

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Efecto incretina en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 Incretin effect in the treatment of type 2 diabetes mellitus

Dr. Manuel de Jesús Díaz Pérez*, Dr. Jorge Luís Hernández Alfonso**, Dra. Yareanna Del Rosario Vega**.

*Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna. Máster en Enfermedades Infecciosas. Profesor Auxiliar. **Residentes de Primer Año de Medicina Interna. Hospital General Docente "Dr. Ernesto Guevara de la Serna". Las Tunas, Cuba.
Correspondencia a: Dr. Manuel de Jesús Díaz Pérez, correo electrónico: mdejesus@ltu.sld.cu.

RESUMEN

El efecto incretina está dado por las funciones del polipéptido insulínico dependiente de glucosa y un péptido similar a glucagón sobre la hiperglucemia en el organismo humano. Desde su descubrimiento ha cobrado un papel cada vez más significativo en la elaboración de nuevos fármacos normogluceantes, que logren el control metabólico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. El objetivo de esta revisión es actualizar la información sobre el efecto incretina, su relación con la diabetes mellitus tipo 2, los fármacos cuyo mecanismo de acción se basa en este fenómeno fisiológico, así como las perspectivas para el futuro inmediato en este tema. Para ello se realizó una revisión bibliográfica, empleando servicios disponibles desde la red Infomed, específicamente: SciELO, Hinari, PubMed y EBSCO. Se resumen aspectos del sustrato fisiológico y fisiopatológico del efecto incretina y su aplicación en la terapéutica de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, así como los resultados positivos que se han logrado hasta el momento en este campo.

Palabras clave: EFECTO INCRETINA; DIABETES MELLITUS; TRATAMIENTO.

Descriptores: INCRETINAS; DIABETES MELLITUS/complicaciones.

SUMMARY

The incretin effect is produced by the functions of the glucose-dependent insulin-tropic polypeptide and a peptide similar to glucagon on the hyperglycemia in the human organism. Since it was discovered it has taken on a growing greater significance for the production of new normoglycemic drugs that can get the metabolic control in patients suffering from type 2 diabetes mellitus. The objective of this study is to bring up to date the information about the incretin effect, its relation to type 2 diabetes mellitus, the drugs whose mechanism of action is based on this physiological phenomenon and the prospects of this subject for the immediate future. For that, a bibliographical search was carried out in the services available in Infomed network, specifically in: SciELO, HINARI, PubMed and EBSCO. This study was useful to resume the physiologic and physiopathologic substratum of the incretin effect and its application for the therapeutic of type 2 diabetic patients, as well as the positive results accomplished in this field so far.

Key words: INCRETIN EFFECT; DIABETES MELLITUS; TREATMENT.

Descriptors: INCRETINS; DIABETES MELLITUS/complications.

INTRODUCCIÓN

Las incretinas constituyen un grupo de hormonas secretadas por el sistema digestivo, las cuales desde su descubrimiento han constituido un importante avance en el conocimiento del sustrato fisiopatológico de la diabetes mellitus tipo 2. (1) Paralelamente han abierto la puerta a la investigación y elaboración de un grupo de fármacos que emplean este mecanismo para lograr la normogluemia en pacientes diabéticos tipo 2. Los hipogluceantes clásicos, pese a sus grandes efectos beneficiosos, no logran el control

metabólico de un significativo número de pacientes diabéticos, además de causar efectos adversos tan peligrosos como la hipogluemia. Estos inconvenientes se espera puedan ser corregidos con la terapia con fármacos con efecto incretina, elevando la calidad de vida de los pacientes diabéticos. (1) En ello estuvo la motivación a la realización de la presente revisión de la literatura científica acerca del tema.



DESARROLLO

Se realizó una revisión bibliográfica empleando servicios disponibles desde la red Infomed, específicamente: SciELO, Hinari, PubMed y EBSCO, a través del cual se consultaron las bases de datos especializadas MEDLINE, Academic Search Premier y MedicLatina.

Aspectos históricos

En el año 1877 el biólogo y médico francés Claude Bernard dio a conocer su famoso texto "Leçons sur le diabète", en el cual afirmaba que la glucosa administrada por vía oral producía niveles menores de glucosuria, en comparación con aquella administrada vía endovenosa. (1) En 1902 el fisiólogo británico William Maddock Bayliss y su colega Ernest Starling descubrieron que una sustancia producida por el intestino era capaz de estimular la secreción pancreática. (2) En 1906 Moore y colaboradores, como resultado de un estudio sobre los efectos

metabólicos de extractos de intestino, plantearon que el duodeno liberaba una sustancia que inducía la secreción interna del páncreas, al igual que la secretina inducía la secreción extrínseca de la glándula. (1) Ya en 1932 se estableció la relación existente entre estas sustancias y la secreción endocrina del páncreas, llamándoseles por vez primera: incretinas, palabra acrónimo de INtestinal seCRETion of INSulin. (3) En 1964, dos equipos independientes de investigadores liderados por Elrick y McIntyre, dieron a conocer simultáneamente, que la administración de glucosa por vía oral inducía una mayor respuesta insulínica que la administrada vía endovenosa, demostrándose el "efecto incretina". En 1973, se identifica la primera hormona incretina, el péptido inhibidor gástrico (GIP, por sus siglas en inglés), el cual pasaría a llamarse posteriormente polipéptido insulínico dependiente de glucosa. (4)

TABLA 1. Efectos de las hormonas incretinas

Efectos	GIP	GLP-1
A- Pancreáticos (por estimulación de células beta):		
1. Aumenta la secreción de insulina mediada por glucosa.	Sí	
2. Estimula la expresión del gen de insulina*	Sí	
3. Estimula la síntesis de insulina*	Sí	
4. Estimula la proliferación de células beta	Sí	
5. Estimula la diferenciación de células beta*	Sí	
6. Inhibe la apoptosis de células beta*	Sí	
7. Estimula la hipertrofia de células beta*	No	Sí
B- Pancreáticos (por estimulación de células alfa):		
1. Inhibe la secreción de glucagón	No	Sí
C- Extrapancreáticos:		
1. Retarda el vaciamiento gástrico	No	Sí
2. Inhibe la secreción de ácido gástrico	No	Sí
3. Inhibe la motilidad intestinal	No	Sí
4. Inhibe el apetito a nivel central	No	Sí
5. Neuroprotectores	No	Sí
6. Mejora la función cardiaca y aumenta la tolerancia a la isquemia	No	Sí
7. Disminuye la reabsorción ósea por mecanismos indirectos	No	Sí

*Efectos demostrados solamente en estudios *in vitro* y en modelos animales.

Aspectos básicos de la fisiología de las incretinas

Las incretinas pertenecen a una superfamilia de péptidos glucagón, por la existencia de semejanzas entre la estructura química de ellos. El polipéptido

insulínico dependiente de glucosa, otrora polipéptido inhibidor gástrico (GIP), es un péptido de 42 aminoácidos, que se sintetiza a partir de su precursor ProGIP. Es secretado por las células K, las cuales se encuentran principalmente en el duodeno y

el yeyuno proximal. (5) Por su parte, el péptido 1, similar al glucagón (GLP-1), deriva del proglucagón y puede estar constituido por 30 o 31 aminoácidos. Su secreción se produce por parte de las células L, ubicadas principalmente en el íleon y el colon. (6) Cuando un individuo ingiere alimentos, principalmente aquellos ricos en glúcidos y lípidos, se produce la liberación de estas hormonas, las cuales estimulan receptores transmembrana, acoplados a proteína G específicos para GIP y de GLP-1, ubicados en las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas. Su secreción es dependiente de los niveles plasmáticos de glucosa, por lo que cesa cuando esta alcanza valores normales, un mecanismo de seguridad que previene las hipoglucemias. (7) En el caso del GLP-1, éste cuenta con receptores además en el sistema nervioso central (amígdala), corazón, riñones, entre otros tejidos, lo cual explica sus efectos a estos niveles. Su tiempo de vida media es corto, de uno a siete minutos, siendo degradados por la enzima dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV), excretándose finalmente por vía renal. (5-7) La DPP IV pertenece a una familia de peptidasas con diversas funciones biológicas, entre ellas inmunológicas. (7) A esta familia también pertenecen la DPP VIII y IX, la proteína de activación de fibroblastos (FAB), la aminopeptidasa P, entre otras. (8)

En la **tabla 1** se resumen las funciones demostradas de las hormonas incretinas, tanto en seres humanos como en modelos *in vitro* y animales. (7, 9)

Incretinas y diabetes mellitus tipo 2

Se ha demostrado que la liberación de GIP en la diabetes mellitus se afecta poco y su tiempo de vida media está acortado. No obstante, la inyección endovenosa de esta hormona no aumenta la secreción de insulina, por lo que el estudio de sus efectos, así como su implementación en el tratamiento de esta enfermedad, es escaso. Por el contrario, la secreción de GLP-1 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 está disminuida, pero sus receptores se encuentran intactos, por lo que se ha demostrado que la infusión continua de GLP-1 aumenta la secreción de insulina y disminuye la de glucagón, llevando esto a una normalización de la glucemia; este mecanismo es mediado siempre por los niveles de glucosa. (7) Es importante destacar que varios estudios han demostrado que la estimulación de la secreción de GLP-1 es más efectiva cuando se administra glucosa por la vía oral, que por vía parenteral. (8)

Fármacos con efecto incretina

Se clasifican según su mecanismo de acción. Los dos grupos hasta ahora existentes son: los análogos del GLP-1 resistentes a la acción de la DPP-IV (miméticos de la incretina) y los inhibidores de la DPP-IV. (10)

Análogos de GLP-1

Son péptidos con una secuencia homóloga a la del GLP-1, pero con un tiempo de vida media más largo.

Los dos representantes de este grupo son: exenatida y liraglutida.

Exenatida: se sintetizó por primera vez de la saliva del lagarto llamado monstruo de Gila. (11) Sus efectos son: triplica la potencia del GLP-1 endógeno en la disminución de la glucemia; aumenta la secreción de insulina en situaciones de euglucemia e hiperglucemia, pero nunca en hipoglucemia; suprime la secreción basal y posprandial de glucagón; mejora la sensibilidad a la insulina; produce disminución del peso corporal (entre dos y tres kilogramos en seis meses); estimula la neogénesis de las células de los islotes pancreáticos; disminuye los niveles de HbA1c entre 0,5 y 1%.

Está aprobado su uso en combinación con sulfonilureas y/o metformina. (12)

El perfil de reacciones adversas comprende: náuseas (principal); vómitos; cefalea; hipoglucemia, en los casos de tratamiento asociado a sulfonilureas y similar a lo observado en tratamientos con insulina; pancreatitis, no más frecuente que la observada en pacientes con tratamiento con hipoglucemiantes orales. (13, 14)

Liraglutida: su estructura química tiene un 97 % de homología con el GLP-1 nativo, debido a que solo se cambia un aminoácido (lisina por arginina en la posición 34). La cadena de ácidos grasos le permiten formar estructuras heptaméricas en el sitio de inyección subcutánea, lo que retrasa su absorción y le brinda protección frente a la degradación por la DPP-IV. Tiene efectos iguales que el GLP-1; además, disminuye los niveles de HbA1c en forma similar o mayor que la insulina glargina y exenatida.

Las reacciones adversas descritas son: náuseas y vómitos, los cuales desaparecen alrededor de la cuarta semana. Es importante destacar que no se ha asociado con hiperplasia de células C o carcinoma en primates o humanos, contrario a lo reportado en ratas tratadas con otros análogos del GLP-1. En los estudios realizados, la incidencia de pancreatitis no fue mayor que la esperada en un paciente diabético; debido a su gran homología con el GLP-1 nativo, la producción de anticuerpos contra este fármaco es más baja (0-13 %) que la encontrada en pacientes tratados con exenatida (18-20 %); no hay elementos que justifiquen su uso junto a insulina.

Las contraindicaciones reportadas son: alergia conocida a análogos del GLP-1; diabetes mellitus tipo 1; pacientes embarazadas o lactando; insuficiencia renal o hepática en fase terminal. (15)

No obstante, se reportan efectos adversos de los análogos del GLP-1 en modelos animales, entre los que están: hiperplasia de células C y carcinoma papilar de tiroides.

Inhibidores de la DPP-IV: Logran producir un aumento significativo del GLP-1 y del GIP entre 20 y 28 días del comienzo del tratamiento. Al inhibir la DPP-IV se logra un incremento gradual y "fisiológico" de estas hormonas. No provocan la formación de

anticuerpos. Sus mayores ventajas son la administración vía oral y la menor incidencia de efectos adversos gastrointestinales. (16)

Este grupo está representado por la vidagliptina y la sitagliptina

Vidagliptina: se indica en terapias combinadas con sulfonilureas o metformina. No se recomienda su uso en pacientes con niveles de transaminasas mayores o iguales a tres veces el límite superior de la normalidad. No aumenta la incidencia de hipoglucemia, excepto cuando se asocia a sulfonilureas. (16)

Sitagliptina: además de administrarse combinada con hipoglucemiantes, puede utilizarse como monoterapia. Muestra una eficacia similar a las sulfonilureas, pero produce menor riesgo de hipoglucemia que ésta. No está aprobado su uso en combinación con insulina y/o sulfonilureas. Reduce la HbA1c entre un 0,5 y 1 %. (16)

Sus efectos adversos incluyen: cefalea, rinofaringitis, molestias abdominales y diarrea. (17, 18)

Incretinas en el futuro

El estudio del efecto incretina, así como de fármacos que utilicen este mecanismo, se está desarrollando diariamente, no solo por su efecto normoglucemiante, sino para determinar la existencia de otros efectos beneficiosos en pacientes diabéticos con comorbilidades. Actualmente se están desarrollando cuatro estudios clínicos, para determinar los posibles efectos de la terapia con incretinas en la disminución del riesgo cardiovascular. Dos de ellos, emplean análogos de GLP-1: LEADER (del inglés *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*) y EXSCEL (*Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering*). Los resultados de estos estudios se esperan para el 2016 y 2017, respectivamente. (19) Existen algunos profesionales que insisten en usar estos fármacos, con el objetivo de disminuir el riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo

2, solamente en el marco de estudios clínicos, debido a que este efecto aún no está científicamente demostrado y el riesgo de reacciones adversas pudiera superar los beneficios esperados. (20) Desde hace algunos años ha venido tomando fuerza la relación entre cirugía bariátrica, síndrome metabólico e incretinas. Se ha demostrado que los procedimientos de este tipo de cirugía han mejorado varios parámetros del síndrome metabólico como la intolerancia a la glucosa, la hipertensión arterial y las dislipidemias, lo que se atribuye en parte a la exposición temprana de los alimentos al íleon, lo cual estimula una rápida secreción de incretinas. (21) Novedosos resultan los estudios sobre la modulación de la expresión de genes de incretinas mediada por nutrientes, donde se ha demostrado que la glucosa es capaz de estimular la ruta de señalización Wnt/beta-catenina en las células enteroendocrinas K y L, promoviendo la síntesis de proglucagón y con esto de GLP-1. Ha quedado identificada la vía Wnt/beta-catenina como una diana para futuras investigaciones sobre terapéutica en obesidad, diabetes mellitus y otras enfermedades metabólicas asociadas. (22-24)

CONCLUSIONES

Se ha podido apreciar cómo, desde su descubrimiento, el efecto incretina ha jugado un papel cada vez más protagónico en la comprensión de la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2, así como en su terapéutica. Ambos grupos farmacológicos, los miméticos de incretinas y los inhibidores de la DPP-IV han demostrado efectos beneficiosos en el control metabólico de estos pacientes. No obstante, por el poco tiempo de experiencia internacional en la utilización de estos fármacos, no se recomienda su uso como monoterapia y se desconocen los efectos adversos que pudieran causar a largo plazo, pese a que los medicamentos que se comercializan en la actualidad cumplen con los requisitos para su uso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Lima M, Balladares N, Torres C, Vera L, Bognanno F, Marin M, et al. Papel fisiológico de las incretinas y su importancia en la diabetes mellitus tipo 2. Informe Médico [revista en internet]. 2009 [citado 12 de febrero 2015]; 11(7): 437-443. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=13169688&AN=47762182&h=qWw8Yj6DILJec4%2FrLFRL9pcSYfk5pwKMMOA4kZgx1A6efGfppMzYZtb4QFcpghazONJHqzRYIBdgKGP%2F2R1IJQ%3D%3D&cr=c>.
2. Burgos A. Rol de las incretinas. Revista Hospital Clínico Universidad de Chile. [revista en internet]. 2012 [citado 12 de febrero 2015]; 23(3): 213-218. Disponible en: https://www.redclinica.cl/Portals/0/Users/014/14/14/Publicaciones/Revista/rol_incretinas.pdf.
3. Lazo Roblejo Y, Lores Delgado D. Las incretinas: nueva alternativa terapéutica para el control glucometabólico de la diabetes mellitus de tipo 2. MEDISAN [revista en internet]. 2012 [citado 12 de febrero 2015]; 16(3). Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/san/vol_16_3_12/san15312.htm.
4. Arias P. Incretinas en el tratamiento de la diabetes tipo 2. RAEM. [revista en internet]. 2006 [citado 12 de febrero 2015]; 43: 22-24. Disponible en: <http://www.raem.org.ar/resumen.asp?id=665>.

5. Arechavaleta Granel R. El papel fisiológico de las hormonas incretinas. *Johns Hopkins Advanced Studies in Medicine* [revista en internet]. 2006 [citado 12 de febrero 2015]; 6(7A). Disponible en: http://www.jhasim.com/files/articlefiles/pdf/ASIM_Issue_6_7B_p613_617.pdf.
6. Quintanilla García C, Zúñiga Guajardo S. El efecto incretina y su participación en la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [revista en internet]. 2010 [citado 12 de febrero 2015]; 48(5): 509-520. Disponible en: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/contenido.cgi?IDREVISTA=46&IDPUBLICACION=3968>
7. Zavala C. Eje enteroinsular y diabetes tipo 2. *Rev. Med. Clin. Condes* [revista en internet]. 2009 [citado 12 de febrero 2015]; 20(5): 572-579. Disponible en: [MedicLatina](http://www.mediclatina.com)
8. Di Girolamo G, Tamez Peña A, Tamez Pérez H. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4: farmacodinamia, farmacocinética y seguridad. *Med Int Mex* [revista en internet]. 2008 [citado 12 de febrero 2015]; 24(2): 142-147. Disponible en: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDREVISTA=83&IDARTICULO=19592&IDPUBLICACION=1997>.
9. Castro Dufourny I, García Domínguez M, Martín Borge V, Pallardo Sánchez LF. Perspectivas futuras del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. *JANO*. [revista en internet]. 2008 [citado 12 de febrero 2015]; 1.683: 47-50. Disponible en: <http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1683/47/00470050-LR.pdf>.
10. Giménez Pérez G. Fármacos con efecto incretina en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya*. [revista en internet]. 2008 [citado 12 de febrero 2015]; 20(4). Disponible en: <http://www.cedimcat.info/images/bit/2008/esbit408.pdf>.
11. Buchaca Faxas E. Las incretinas: un aporte en el tratamiento de la diabetes mellitus. *Revista Cubana Medicina* [revista en internet]. 2012 [citado 12 de febrero 2015]; 48(1): 1-3. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=e3927e79-3e38-439d-b196-cdf5f6b50347%40sessionmgr4004&vid=1&hid=4109>.
12. Menéndez JC, Villacampa M. Péptidos, lagartos y diseño de fármacos. Agentes antidiabéticos relacionados con las incretinas. *An. Real Acad. Farm.* [revista en internet]. 2013 [citado 12 de febrero 2015]; 79(4): 580-612. Disponible en: <http://anales.ranf.com/2013/vol4/1458.htm>.
13. Olmo González E, Carrillo Pérez M, Aguilera Gumpert S. Actualización del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. *Inf Ter Sist Nac Salud* [revista en internet]. 2008 [citado 12 de febrero 2015]; 32(1): 1-16. Disponible en: http://www.mssi.gob.es/en/biblioPublic/publicaciones/docs/vol32_1_ActuaTratDiabetesMellitus.pdf.
14. Fernández Lando L, Casellini C. Ensayos clínicos de exenatida y su rol en el tratamiento de la diabetes tipo 2. *MEDICINA (Buenos Aires)* [revista en internet]. 2009 [citado 12 de febrero 2015]; 69(4): 447-457. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0025-76802009000500006&script=sci_arttext.
15. Notas terapéuticas. Exenatide (agente mimético de incretinas) en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Alerta de efectos adversos. *INFORMED* [revista en internet]. 2008 [citado 12 de febrero 2015]; 10(6): 45-46. Disponible en: [Academic Search Premier](http://www.academicsearchpremier.com).
16. Zúñiga Guajardo S, Aldrete Velasco J, Alexanderson Rosas E, Arechavaleta Granel M, García García E, García Hernández P, et al. Liraglutida en el contexto actual del tratamiento de la diabetes tipo 2. *Med Int Mex* [revista en internet]. 2011 [citado 12 de febrero 2015]; 27(2): 141-159. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2011/mim112g.pdf>.
17. Leiva A, Varas P, Amigo L, Contreras-Duarte S, Maíz A, Rigotti A. Sitagliptina, un inhibidor de la enzima DPP-IV, aumenta el colesterol plasmático total, altera el perfil de colesterol lipoproteico y disminuye el transporte reverso de colesterol en ratones. *Revista Chilena de Cardiología*. [revista en internet]. 2010 [citado 12 de febrero 2015]; 29(3): 342-350. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-85602010000300009.
18. Empudia Blasco FJ. Terapias basadas en el efecto incretina para el tratamiento de la diabetes tipo 2: revisión sistemática. *Avances en Diabetología* [revista en internet]. 2008 [citado 12 de febrero 2015]; 24(3): 193-203. Disponible en: <http://www.sediabetes.org/gestor/upload/revistaAvances/24-3.pdf#page=8>.
19. Fuente G. Incretinas: nuevos horizontes en el panorama farmacológico de la diabetes mellitus. *Revista Sociedad Argentina de diabetes* [revista en internet]. 2011 [citado 12 de febrero 2015]; 45(1). Disponible en: http://www.revistasad.org.ar/acceso/sad_vol11/Incretinas.pdf.

20. Robson J. Incretins and pancreatitis-what happens next? A personal viewpoint. *Revista Diabetic Medicine* [revista en internet]. 2013 [citado 12 de febrero 2015]; 30(10): 1156-1159. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dme.12300/full>.
21. López F, Herrera M. El papel actual del tratamiento quirúrgico. ¿Puede la cirugía curar enfermedades metabólicas? *Bol. Med. Hisp. Infant. Mex.* [revista en internet]. 2008 [citado 12 de febrero 2015]; 65(6): 568-578. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462008000600013.
22. Martínez Rodríguez R, Gil A. Modulación de la expresión de genes de incretinas mediada por nutrientes; revisión sistemática. *Nutrición Hospitalaria* [revista en internet]. 2012 [citado 12 de febrero 2015]; 27(1): 46-53. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S021216112012000100006&script=sci_arttext&tlng=en%5D.
23. Ramirez Garcia S, Cabrera Pivaral C, Huacuja Ruiz L, Flores Alvarado L, Pérez García G, Villa Ruano N, et al. Implicaciones en la atención primaria en salud de la genética y genómica en la diabetes mellitus tipo 2. (Spanish). *Revista Medica Del IMSS* [revista en internet]. 2013, May [citado 12 de febrero 2015]; 51(3): e6-e26. Disponible en: [MedicLatina](http://www.medicina.com/revista/medicinas/513/e6-e26).
24. Tajima K, Shirakawa J, Togashi Y, Inoue H, Sato K, Terauchi Y, et al. AMPK Is Involved in the Regulation of Incretin Receptors Expression in Pancreatic Islets under a Low Glucose Concentration. *Plos ONE* [revista en internet]. 2013, May [citado 12 de febrero 2015]; 8(5): 1-12. Disponible en: [Academic Search Premier](http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0064444).

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras, ni se realice modificación de sus contenidos.