CoA en malonil-CoA lo cual inhibe la síntesis de ácidos grasos y promueve su entrada en la mitocondria para su oxidación ⁽³³⁾.
- La HMG-CoA reductasa es inactivada por fosforilación, lo cual condiciona una disminución de la síntesis de colesterol ⁽³⁴⁾.
- El receptor de proliferación de peroxisomas activado α (PPAR α por sus siglas en inglés) es fosforilado activándolo (ver más adelante), lo cual estimula la biogénesis mitocondrial ⁽³⁵⁾.

Una amplia lista de las acciones de la AMPK se puede encontrar en la revisión realizada por Ruderman, *et al.* ⁽³⁶⁾.

La activación de la AMPK tiene efectos en múltiples tejidos y órganos, es importante destacar:

- En músculo esquelético estimula: la translocación del GLUT 4 a la membrana plasmática, incrementando la entrada de glucosa y su consecuente utilización, la oxidación de ácidos grasos y la biogénesis mitocondrial; por el contrario inhibe la síntesis de proteínas y de glucógeno ⁽¹⁸⁾.
- En músculo cardíaco estimula la entrada de glucosa, la glicólisis y la oxidación de ácidos grasos ⁽³⁷⁾.
- En hígado estimula la toma de glucosa y la oxidación de ácidos grasos y por otro lado inhibe la neoglucogénesis, la síntesis de colesterol, ácidos grasos y proteínas ⁽³⁶⁾.
- En el tejido adiposo estimula la oxidación de los ácidos grasos e inhibe tanto la lipólisis como la síntesis de ácidos grasos ⁽¹⁸⁾.
- En las células β de los islotes pancreáticos estimulan la secreción de insulina ⁽¹⁸⁾.
- Por efecto hipotalámico estimula la ingesta de alimentos ⁽³⁸⁾.

Por todos los efectos antes descritos, exceptuando el relacionado con el hipotálamo, la estimulación de la actividad de la AMPK es beneficioso para el paciente diabético por lo cual en la actualidad se intenta obtener compuestos que puedan activar, directa o indirectamente, dicha enzima.

Efectos de la metformina sobre la AMPK

Zhou, *et al.* ⁽³⁹⁾ demostraron que la metformina estimula la activación de la AMPK y que por efecto del compuesto C, un inhibidor no específico de la actividad de la AMPK, disminuye la

reducción de la producción de glucosa por cultivos primarios de hepatocitos de rata ocasionado por la metformina. Este hallazgo inicial fue apoyado por el trabajo de Shaw *et al.* ⁽⁴⁰⁾ quienes observaron que la pérdida de la quinasa hepática B1 (LKB1), la cual es una de las activadoras de la AMPK, elimina el efecto de la metformina sobre la producción hepática de glucosa en ratones que ingieren una dieta rica en grasas.

Se ha sugerido que la vía de activación LKB1/AMPK estimulada por la metformina altera la actividad neoglucogénica vía inhibición de la interacción del elemento que une proteína y que responde a cAMP (AMP cíclico) (CREB por sus siglas en inglés) con el coactivador 2 regulador de la transcripción (CRTC2 por sus siglas en inglés), un sistema regulador de la activación de los genes neoglucogénicos ⁽⁴⁰⁾. En su forma no fosforilada CRTC2 se localiza en el núcleo y se une a CREB estimulando la expresión de los genes de la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa y de la glucosa-6-fosfatasa; por otro lado la fosforilación de CRTC2, por la AMPK activa, condiciona su ubicación citosólica y regulación negativa de los genes antes mencionados ⁽⁴⁰⁾.

El posible rol de la AMPK en el mecanismo de acción de la metformina fue cuestionado por los hallazgos de Foretz, *et al.* ⁽⁴¹⁾ quienes demostraron que ratones normales y transgénicos con ausencia de la subunidad catalítica α de la AMPK o de la LKB1 muestran una disminución de la producción hepática de glucosa en respuesta a la metformina. Estas discrepancias probablemente se deban a que en el trabajo de Shaw *et al.* ⁽⁴⁰⁾ se midió el efecto de la metformina sobre la glicemia en ayuno y no sobre la producción hepática de glucosa como lo hicieron Foretz, *et al.* ⁽⁴¹⁾. Los efectos observados por los primeros probablemente reflejan un cambio indirecto, sobre la neoglucogénesis, causado por una inhibición de la lipogénesis en respuesta a la activación de la AMPK ⁽⁴¹⁾. Es importante recordar (ver antes) que la acetil CoA carboxilasa es fosforilada e inactivada por la AMPK, con lo cual la producción de malonil CoA se reduce, el cual es un precursor para la lipogénesis y un inhibidor de la β oxidación de los ácidos grasos. Se ha demostrado que la inhibición de la acetil CoA carboxilasa incrementa el efecto modulador de la metformina sobre la acción de la insulina en ratones ⁽⁴²⁾. Además se ha demostrado que la AMPK regula negativamente la actividad de múltiples genes lipogénicos ⁽³⁹⁾ y del metabolismo de carbohidratos ⁽⁴³⁾, en consecuencia aun cuando el efecto, directo de la metformina sobre la AMPK pueda no ser necesario, a la larga su participación en el efecto terapéutico de la metformina es útil ya que al disminuir la cantidad de lípidos incrementa la sensibilidad a la insulina.

Se ha sugerido que las alteraciones metabólicas producidas en el músculo esquelético por la metformina corresponden a una inactivación de la enzima AMP deaminasa ⁽⁴⁴⁾, en lugar de la inhibición del complejo I de la cadena respiratoria, lo cual también condiciona un aumento del AMP con lo cual se activaría la AMPK; sin embargo este trabajo está sujeto a controversia ya que se usó altas dosis de metformina ⁽¹⁶⁾.

En hepatocitos aislados, bajas dosis de metformina condicionan la formación del heterotrímero $\alpha\beta\gamma$ de la AMPK, situación en la cual la subunidad catalítica α se fosforila, activando la enzima ⁽⁴⁵⁾, sin embargo no se ha podido demostrar la regulación alosterica

directa de la metformina sobre la AMPK ⁽⁴⁶⁾. Por todo lo anterior en la actualidad se piensa que la inhibición del complejo I de la cadena respiratoria por la metformina, y el consecuente incremento de la relación AMP/ATP como el responsable de la activación de la AMPK.

OTROS EFECTOS DE LA METFORMINA

La neoglucogénesis es una vía metabólica endergónica que requiere de 6 moléculas de ATP para la síntesis de una molécula de glucosa ⁽⁴⁷⁾, en vista de que la metformina reduce la producción de ATP parece lógico que la producción hepática de glucosa se reduzca. Foretz, *et al.* ⁽⁴¹⁾ demostraron un paralelismo entre la concentración hepática de ATP y la producción de glucosa por hepatocitos aislados de ratones tratados con metformina. Es también interesante mencionar que la disminución de la carga energética celular se refleja en un aumento del AMP, el cual actuando sinérgicamente con la fructosa 2-6 bisfosfato inhiben la enzima fructosa 1-6 bisfosfato fosfatasa la cual es clave en la neoglucogénesis ⁽⁴⁸⁾.

Estudios recientes han demostrado una falta de correlación entre la expresión de los genes neoglucogénicos y la producción hepática de glucosa tanto en ratones ⁽⁴⁹⁾ como en pacientes con DT2 ⁽⁵⁰⁾. Teniendo en cuenta estos hallazgos es razonable pensar que una reducción en la expresión de los genes neoglucogénicos por la metformina no es el factor determinante en la disminución en la producción hepática de glucosa, la cual si depende de la carga energética de la célula. (Ver Figura 2, para un esquema de la neoglucogénesis)

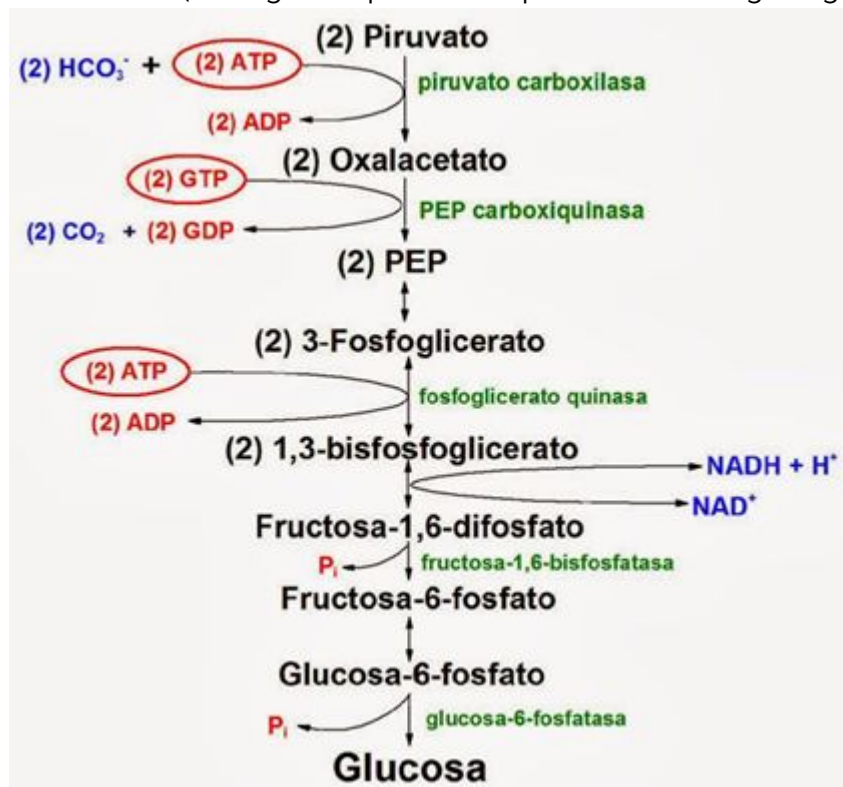


Figura 2. La neoglucogénesis, a partir de piruvato. Es un proceso fuertemente endergónico y donde participan como enzimas reguladoras: la piruvato carboxilasa, la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, la fructosa 1,6 bisfosfato fosfatasa y la glucosa-6-fosfatasa.

Los resultados de una serie de experimentos tanto *in vitro* como *in vivo* utilizando hepatocitos de ratón han demostrado que la metformina inhibe la señalización del glucagón, con lo cual se reduce la actividad de la adenilatociclase con la consecuente reducción en la síntesis de cAMP e inhibición de la PKA, estos efectos se traducen en la no fosforilación de enzimas claves para la neoglucogénesis y su control como la fosfofructo quinasa 2 (PFK-2 por sus siglas en inglés). Sin embargo el incremento de los niveles de AMP, producido por la presencia de la metformina, pudieran ser responsables de la inhibición de la adenilatociclase al unir ésta enzima AMP en un “sitio inhibitorio P” ⁽⁵¹⁾. Si la acción de la metformina es mediada por una inhibición de la señalización del glucagón se esperaría que la droga produjera hipoglicemia como se observa en los ratones “knock-out” para el receptor del glucagón ⁽⁵²⁾; es conocido que una de las ventajas del uso de la metformina es que raramente produce hipoglicemia. De lo anterior se puede concluir que en humanos si la metformina afecta la señalización del glucagón, ésta es incompleta o existen mecanismos compensatorios no conocidos en el presente ⁽⁵³⁾.

Se ha encontrado un efecto de la metformina que es independiente de la inhibición del complejo I de la cadena respiratoria y del efecto del AMP sobre la AMPK y es que la droga inhibe de manera directa la enzima mitocondrial glicerol fosfato deshidrogenasa, la cual participa en la lanzadera del glicerol fosfato. La inhibición de dicha enzima impide el uso del glicerol como substrato neoglucogénico además de incrementar el potencial redox citosólico inhibiendo la conversión de lactato en piruvato y el uso del primero en la neoglucogénesis ⁽⁵⁴⁾. La inhibición de la glicerol-fosfato deshidrogenasa condiciona incremento del lactato lo cual es responsable de la acumulación sanguínea de este metabolito con la consecuente acidosis (Para un esquema de la lanzadera del glicerol 3 fosfato ver Figura 3).

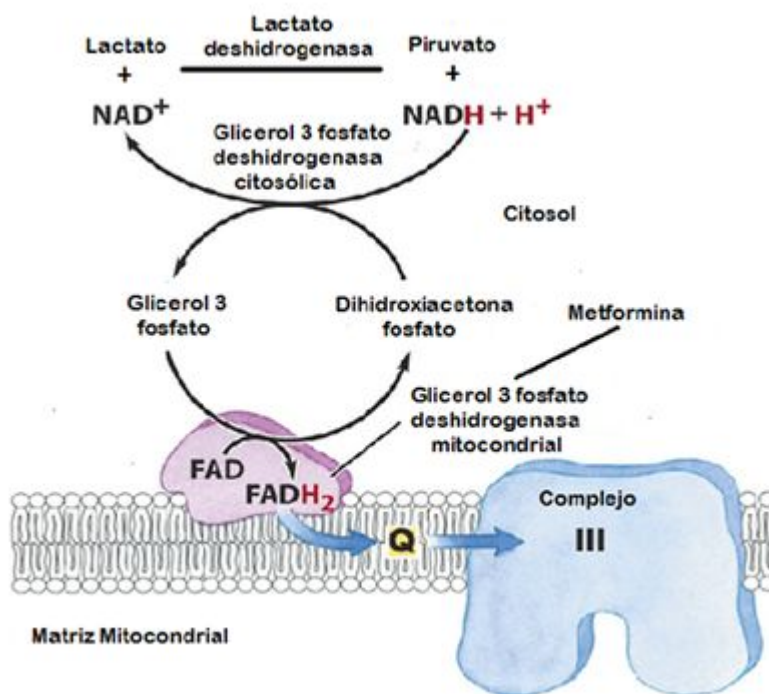


Figura 3. Lanzadera del glicerol 3 fosfato.

Aun cuando la mejoría en el metabolismo de los lípidos y carbohidratos son en buena medida

responsables de los efectos beneficiosos del uso de la metformina en las enfermedades cardiovasculares, también se han descrito efectos directos sobre el endotelio y los cardiocitos que contribuyen a disminuir el efecto deletéreo de dichas enfermedades; estos aspectos han sido revisados recientemente ⁽⁵⁵⁾ y están fuera del alcance de este trabajo.

Un gran interés se ha despertado en los posibles efectos anti-cancerosos de la metformina luego de trabajos epidemiológicos que muestran una reducción de la incidencia de dicha enfermedad en pacientes con DT2 y que son tratados con dicha droga ⁽⁵⁶⁾ y ha sido revisado por otros ⁽⁵⁵⁾.

THIAZOLIDINEDIONES O GLITAZONAS

En la última década se ha demostrado que la activación farmacológica del receptor de proliferación de peroxisoma activado (PPAR por sus siglas en inglés) muestra efectos beneficiosos tanto en el síndrome metabólico como en la DT2 ⁽⁵⁷⁾. Las tiazolidinedionas o glitazonas son drogas que activan los PPARs, motivo por el cual discutiremos algunas características de estos últimos.

Receptor de proliferación de peroxisoma activado.

Los PPARs son una subfamilia de los receptores hormonales nucleares ⁽⁵⁸⁾ que funcionan uniéndose a factores de transcripción activados, regulando varios procesos biológicos. Estos receptores fueron descubiertos por el uso de clofibratos, muy pronto después se encontraron un número de compuestos que comparten la característica de incrementar la proliferación de peroxisomas por incrementar la actividad de los PPARs y al cabo de poco tiempo el primero de los PPARs fue clonado ⁽⁵⁹⁾. En la actualidad se conoce que existen 3 isoformas de PPAR: α , β/δ y γ , todas ellas participan fundamentalmente en la regulación de la expresión de un buen número de genes relacionados con la regulación del metabolismo intermediario de lípidos y carbohidratos y de otros aspectos importantes tales como la adipogénesis, la sensibilidad a la insulina, la respuesta inmune y el crecimiento y diferenciación celular ⁽⁶⁰⁾. Se ha identificado una variada gama de activadores de los PPARs, tanto endógenos como sintéticos ⁽⁶¹⁾, una vez activados estos receptores reclutan a coactivadores y rechazan a corepresores condicionando una remodelación de la cromatina y activan la transcripción de genes. En vista de la muy diversa distribución tisular de las isoformas de los PPARs se ha demostrado el incremento de actividades muy diversas como: adipogénesis, oxidación de ácidos grasos y antiinflamatorios ⁽⁶²⁾.

Las tres isoformas de los PPARs tienen características estructurales y funcionales similares, poseen cuatro dominios: En el extremo N-terminal se encuentra el dominio A/B, el cual contiene una función activadora independiente de ligando 1 (AF-1) la cual es responsable de la fosforilación del receptor. El dominio que une ADN, denominado C, que condiciona la unión

del receptor al elemento que responde a PPAR (PPRE, por sus siglas en inglés) en la región promotora de los genes. El dominio D es el sitio de unión de los cofactores. El dominio E/F es responsable de unir al ligando específico luego de lo cual el dominio C cambia de conformación incrementando la afinidad de PPAR por PPRE aumentando la transcripción de los genes. En el dominio E/F también se encuentra la función activadora independiente de ligando 2 (AF-2 por sus siglas en inglés) que incrementa la unión a los cofactores ⁽⁶³⁾. (Ver Figura 4)



Figura 4. Dominios y sus funciones de los PPARs. Para detalles ver el texto.

El modelo más aceptado de activación de los PPARs consiste en su unión con el receptor nuclear del ácido retinoico (RXR por sus siglas en inglés), el dímero resultante se une a la secuencia del ADN AGGTCA-X -AGGTCA en la región promotora de los genes, la cual no puede ser transcrita por la presencia de una variedad de correpresores, estos últimos se disocian y por el contrario se unen al complejo los coactivadores condicionando la modificación de las histonas por acetilación, activándose los genes ⁽⁶⁴⁾. Los PPARs pueden unirse al RXR u otros receptores nucleares como la proteína de golpe calórico o el receptor de las hormonas tiroideas, estando solubles en el citosol o en el núcleo esperando unirse a un ligando apropiado para ejercer su papel fisiológico.

El dominio E/F, el que une los ligandos, es un espacio muy grande (1300 Å) con una secuencia de aminoácidos que varía de una isoforma a la otra lo cual condiciona que puedan unirse a una amplia gama de moléculas naturales o sintéticas, entre las primeras se encuentran ácidos grasos ω -3; ω -6 y algunos derivados de su oxidación incluyendo prostaglandinas y leucotrienos ⁽⁶⁵⁾. Entre los compuestos sintéticos que se unen a los PPARs se encuentran: fibratos, clofibratos y las tiazolidinedionas (TZDs).

PPAR γ y DT2

El PPAR γ se expresa en mayor cantidad en los tejidos adiposo, inmunológico/inflamatorio, mucosa de colon y ciego y en la placenta y muy poco en el músculo esquelético y el hígado; de él se describen 3 isoformas que derivan del mismo gen pero que resultan de inicio en tres promotores diferentes.

Las tiazolidinedionas (TZDs) o glitazonas (roziglitazona, troglitazona y pioglitazona) son compuestos sintéticos, conocidos antidiabéticos que son agonistas que activan el PPAR γ y entre cuyas propiedades están mejoría de la resistencia a la insulina y disminución de la glicemia en pacientes con DT2; aun a bajas concentraciones muestran sus efectos beneficiosos sobre los tejidos adiposo, muscular y hepático ⁽⁶⁶⁾. La activación de los PPAR γ por TZDs incrementa la sensibilidad de los adipocitos a la insulina probablemente por un efecto directo sobre los genes que codifican alguno de los componentes de la señalización de la hormona ⁽⁶⁷⁾, incrementándose la deposición de lípidos y disminuyendo la liberación de

ácidos grasos. Los efectos beneficiosos de la administración de TZDs son atribuidos a un efecto primario sobre el metabolismo del tejido adiposo lo cual se refleja en los tejidos muscular y hepático. Por efectos de las TZDs se produce una remodelación del tejido adiposo, hay diferenciación de los adipocitos del tejido celular subcutáneo, con lo cual se producen adipocitos pequeños sensibles a la insulina al mismo tiempo que se condiciona apoptosis de los adipocitos viscerales, más grandes, viejos e insensibles a la insulina ⁽⁶⁸⁾. Además se ha descrito un incremento de la degradación de los triacilgliceridos circulantes y su deposición en el tejido adiposo.

Un aspecto interesante de mencionar es que estas drogas por un efecto directo, aun no conocido disminuyen la lipotoxicidad sobre las células β de los islotes pancreáticos ⁽⁶⁹⁾.

La activación de los PPAR γ por TZDs condiciona la expresión de la proteína asociada c-Cbl cuya concentración se correlaciona bien con la sensibilidad del tejido a la insulina ⁽⁷⁰⁾. Además la activación de PPAR γ incrementa la cantidad de adiponectina, una hormona producida por el tejido adiposo, la cual se encuentra baja en los pacientes con DT2. Entre las funciones de la adiponectina se encuentran: aumentar la oxidación de los ácidos grasos en hígado y musculo esquelético, incrementar la sensibilidad a la insulina de hígado y musculo esquelético y una disminución de la producción hepática de glucosa, resultando en una disminución de los niveles circulantes de ácidos grasos libres, triacilgliceridos y glucosa ⁽⁷¹⁾.

Es bien conocido el efecto anabolizante de la insulina, incrementa la síntesis de lípidos, carbohidratos y proteínas y disminuye su degradación, el efecto primario es el incremento de la entrada de glucosa a las células musculares y adiposas mediado por el incremento del número de transportadores GLUT 4 en la membrana plasmática más que a cambios en las características cinéticas del mismo ⁽⁷²⁾.

La estimulación de los PPAR γ por TZDs reduce la hemoglobina glucada (Hb-A1c), la glicemia en ayunas y postprandial y la insulinemia en pacientes con DT2 como consecuencia de una mayor sensibilidad a la insulina. Aún más las TZDs incrementan la utilización del glicerol en la síntesis de triacilgliceridos con lo cual se disminuye la cantidad de ácidos grasos libres que son pasados a la circulación desde los adipocitos; disminuyendo la lipotoxicidad de hígado, músculo esquelético y páncreas, logrando una reducción en la producción hepática de glucosa y un incremento en la utilización de glucosa por músculo y tejido adiposo todo lo cual contribuye al efecto hipoglicemiante de las TZDs ⁽⁷³⁾.

La activación de los PPAR γ por TZDs reduce el estado crónico inflamatorio del tejido adiposo presente en los pacientes con DT2 producido por el incremento de las citoquinas: tales como la resistina, el factor de necrosis tumoral y la interleuquina 6, las cuales aumentan la resistencia a la insulina.

Liang, *et al.* ⁽⁷⁴⁾ han encontrado que flavonoides como el kanferol, entre otros, pueden estimular los PPAR γ pudiendo ser útiles en el tratamiento de la diabetes y el síndrome metabólico.

La activación de los PPAR γ por las TZDs produce efectos beneficiosos en la arterioesclerosis y

en la inflamación ⁽⁷³⁾ pero dichos aspectos están fuera del alcance de este trabajo.

La activación de las otras dos isoformas PPAR α y β/δ es beneficioso en la diabetes y el síndrome metabólico ⁽⁷³⁾ pero no son capaces de unirse a las TZDs motivo por el cual no se discutirá sobre ellos en este trabajo.

SECRETAGOGOS

Por secretagogos se entiende a aquellas drogas que incrementan la secreción de insulina por las células β del páncreas, e incluyen a las sulfonilureas y a las meglitinidas.

A. SULFONILUREAS.

El descubrimiento de las sulfonilureas fue, como el de otros muchos fármacos, accidental. En 1942, M. Janbon y A. Loubatières (citado por ⁽⁷⁵⁾), observaron que algunas sulfonamidas causaban hipoglucemia en animales de experimentación. Estas observaciones se extendieron rápidamente y la 1-butil-3-sulfonilurea (carbutamida) fue la primera sulfonilurea clínicamente útil en el tratamiento de la diabetes. Posteriormente, este compuesto dejó de utilizarse por sus efectos sobre la médula ósea, pero condujo al desarrollo de toda una serie de sulfonilureas. Desde estas primeras observaciones un buen número de sulfonilureas de primera y segunda generación han sido sintetizadas y hoy día, una gran cantidad de ellas tienen amplia utilización clínica en el tratamiento de la DT2.

Secreción de insulina dependiente de canales de K^+ATP .

En vista de que estos fármacos actúan incrementando la secreción de insulina pasaremos revista a los aspectos más relevantes relacionados con este proceso.

Los islotes de Langerhans son pequeños órganos encargados de detectar los cambios en las cantidades de los nutrientes y hormonas presentes en el medio ambiente que los rodea, además de responder a estímulos nerviosos. El aparato secretor de insulina de las células β está equipado con controles metabólicos en diferentes etapas de señalización que están bajo riguroso control. La maquinaria metabólica de las células β está diseñada para detectar las variaciones de la glicemia y liberar insulina de acuerdo a los requerimientos del organismo ⁽⁷⁶⁾. Además de la glucosa, algunos aminoácidos incluyendo glutamina y leucina, así como los ácidos grasos son capaces de estimular la secreción de insulina en respuesta a la glucosa ^(76, 77). La estimulación de la secreción de insulina en la fase temprana pre-absortiva es mediada por la innervación parasimpática de los islotes ⁽⁷⁸⁾.

El metabolismo de la glucosa en las células β , corre paralelo con el incremento en la producción de ATP y el consecuente aumento de la relación ATP/ADP lo cual condiciona el cierre y la inhibición de los canales de potasio dependientes de ATP (K^+ATP) despolarizándose la membrana plasmática. En respuesta a la despolarización de la membrana plasmática por el cierre de los canales K^+ATP se abren los canales de Ca^{++} tipo L dependientes de voltaje y se produce un influjo de Ca^{++} lo cual es conocido como uno de los eventos primarios en la

exocitosis de la insulina (Ver Figura 5) ⁽⁷⁹⁾.

La habilidad de las células β de responder a las fluctuaciones de la glicemia en un rango comprendido ente 3 y 16 mM se puede realizar gracias al concurso de dos proteínas; la primera de ellas es el transportador de glucosa independiente de Na^+ (GLUT 1 en el hombre y GLUT 2 en roedores) que presenta un alto KM para la glucosa ($\approx 17 \text{ mM}$) lo cual permite un rápido equilibrio de la concentración de glucosa intra y extra celular; la otra es la hexoquinasa IV o glucoquinasa, la cual cataliza la primera reacción de la utilización de la glucosa y en particular de la glicólisis con un KM para la glucosa de $\approx 10 \text{ mM}$ ⁽⁸⁰⁾. La combinación de la participación del GLUT y de la glucoquinasa condicionan un incremento de la glicólisis y del ATP, casi paralelamente con el incremento de la glicemia y en consecuencia una liberación de insulina proporcional al cambio en la concentración de glucosa en sangre ⁽⁷⁶⁾. En las células β la glicolisis y el ciclo de Krebs están estrechamente relacionados por la baja expresión genética de la lactato deshidrogenasa lo cual permite aún más un paralelismo entre la glicemia, la producción de ATP y la secreción de insulina ⁽⁸¹⁾.

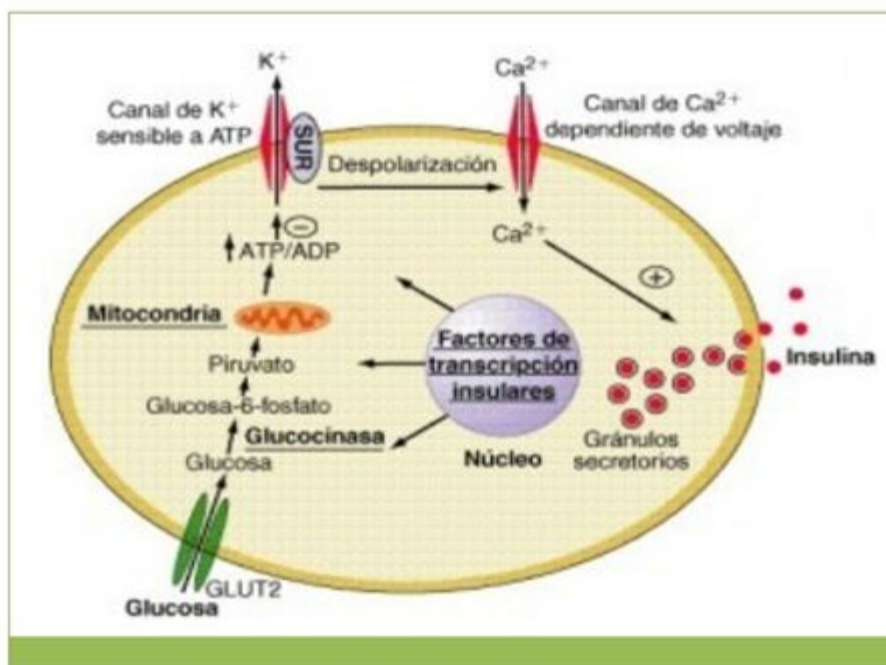


Figura 5. Mecanismo de la secreción de insulina por las células β pancreáticas dependiente de los canales K^+ATP . Para detalles ver el texto.

La secreción de insulina está orquestada por varios factores, evidentemente el Ca^{++} es uno de ellos, además existen efectores proteicos de la exocitosis asociados a las vesículas (un factor soluble sensible a N-etilmaleimida que se une a un receptor proteico), que contienen insulina, y a la membrana plasmática lo cual facilita la fusión entre ambas ⁽⁸²⁾.

La secreción de insulina transcurre en dos fases, la primera consiste de un pico inicial que ocurre entre 3 y 10 minutos de la ingesta de alimentos y una segunda fase de desarrollo más lento; la primera fase está disminuida en los pre-diabéticos y está casi totalmente ausente en lo DT2 con una disminución variable de la segunda fase ⁽⁸³⁾. Existen entre 10.000 y 12.000

gránulos de insulina en la célula β de los cuales unos 500 están adosados a la membrana plasmática y de estos unos 100 muy próximos a los canales de Ca^{++} y que son los que contribuyen a la primera fase; una vez que estos han liberado la insulina, son reemplazados por el reclutamiento de otros gránulos produciéndose la segunda fase más sostenida ⁽⁸⁴⁾.

Mecanismo de acción de las sulfonilureas.

Las sulfonilureas se unen los canales K^+ATP que están en la membrana plasmática de las células β pancreáticas. Los canales K^+ATP son un complejo constituido por 4 subunidades del receptor sensibles a las sulfonilureas 1 (SUR 1, por sus siglas en inglés), las cuales son las subunidades regulatorias y que se encuentran rodeando a 4 subunidades del canal iónico de potasio (Kir6.2) los cuales forman el canal propiamente dicho. Cuando las sulfonilureas se unen a SUR 1 condicionan el cierre de Kir6.2 con lo cual la concentración de K^+ intracelular se incrementa, despolarizándose la membrana plasmática con la consecuente apertura de los canales de Ca^{++} sensibles al voltaje, se incrementa la concentración intracelular de Ca^{++} y la liberación de insulina como se describió antes ⁽⁸⁵⁾. Es muy importante destacar que en la presencia de sulfonilureas la liberación de insulina es independiente de la cantidad de glucosa circulante, por lo cual puede ocurrir hipoglicemia ⁽⁸⁶⁾.

Las sulfonilureas han evolucionado en el tiempo, la primera generación incluyen drogas como la tolbutamida y la clorpropamida y en la segunda generación se encuentran el gliburide o glibenclamide. Todas las sulfonilureas comparten el mismo mecanismo de acción siendo las de la segunda generación más potentes.

A. Meglitinides.

Los análogos de las meglitinides o glinides son secretagogos de insulina que atacan uno de los defectos principales de la DT2, como lo es la pérdida progresiva de la secreción temprana de insulina ⁽⁸⁷⁾. Ellas actúan cerrando los canales de K^+ATP de las células β , en una manera dependiente de glucosa ⁽⁸⁸⁾ lo cual las diferencia de las sulfonilureas que tienen similar mecanismo de acción pero independiente de la glucosa; los eventos que continúan son iguales a lo ya referido (ver antes). Otra diferencia con las sulfonilureas es que a pesar de unirse a la misma subunidad SUR1 del canal de K^+ATP lo hace en un sitio diferente y lo que es más importante es que presentan un menor riesgo de hipoglicemia por afectar fundamentalmente la fase inicial de la secreción de insulina y lo hacen de una manera dependiente de la glicemia ⁽⁸⁹⁾.

INHIBIDORES DE LA α GLUCOSIDASA.

Son fármacos que inhiben la digestión de carbohidratos y en consecuencia retardan la absorción de los mismos presentes en la dieta por lo cual no afectan directamente los aspectos fisiopatológicos de la diabetes pero retardan y disminuyen la elevación postprandial de la glicemia ⁽⁹⁰⁾.

Digestión y absorción de carbohidratos.

A continuación haremos un resumen de la digestión y absorción intestinal de carbohidratos. La digestión de los polisacáridos se realiza por la participación de las α amilasas tanto salivar como pancreática, produciendo dextrinas y algunos disacáridos, posteriormente es continuada por la acción de la α glucosidasa y las disacaridasas (maltasa, sacarasa, lactasa e isomaltasa) que se encuentran en la membrana apical del enterocito, por la acción conjunta de estas enzimas se obtienen los monosacáridos: glucosa, fructosa, manosa y galactosa. La absorción intestinal de la glucosa es un proceso transcelular que ocurre en dos etapas, la primera es mediada por los transportadores de glucosa dependientes del gradiente de Na^+ (SGLT por las siglas en inglés) de los cuales existen 3 isoformas SGLT 1; 2 y 3. En el intestino delgado predomina el SGLT 1 y se encuentra en la membrana apical del enterocito, transporta dos iones sodio a favor de su gradiente y una molécula de glucosa, a favor o en contra de su gradiente (transporte activo secundario), desde la luz del intestino al interior del enterocito. La segunda etapa es mediada por el transportador de glucosa independiente de Na^+ (GLUT 2) el cual se encuentra en la membrana basolateral del enterocito y realiza difusión facilitada de la glucosa (a favor de su gradiente), pasando la misma del enterocito al espacio intersticial circundante. La concentración intracelular de Na^+ se mantiene baja gracias a la participación de la bomba Na^+/K^+ ATPasa la cual exporta tres iones sodio e importa dos iones potasio por ATP hidrolizado (Ver figura 6) ⁽⁹¹⁾.

La Acarbosa ⁽⁹²⁾ y el Miglitol son inhibidores de la α glucosidasa, enzima que hidroliza polisacáridos y que se encuentra en el borde en cepillo de los enterocitos de la primera parte del intestino delgado. El uso de estas drogas generalmente se acompaña de flatulencia y diarrea.

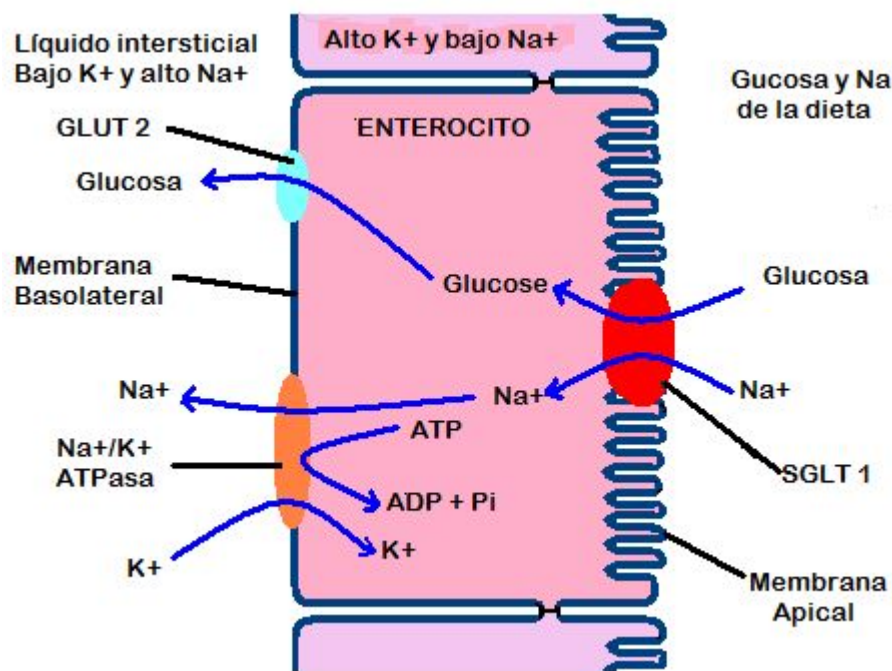


Figura 6 Absorción intestinal de glucosa. Para detalles ver el texto.

INCRETINAS Y LOS AGONISTAS DEL RECEPTOR DE INCRETINAS

Las incretinas son hormonas producidas en el intestino en respuesta a la ingesta de alimentos, y que han sido reconocidas como estimuladoras fisiológicas de la secreción de insulina ⁽⁹³⁾. El polipéptido insulínotropo dependiente de glucosa (GIP por sus siglas en inglés) es secretado por las células K ubicadas en la parte proximal del intestino delgado y el péptido 1 similar al glucagón (GLP 1 por sus siglas en inglés) es producido por las células L ubicadas en la porción distal del intestino delgado y el colon ⁽⁹⁴⁾.

Secreción de insulina independiente de los canales de K^+ATP .

Tanto GIP como GLP 1 se unen, en las células β pancreáticas, a un receptor de membrana constituido por 3 subunidades, el cual por medio de una proteína G estimula la adenilato ciclasa, ésta enzima a su vez incrementa la concentración intracelular de cAMP y éste estimula la actividad de la proteinquinasa A, el mecanismo por el cual esta cascada de reacciones estimulan la secreción de insulina no está claro pero es independiente del cierre de los canales de K^+ATP y la subsecuente despolarización de las células β y el incremento de Ca^{++} intracelular, pero si está estrechamente relacionado con la concentración sanguínea de glucosa (Ver Figura 7) ⁽⁹⁵⁾.

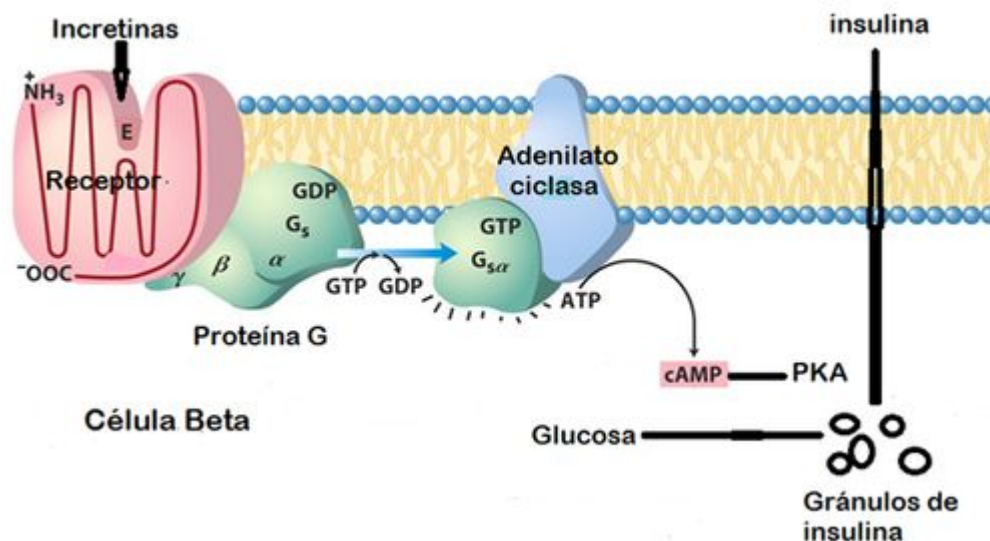


Figura 7. Secreción de insulina por las células β mediada por incretinas e independiente de los canales K^+ATP .

Las formas nativas de las incretinas: GLP 1 y GIP son inactivadas rápidamente por la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP 4, por sus siglas en inglés), en consecuencia se ha intentado desde el punto de vista farmacológico enfrentar esta situación utilizando análogos de las incretinas que sean resistentes a la hidrólisis por la DPP 4 o utilizando inhibidores de la DPP 4. En la actualidad existen varios agonistas del receptor de GLP 1 (GLP 1R, por sus siglas en inglés), entre los que se encuentran: exenatide, liraglutide y lixisenatide y un número importante de

inhibidores de la DPP 4 tales como: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, entre otros, los cuales se usan en el tratamiento de la DT2.

El efecto beneficioso producido por el GLP 1 no solo es debido a la potenciación de la secreción de insulina, sino que también inhibe la secreción de glucagón por las células α pancreáticas, así el efecto de la disminución de la cantidad de glucagón por los agonistas de GLP 1R y de los inhibidores de DPP 4 contribuyen a un mejor control de la glicemia ⁽⁹⁶⁾. Los agonistas de GLP1 R tienen como efecto beneficioso adicional la pérdida de peso por reducción del apetito como consecuencia de un vaciado gástrico lento y una más lenta absorción intestinal de nutrientes; por otro lado los inhibidores de DPP 4 no muestran efecto sobre el vaciamiento gástrico ni sobre el peso. En este punto vale la pena mencionar que los tratamientos con TZDs, sulfonilureas e insulina cursan generalmente con incremento del peso corporal. El uso de los agonistas del GLP 1 R y de los inhibidores de DPP 4 producen un efecto protector sobre el corazón y una disminución de la arteriosclerosis ⁽⁹⁷⁾.

La estimulación de la secreción de insulina promovida por las incretinas y por los análogos del GLP 1R depende de los niveles de glicemia lo cual condiciona que estos fármacos no produzcan hipoglicemia como si lo hacen las sulfonilureas, además es importante destacar que las sulfonilureas condicionan stress sobre las células β pancreáticas promoviendo su apoptosis ⁽⁹⁸⁾, por otro lado la administración de incretinas activan señalizaciones que favorecen la protección de las células β ⁽⁹⁹⁾. Estudios en roedores apuntan a que la estimulación de la señalización de los agonistas GLP1R detiene la progresión de la disminución de las células β en la diabetes y por el contrario incrementa el número de las mismas ⁽¹⁰⁰⁾. Sin embargo en humanos, aun cuando no existe una metodología exacta para estimar la masa de células β existentes, los resultados no son tan alentadores como en roedores ⁽¹⁰¹⁾. Algunos investigadores han sugerido que el efecto proliferador de las terapias basadas en GLP 1 sobre las células del páncreas exocrino puede causar la aparición de pancreatitis ⁽¹⁰²⁾. Las incretinas y los análogos de GLP1R deben ser administrados por inyección subcutánea.

INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA 4

La dipeptidil peptidasa 4 (DPP 4 código de enzima E.C. 3.4.14.5) es una peptidasa unida a membrana de 110 kDa, se encuentra en la superficie apical de la células epiteliales y acinares, en las células endoteliales, en los fibroblastos y linfocitos ⁽¹⁰³⁾, así como una forma soluble en el plasma ⁽¹⁰⁴⁾. DPP 4 se encuentra prácticamente en todos los órganos incluyendo hígado, intestino delgado, páncreas, sistema nervioso central, etc. ⁽¹⁰³⁾. Esta amplia distribución tisular indica una actividad biológica pleiotrópica.

La DPP 4 es una enzima que hidroliza péptidos que contienen Pro o Ala en su extremo N

terminal incluyendo las incretinas, la hormona que suprime el apetito y las quimioquinas, entre los blancos más representativos se encuentran el GLP 1. La gama tan variada de sustratos que tiene la DPP 4 hace que tenga una amplia actividad biológica incluyendo efectos sobre: el metabolismo de carbohidratos, la movilidad intestinal, la regulación del apetito, la inflamación, el sistema inmune y la regulación del dolor ⁽¹⁰⁵⁾.

Los inhibidores de la DPP 4 son de bajo peso molecular, inhiben la enzima de manera competitiva y se ingieren por vía oral. El efecto de los inhibidores de la DPP 4 sobre el control de la glicemia fue discutido en la sección anterior (incretinas y análogos del receptor de incretinas).

AMILINA

La amilina es una hormona polipeptídica pancreática de 37 residuos de aminoácidos, presenta una amida en C terminal y un enlace disulfuro cerca del N terminal (Cys 2- Cys 7), también es conocida como el polipéptido amiloide de los islotes (IAPP por sus siglas en inglés). Es sintetizado en las células β de los islotes pancreáticos como una prohormona de 89 restos de aminoácidos, de los cuales 22 forman el péptido líder que es hidrolizado en el retículo endoplasmático. La prohormona de 67 restos de aminoácidos termina de madurar en el Golgi y se almacena en los mismos gránulos secretores que la insulina, en consecuencia es liberada por los mismos estímulos que la insulina ⁽¹⁰⁶⁾.

Los efectos fisiológicos de la amilina son mediados por un receptor de la misma familia que la calcitonina. Contribuye al mantenimiento de la homeostasis de la glucosa, retarda el vaciamiento gástrico, aumenta la sensación de saciedad por efecto sobre sistema nervioso central e impide la liberación de glucagón ⁽¹⁰⁶⁾.

Por mecanismos no bien conocidos la amilina tiende a acumularse en los islotes pancreáticos en los pacientes con DT2, produciendo la sustancia amiloide la cual produce toxicidad sobre las células β con lo cual se empeora la condición del paciente ⁽¹⁰⁶⁾.

En la actualidad el análogo de la amilina, Pramlintide, se usa conjuntamente con la administración de insulina en aquellos pacientes de difícil control de la glicemia con insulina sola.

Glucosúricos

Se entiende por glucosúricos aquellos compuestos que incrementan la eliminación urinaria de glucosa. Antes de considerar el mecanismo de acción de estos compuestos haremos algunas consideraciones sobre la participación renal en la homeostasis de la glucosa.

Participación renal en homeostasis de la glucosa.

Los riñones participan en el control de la glicemia por 3 mecanismos: en condiciones de ayuno la porción cortical del riñón realiza neoglucogénesis con lo cual aporta glucosa a la sangre, las células renales toman glucosa de la sangre en diversas condiciones de glicemia y la reabsorción tubular de glucosa permite que la glucosa que filtra regrese a la sangre. En el ultra filtrado glomerular la concentración de glucosa es igual a la de la sangre y el proceso de

reabsorción condiciiona que virtualmente no se elimine glucosa por orina; en la medida que la glicemia se incrementa aumenta la oferta tubular de glucosa y se alcanzara un punto en el que comienza a aparecer glucosa en le orina, esto es conocido como la transferencia máxima de glucosa (Tm de glucosa) la cual está entre 180 y 200 mg/dL de sangre. El mecanismo de reabsorción tubular de glucosa es muy similar a la absorción intestinal de glucosa (Figura 6) con algunas características diferenciales. En la porción inicial del túbulo contorneado proximal, en la membrana apical, se encuentra el SGLT2 el cual es de baja afinidad y alta capacidad, transporta un Na⁺ por molécula de glucosa y es responsable de la reabsorción de aproximadamente el 90% de la glucosa filtrada, el 10% restante es reabsorbido en la porción distal del segmento recto por la participación del SGLT1 el cual es de relativa alta afinidad y baja capacidad ⁽¹⁰⁷⁾. Los otros aspectos del proceso son iguales a lo descrito antes (Figura 6).

En los pacientes con DT2, en los periodos post absortivo y post prandiales, no solo se incrementa la neglucogénesis hepática sino que también se incrementa la renal aumentándose el aporte de glucosa a la sangre; también se incrementa la toma de glucosa por el riñón ⁽¹⁰⁸⁾.

El primer glucosúrico utilizado fue la florizina, la cual es una chalcona que se encuentra en varios vegetales como en las semillas de las manzanas (*Malus domestica*). Es un inhibidor competitivo de los SGLT 1 y 2 con mayor afinidad por el segundo por lo cual produce glucosuria e inhibición de la absorción intestinal de glucosa, aun cuando en un menor grado. A nivel intestinal es hidrolizada perdiendo el resto de glucosa y transformándose en floretina la cual inhibe al GLUT 1 inhibiendo la entrada de glucosa en varios tejidos entre los cuales destaca el sistema nervioso central ⁽¹⁰⁸⁾.

Los glucosúricos desarrollados más recientemente son derivados de la floricina con enlaces glicosídicos más resistentes a la hidrolisis aumentando su biodisponibilidad oral e incrementando la mayor selectividad por inhibir el SGLT2 sobre el SGLT1. La diuresis osmótica que producen puede causar una discreta hipovolemia e hipotensión arterial lo cual pudiera ser beneficioso en un importante número de pacientes con DT2 que con frecuencia son hipertensos. Como efectos adversos se ha encontrado un aumento de la eliminación urinaria de calcio y fosfato con la consecuente alteración del metabolismo óseo y la presencia de glucosa en la orina favorece la aparición de infecciones urinarias por bacterias y/o hongos.

La empaglifozina es el glucosúrico con la mayor selectividad por SGLT2 sobe el SGLT1 seguido por tofoglifozina, dapaglifozina, ipraglifozina y canaglifozina ⁽¹⁰⁹⁾; mientras mayor sea la selectividad por el SGLT2 menor probabilidad de complicaciones como la diarrea y las flatulencias producidas por la mala absorción intestinal de glucosa y galactosa.

Secuestradores de los ácidos biliares

Los secuestradores de los ácidos biliares fueron inicialmente desarrollados para el tratamiento de las hiperlipidemias, sin embargo se demostró que son capaces de reducir la hiperglicemia de los pacientes con DT2 ⁽¹¹⁰⁾. El mecanismo por el cual estas drogas actúan es desconocido, sin embargo se postula que reducen la producción de glucosa por el hígado e incrementan la liberación de incretinas ⁽¹¹⁰⁾. El Colerevelan es el único medicamento de este tipo que está en

el mercado y que se utiliza en la DT2.

Bromocriptina

La bromocriptina es un análogo de la dopamina que se une al receptor de esa amina en el sistema nervioso central. Se desconoce su mecanismo de acción, sin embargo se ha sugerido que por efecto sobre el hipotálamo altera el ritmo circadiano condicionando un estado más sensible a la insulina con lo cual se mejora la tolerancia a la glucosa ⁽¹¹¹⁾.

Agradecimientos: Deseo manifestar mi agradecimiento a la Dra. Keibel Díaz G. por sus sugerencias y por la corrección del manuscrito.

REFERENCIAS

1. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014; 103: 137-149.
2. International Diabetes Federation. Brussels: 2013. International Diabetes Federation IDF Diabetes Atlas.
3. Nathan D.M. Long-Term Complications of Diabetes-Mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328:1676-1685.
4. Bailey C, Day C. Metformin: its botanical background. *Pract. Diabetes Int.* 2004; 21: 115-117.
5. Watanabe C.K. Studies in the metabolic changes induced by administration of guanidine bases. *J. Biol. Chem.* 1918; 33:253-265. Influence of injected guanidine hydrochloride upon blood sugar content.
6. Hundal RS, Krssak M, Dufour S, Laurent D, Lebon V, Chandramouli V, Inzucchi SE, Schumann WC, Petersen KF, Landau BR, [Shulman GI](#). Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2000; 49: 2063-2069.
7. Shu Y, Sheardown SA, Brown C, Owen RP, Zhang S, Castro RA, Ianculescu AG, Yue L, Lo JC, Burchard EG, [Brett CM](#), [Giacomini KM](#). Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action. *J. Clin. Invest.* 2007; 117:1422-1431.
8. Owen M.R., Doran E., Halestrap A.P. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem. J.* 2000; 348:607-614.
9. Viollet B., Guigas B., Sanz Garcia N., Leclerc J., Foretz M., Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin. Sci.* 2012; 122:253-270.
10. El-Mir M-Y, Nogueira V, Fontaine E, Avéret N, Rigoulet M, Leverve X. Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I. *J. Biol.*

Chem.2000; 275: 223–228.

11. Stephenne X., Foretz M., Taleux N., van der Zon G.C., Sokal E., Hue L., Viollet B., Guigas B. Metformin activates AMP-activated protein kinase in primary human hepatocytes by decreasing cellular energy status. *Diabetologia*.2011; 54: 3101–3110.

12. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 2005. Four edition pp 690- 719 WH. Freedman & Co. New York.

13. Logie L, Harthill J, Patel K, Bacon S, Hamilton DL, Macrae K, McDougall G, Wang H-H, Xue L, Jiang H, [Sakamoto K](#), [Prescott AR](#), [Rena C](#). Cellular responses to the metal-binding properties of metformin. *Diabetes*. 2012; 61: 1423–1433.

14. Repiscak P, Erhardt S, Rena C, Paterson M.J. Biomolecular mode of action of metformin in relation to its copper binding properties. *Biochemistry*.2014; 53:787–795.

15. Bridges HR, Jones AJY, Pollak MN, Hirst J. Effects of metformin and other biguanides on oxidative phosphorylation in mitochondria. *Biochem. J*.2014; 462: 475–487.

16. Drahota Z, Palenickova E, Endlicher R, Milerova M, Brejchova J, Vosahlikova M., Svoboda P, Kazdova L, Kalous M, Cervinkova Z, [Cahova M](#). Biguanides inhibit complex I, II and IV of rat liver mitochondria and modify their functional properties. *Physiol. Res*.2014; 63: 1–11.

17. Coughlan KA, Valentine RJ, Ruderman NB, Saha AK. AMPK activation: a therapeutic target for type 2 diabetes? *Diabetes Metab Syndr Obes : Targets and Therapy* 2014; 7 241–253

18. Steinberg GR, Kemp BE. AMPK in Health and Disease. *Physiol Rev*. 2009; 89 :1025–1078.

19. O'Neill HM. AMPK and exercise: glucose uptake and insulin sensitivity. *Diabetes Metab J*. 2013; 37:1–21

20. Xiao B, Heath R, Saiu P, et al. Structural basis for AMP binding to mammalian AMP-activated protein kinase. *Nature*. 2007; 449: 496–500.

21. Davies SP, Helps NR, Cohen PT, Hardie DG. 5'-AMP inhibits dephosphorylation, as well as promoting phosphorylation, of the AMP-activated protein kinase. Studies using bacterially expressed human protein phosphatase-2C alpha and native bovine protein phosphatase-2AC. *FEBS Lett*. 1995; 377: 421–425.

22. Suter M, Riek U, Tuerk R, Schlattner U, Wallimann T, Neumann D. Dissecting the role of 5'-AMP for allosteric stimulation, activation, and deactivation of AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem*. 2006; 281: 32207–32216.

23. Gowans CJ, Hawley SA, Ross FA, Hardie DG. AMP is a true physiological regulator of AMP-activated protein kinase by both allosteric activation and enhancing net phosphorylation. *Cell Metab*. 2013; 18: 556–566.

24. [Zhu L](#), [Chen L](#), [Zhou X.M](#), [Zhang Y.Y](#), [Zhang Y.J](#), [Zhao J](#), [Ji S.R](#), [Wu J.W](#), [Wu Y](#). Structural Insights into the Architecture and Allostery of Full-Length AMP-Activated Protein Kinase. *Structure*. 2011; 19: 515–522.

25. [Iseli TJ](#), [Walter M](#), [van Denderen BJ](#), [Katsis F](#), [Witters LA](#), [Kemp BE](#), [Michell BJ](#), [Stapleton D](#). AMP-activated protein kinase beta subunit tethers alpha and gamma subunits via its C-terminal sequence (186-270). [J Biol Chem](#). 2005; 280: 13395-400.
26. [McBride A](#), [Chilagaber S](#), [Nikolaev A](#), [Hardie DG](#). The Glycogen-Binding Domain on the AMPK β Subunit Allows the Kinase to Act as a Glycogen Sensor. *Cell Metab*. 2009; 9: 23-34.
27. Woods A, Johnstone SR, Dickerson K, et al. LKB1 is the upstream kinase in the AMP-activated protein kinase cascade. *Curr Biol*. 2003;13 :2004-2008.
28. Hawley SA, Pan DA, Mustard KJ, [Ross L](#), [Bain J](#), [Edelman AM](#), [Frenguelli BC](#), [Hardie DG](#). Calmodulin-dependent protein kinase kinase-beta is an alternative upstream kinase for AMP-activated protein kinase. *Cell Metab*. 2005; 2: 9-19.
29. Momcilovic M, Hong SP, Carlson M. Mammalian TAK1 activates Snf1 protein kinase in yeast and phosphorylates AMP-activated protein kinase in vitro. *J Biol Chem*. 2006; 281: 25336-25343.
30. Hurley RL, Barré LK, Wood SD, et al. Regulation of AMP-activated protein kinase by multisite phosphorylation in response to agents that elevate cellular cAMP. *J Biol Chem*. 2006; 281: 36662-36672.
31. Ning J, Xi G, Clemmons DR. Suppression of AMPK activation via S485 phosphorylation by IGF-I during hyperglycemia is mediated by AKT activation in vascular smooth muscle cells. *Endocrinology*. 2011; 152: 3143-3154.
32. Hawley SA, Ross FA, Gowans GJ, Tibarewal P, Leslie NR, Hardie DG. Phosphorylation by Akt within the ST loop of AMPK- α 1 downregulates its activation in tumour cells. *Biochem J*. 2014; 459: 275-287.
33. Munday MR, Campbell DG, Carling D, Hardie DG. Identification by amino acid sequencing of three major regulatory phosphorylation sites on rat acetyl- CoA carboxylase. *Eur J Biochem*. 1988; 175: 331-338.
34. Inoki K, Zhu T, Guan KL. TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. *Cell*. 2003; 115: 577-590.
35. Zong H, Ren JM, Young LH, [Pypaert M](#), [Mu J](#), [Birnbaum MJ](#), [Shulman GI](#). AMP kinase is required for mitochondrial biogenesis in skeletal muscle in response to chronic energy deprivation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 99: 15983-15987.
36. Ruderman NB, Carling D, Prentki M, Cacicedo JM. AMPK, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2013; 123: 2764-2772.
37. Srivastava RA, Pinkosky SL, Filippov S, Hanselman JC, Cramer CT, Newton RS. AMP-activated protein kinase: an emerging drug target to regulate imbalances in lipid and carbohydrate metabolism to treat cardio-metabolic diseases. *J Lipid Res*. 2012; 53: 2490-2514.
38. Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, Kim YB, Lee A, Xue B, Mu J, Foufelle F, Ferré P, Birnbaum MJ, Stuck BJ, Kahn BB. AMP-kinase regulates food intake by responding to

hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature*. 2004; 428: 569-574.

39. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, Wu M, Ventre J, Doebber T, Fujii N, [Musi N](#), [Hirshman MF](#), [Goodyear LJ](#), [Moller DE](#). Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J. Clin. Invest.* 2001; 108: 1167-1174.

40. Shaw RJ, Lamia KA, Vasquez D, Koo SH, Bardeesy N, Depinho RA, Montminy M, Cantley LC. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. *Science*. 2005; 310: 1642-1646.

41. Foretz M, Hebrard S, Leclerc J, Zarrinpashneh E, Soty M, Mithieux G, Sakamoto K, Andreelli F, Viollet B. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state. *J. Clin. Invest.* 2010; 120: 2355-2369.

42. Fullerton MD, Galic S, Marcinko K, Sikkema S, PuliniLkunnil T, Chen ZP, O'Neill HM, Ford RJ, Palanivel R, O'Brien M, [Hardie DG](#), [Macaulay SL](#), [Schertzer JD](#), [Dyck JR](#), [van Denderen BJ](#), [Kemp BE](#), [Steinberg GR](#). Single phosphorylation sites in Acc1 and Acc2 regulate lipid homeostasis and the insulin-sensitizing effects of metformin. *Nat. Med.* 2013; 19: 1649-1654.

43. Kawaguchi T, Osatomi K, Yamashita H, Kabashima T, Uyeda K. Mechanism for fatty acid "sparing" effect on glucose-induced transcription: regulation of carbohydrate-responsive element-binding protein by AMP-activated protein kinase. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 3829-3835.

44. Ouyang J., Parakhia R.A., Ochs R.S. Metformin activates AMP kinase through inhibition of AMP deaminase. *J. Biol. Chem.* 2011; 286: 1-11.

45. Meng S, Cao J, He Q, Xiong L, Chang E, Radovick S, Wondisford FE, He L. Metformin activates AMP-activated protein kinase by promoting formation of the alphabeta gamma heterotrimeric complex. *J. Biol. Chem.* 2015; 290: 3793-3802.

46. Hawley SA, Gadalla AE, Olsen GS, Hardie DG. The antidiabetic drug metformin activates the AMP-activated protein kinase cascade via an adenine nucleotide-independent mechanism. *Diabetes*. 2002; 51: 2420-2425.

47. Miller RA, Birnbaum MJ. An energetic tale of AMPK-independent effects of metformin. *J. Clin. Invest.* 2010; 120: 2267-2270.

48. McGrane M.M., El-Maghrabi M.R., Pilkis S.J. The interaction of fructose 2,6- biphosphate and AMP with rat hepatic fructose 1,6-bisphosphatase. *J. Biol. Chem.* 1983; 258: 10445-10454.

49. Burgess SC, He T, Yan Z, Lindner J, Sherry AD, Malloy CR, Browning JD, Magnuson MA. Cytosolic phosphoenolpyruvate carboxykinase does not solely control the rate of hepatic gluconeogenesis in the intact mouse liver. *Cell Metab.* 2007; 5: 313-320.

50. Samuel V.T., Beddow S.A., Iwasaki T., Zhang X.M., Chu X., Still C.D., Gerhard G.S., Shulman G.I. Fasting hyperglycemia is not associated with increased expression of PEPCK or G6Pc in patients with Type2 Diabetes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009; 106: 12121-12126.

51. Miller RA, Chu Q, Xie J, Foretz M, Viollet B, Birnbaum MJ. Biguanides suppress hepatic glucagon signalling by decreasing production of cyclic AMP. *Nature*. 2013; 494: 256-260.

52. Gelling RW, Du XQ, Dichmann DS, Romer J, Huang H, Cui L, Obici S, Tang B, Holst JJ, Fledelius C, [Johansen PB](#), [Rossetti L](#), [Jelicks LA](#), [Serup P](#), [Nishimura E](#), [Charron MJ](#). Lower blood glucose, hyperglucagonemia, and pancreatic alpha cell hyperplasia in glucagon receptor knockout mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2003; 100: 1438–1443.
53. Pernicova I, Korbonits M. Metformin—mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014; 10: 143–156.
54. Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, Zhang X-M, Braddock DT, Albright RA, Prigaro BJ, Wood JL, Bhanot S, MacDonald MJ, [Jurczak MJ](#), [Camporez JP](#), [Lee HY](#), [Cline GW](#), [Samuel VT](#), [Kibbey RC](#), [Shulman GI](#). Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature*. 2014; 510: 542–546.
55. [Pryor R.](#), [Cabreiro F](#). Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets. *Biochem J.* 2015; 471: 307–322.
56. Franciosi M, Lucisano G, Lapice E, Strippoli GFM, Pellegrini F, Nicolucci A. Metformin therapy and risk of cancer in patients with type2 diabetes: systematic review. *PLoS One*. 2013; 8: 1–12.
57. Coll T, Rodríguez-Calvo R, Barroso E, [Serrano L](#), [Eyre E](#), [Palomer X](#), [Vázquez-Carrera M.](#) Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) β/δ : a new potential therapeutic target for the treatment of metabolic syndrome. *Curr Mol Pharmacol*. 2009; 2: 46–55.
58. Lee CH, Olson P, Evans RM. Minireview: lipid metabolism, metabolic diseases, and peroxisome proliferator-activated receptors. *Endocrinology*. 2003; 144: 2201–2207.
59. Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature*. 1990; 347: 645–650.
60. Feige JN, Gelman L, Michalik L, Desvergne B, Wahli W. From molecular action to physiological outputs: peroxisome proliferator-activated receptors are nuclear receptors at the crossroads of key cellular functions. *Prog Lipid Res*. 2006; 45: 120–159.
61. Michalik L, Auwerx J, Berger JP, [Chatterjee VK](#), [Glass CK](#), [Gonzalez FJ](#), [Grimaldi PA](#), [Kadowaki T](#), [Lazar MA](#), [O'Rahilly S](#), [Palmer CN](#), [Plutsky J](#), [Reddy JK](#), [Spiegelman BM](#), [Staels B](#), [Wahli W](#). International union of pharmacology. LXI. Peroxisome proliferator-activated receptors. *Pharmacological Reviews*. 2006; 58: 726–741.
62. Rosen ED, Walkey CJ, Puigserver P, Spiegelman BM. Transcriptional regulation of adipogenesis. *Genes and Dev*. 2000; 14: 1293–1307.
63. Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med*. 2002; 53: 409–435.
64. Lemberger T, Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: a nuclear receptor signaling pathway in lipid physiology. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 1996; 12: 335–363.
65. Ricote M, Valledor AF, Glass CK. Decoding transcriptional programs regulated by PPARs and LXRs in the macrophage: effects on lipid homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24: 230–239.

66. Hevener AL, He W, Barak Y, et al. Muscle-specific Pparg deletion causes insulin resistance. *Nat Med*. 2003; 9: 1491–1497.
67. Smith U, Gogg S, Johansson A, Olausson T, Rotter V, Svalstedt B. Thiazolidinediones (PPAR γ agonists) but not PPAR α agonists increase IRS-2 gene expression in 3T3-L1 and human adipocytes. *FASEB Journal*. 2001; 15: 215–220.
68. Arner P. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends Endocrinol Metab*. 2003; 14: 137–145.
69. Kharroubi I, Lee CH, Hekerman P, [Darville MI](#), [Evans RM](#), [Eizirik DL](#), [Cnop M](#). BCL-6: a possible missing link for anti-inflammatory PPAR- δ signalling in pancreatic beta cells. *Diabetologia*. 2006; 49: 2350–2358.
70. Ribon V, Printen JA, Hoffman NG, Kay BK, Saltiel AR. A novel, multifunctional c-Cbl binding protein in insulin receptor signaling in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Cell Biol*. 1998; 18: 872–879.
71. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, [Terauchi Y](#), [Kubota N](#), [Hara K](#), [Mori Y](#), [Ide T](#), [Murakami K](#), [Tsuboyama-Kasaoka N](#), [Ezaki O](#), [Akanuma Y](#), [Gavrilova O](#), [Vinson C](#), [Reitman ML](#), [Kagechika H](#), [Shudo K](#), [Yoda M](#), [Nakano Y](#), [Tobe K](#), [Nagai R](#), [Kimura S](#), [Tomita M](#), [Froguel P](#), [Kadowaki T](#). The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nature Medicine*. 2001; 7: 941–946.
72. Watson RT, Kanzaki M, Pessin JE. Regulated membrane trafficking of the insulin-responsive glucose transporter 4 in adipocytes. *Endocr Rev*. 2004; 25: 177–204.
73. [Monsalve FA](#), [Pyarasani RD](#), [Delgado-Lopez F](#), [Moore-Carrasco R](#). Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Targets for the Treatment of Metabolic Diseases. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013: 549–627.
74. Liang YC, Tsai SH, Tsai DC, Lin-Shiau SY, Lin JK. Suppression of inducible cyclooxygenase and nitric oxide synthase through activation of peroxisome proliferator-activated receptor- γ by flavonoids in mouse macrophages. *FEBS Letters*. 2001; 496: 12–18.
75. Kleinsorge H. [Carbutamide--the first oral antidiabetic. A retrospect.](#) *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1998; 106: 149–151.
76. Nolan CJ, Prentki M. The islet beta-cell: fuel responsive and vulnerable. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 285–291.
77. Nolan CJ, Madiraju MS, Delghnngaro-Augusto V, Peyot ML, Prentiki M. Fatty acid signaling in the beta-cell and insulin secretion. *Diabetes* 2006; 55 (Suppl 2): S16–23.
78. Ruiz De Azua I, Gautam D, Guettier JM, Wess J. Novel insights into the function of beta-cell M3 muscarinic acetylcholine receptors: Therapeutic implications. *Trends Endocrinol Metab* 2011; 22: 74–80.
79. Ashcroft FM, Rorsman P. Diabetes mellitus and the beta cell: The last ten years. *Cell* 2012; 148: 1160–1171.

80. Zou, C.-Y, Gong, Y, Liang, J. Metabolic signaling of insulin secretion by pancreatic β -cell and its derangement in type 2 diabetes. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014; 18: 2215-2227
81. Sekine N, Cirulli V, Regazzi R, Brown LJ, Gine E, Tamarit-Rodriguez J, Girotti M, Marie S, Macdonald MJ, Wollheim CB, Rutter GA. Low lactate dehydrogenase and high mitochondrial glycerol phosphate dehydrogenase in pancreatic beta-cells. Potential role in nutrient sensing. *J Biol Chem* 1994; 269: 4895-4902.
82. Kwan EP, Gaisano HY. Rescuing the subprime meltdown in insulin exocytosis in diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1152: 154-164.
83. Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: From pathophysiology to prevention and management. *Lancet.* 2011; 378: 169-181.
84. Wang Z, Thurmond DC. Mechanisms of biphasic insulin-granule exocytosis— roles of the cytoskeleton, small GTPases and SNARE proteins. *J Cell Sci* 2009; 122: 893-903.
85. Reis AF, Velho G. Sulfonylurea receptor-1 (SUR1): genetic and metabolic evidences for a role in the susceptibility to Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* 2002; 28: 14-19
86. [Aquilante CL](#). Sulfonylurea pharmacogenomics in Type 2 diabetes: the influence of drug target and diabetes risk polymorphisms. [Expert Rev Cardiovasc Ther. 2010; 8: 359-372.](#)
87. Polonsky KS, Given BD, Hirsch LJ, [Tillil H](#), [Shapiro ET](#), [Beebe C](#), [Frank BH](#), [Galloway JA](#), [Van Cauter E](#). Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1988; 318: 1231-1239.
88. Gromada J, Dissing S, Kofod H, et al. Effects of the hypoglycaemic drugs repaglinide and glibenclamide on ATP-sensitive potassium-channels and cytosolic calcium levels in beta TC3 cells and rat pancreatic beta cells. *Diabetologia.* 1995; 38: 1025-1032.
89. [Stein, SA](#) [Lamos, EM](#) [Davis SN](#). A review of the efficacy and safety of oral antidiabetic drugs. [Expert Opin Drug Saf. 2013; 12: 153-175.](#)
90. [Cheng AY](#), [Fantus IG](#). Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *CMAJ.* 2005; 172: 213-226.
91. Gonzalez- Mujica F., Motta N. Actividad antihiperglicemiante de *Bauhinia megalandra*. *Vitae.* 2010; 43: 1-16.
92. Hu R, Li Y, Lv Q, Wu T, Tong N. Acarbose Monotherapy and Type 2 Diabetes Prevention in Eastern and Western Prediabetes: An Ethnicity-specific Meta-analysis. *Clin Ther.* 2015; 37: 1798-812.
93. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006; 3: 153-165.
94. Ishii H, Sato Y, Takei M, Nishio S, Komatsu M. Glucose-incretin interaction revisited. *Endocrine J.* 2011; 58: 519-525.
95. Seino S, Takahashi H, Fujimoto W, Shibasaki T (2009) Roles of cAMP signalling in insulin

granule exocytosis. *Diabetes Obes Metab* 11: 180-188.

96. Lovshin JA, Drucker DJ. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5: 262-269.

97. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev*. 2012; 33:187-215.

98. Ahmad SR, Swann J. Exenatide and rare adverse events. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1971-1972.

99. Wang Q, Brubaker PL. Glucagon-like peptide-1 treatment delays the onset of diabetes in 8 week-old *db/db* mice. *Diabetologia*. 2002; 45:1263-1273.

100. Stoffers DA, Desai BM, DeLeon DD, Simmons RA. Neonatal exendin-4 prevents the development of diabetes in the intrauterine growth retarded rat. *Diabetes*. 2003;52:734-740.

101. Drucker DJ. Incretin-based therapy and the quest for sustained improvements in β -cell health. *Diabetes Care*. 2011; 34: 2133-2135.

102. Gier B, Butler PC. Glucagon-like peptide 1-based drugs and pancreatitis: clarity at last, but what about pancreatic cancer? *JAMA Internal Medicine*. 2013; 173:539-541.

103. Mentzel S, Dijkman HB, Van Son JP, Koene RA, Assmann KJ. Organ distribution of aminopeptidase A and dipeptidyl peptidase IV in normal mice. *J Histochem Cytochem*. 1996; 44: 445-461.

104. Kikuchi M, Fukuyama K, Epstein WL. Soluble dipeptidyl peptidase IV from terminal differentiated rat epidermal cells: purification and its activity on synthetic and natural peptides. *Arch Biochem Biophys*. 1988; 266: 369-376.

105. Itou M, Kawaguchi T, Taniguchi E, Sata M. Dipeptidyl peptidase-4: A key player in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2013; 19: 2298- 2306.

106. Akter R, Cao P, Noor H, Ridgway Z, Tu L, Wang H, Wong AG, Zhang X, Abedini A, Schmidt AM, Raleigh DP. Islet Amyloid Polypeptide: Structure, Function, and Pathophysiology. *J. Diabetes Res*. 2016; 2016, Article ID 2798269, 18 pages

107. Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. [Drug Des Devel Ther](#). 2014; 8: 1335-1380

108. Meyer C, Strumvoll M, Madkarni V, Dostou J, Mitrakou A, Gerich J. Abnormal renal and hepatic glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Invest*. 1998; 102: 619-624

109. Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14: 83-90.

110. Staels B. A review of bile acid sequestrants: potential mechanism(s) for glucose-lowering effects in type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med*. 2009; 121: 25-30.

111. Luo S, Meier AH, Cincotta AH. Bromocriptine reduces obesity, glucose intolerance and

extracellular monoamine metabolite levels in the ventromedial hypothalamus of Syrian hamsters *Neuroendocrinology*. 1998; 68: 1-10.

Vitae Academia Biomédica Digital | Facultad de Medicina-Universidad Central de Venezuela
Abril-Junio 2016 N° 66 DOI:10.70024 / ISSN 1317-987X