

EL EFECTO FISIOLÓGICO DE LAS HORMONAS INCRETINAS

Rosario Arechavaleta Granell, MD, MSci*

RESUMEN

Las hormonas incretinas fueron identificadas originalmente en la década del treinta, pero su función potencial en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 no se valoró por completo hasta que se reconocieron sus propiedades insulino-trópicas en la década del sesenta. Las hormonas incretinas se producen en el tracto gastrointestinal y se liberan cuando los nutrientes ingresan al intestino. Tras su liberación, las incretinas estimulan la secreción de insulina. El concepto de esta acción de la incretina se basó en estudios que observaron que la respuesta de la insulina a la glucosa oral era superior a la respuesta correspondiente a cantidades equivalentes de glucosa intravenosa. La hormona incretina predominante es el péptido-1 similar al glucagon (GLP-1). Además de estimular la secreción de insulina, el GLP-1 suprime la liberación de glucagon, enlentece el vaciamiento gástrico, mejora la sensibilidad a la insulina, y reduce el consumo de alimentos. En sistemas de modelos celulares y de roedores, se ha demostrado que el GLP-1 promueve la regeneración y la masa de las células β , además de estimular la reducción de la apoptosis. Centrarse en la estimulación y la acción del receptor GLP-1 es esencial en las estrategias terapéuticas de investigación para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, e implica la infusión crónica de GLP-1, inhibidores orales de la dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV), y miméticos de la incretina, incluido el recientemente aprobado exendin-4, similar al GLP-1 natural.

(*Adv Stud Med.* 2006;6(7A):S581-S585)

*Endocrinóloga, Hospital Especialidades Centro Médico de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México.

Enviar la correspondencia a: Rosario Arechavaleta Granell, MD, MSci, Endocrinóloga, Hospital Especialidades Centro Médico de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Belisario Domínguez 1000 2o. piso, Guadalajara, Jalisco, Mexico CP 44343. Correo electrónico: r_arechavaleta@yahoo.com.mx.

El concepto de las incretinas surgió como hipótesis a partir de estudios que informaron una mayor respuesta a la glucosa oral en comparación con la concentración equivalente de glucosa intravenosa.^{1,2} Se planteó que las sustancias derivadas de los intestinos, que se liberan tras la ingestión oral de nutrientes, eran poderosas secretagogas de insulina que aumentaban la liberación de insulina.³ En 1986, Nauck y colaboradores estudiaron este efecto de las incretinas (respuesta de la insulina a la glucosa oral en comparación con la intravenosa) mediante la administración de 25 g, 50 g, y 100 g de glucosa oral o intravenosa a los sujetos del estudio y la medición de los niveles del péptido de conexión (péptido C), utilizados como marcador de la producción de insulina endógena.⁴ Observaron que el grado de secreción de insulina dependía de la cantidad de glucosa ingerida y que las incretinas eran responsables de aproximadamente el 75% de la respuesta de la insulina después del consumo de 50 g de glucosa.

Las 2 hormonas incretinas más importantes son el polipéptido inhibidor gástrico (GIP, por su sigla en inglés), también conocido como polipéptido insulino-trópico glucosa dependiente, y el péptido-1 similar al glucagon (GLP-1). El conocimiento de sus acciones y su secreción ha dado lugar al desarrollo de tratamientos para la diabetes tipo 2 basados en la incretina.

MECANISMO DE ACCIÓN

Las incretinas GIP y GLP-1 pertenecen a una superfamilia de péptidos glucagon y, como tales, existe alguna homología en la secuencia de aminoácidos entre estos péptidos y el glucagon, además de entre el GIP y el GLP-1 (Figura 1).^{5,6} El GIP es un péptido de 42 aminoácidos que se divide de su precursor, ProGIP, mientras que el GLP-1 se divide del precursor proglucagon e incluye péptidos de 30 y 31 aminoácidos. La secreción del GIP y el GLP-1 se realiza en el tracto gastrointestinal. Las células K, ubicadas principalmente en el duodeno y yeyuno

proximal, son las encargadas de segregar GIP. Las células L, que se encuentran en su mayoría en el íleon y el colon, son las que segrean GLP-1. Aunque la liberación de ambas incretinas se produce después del consumo oral de nutrientes, los alimentos ricos en carbohidratos y grasas, en particular, parecen ser los principales estimuladores de la secreción de GIP.³ Estos péptidos se unen a sus receptores GIP y GLP-1 específicos y son rápidamente metabolizados por la enzima dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV), de gran ubicuidad.⁷

Ambas incretinas estimulan la secreción de insulina y, en modelos de cultivos celulares, se ha demostrado que estimulan la proliferación de células β .⁴ Aunque sus efectos sobre la sensibilidad a la insulina no están bien definidos, un estudio de 6 semanas en pacientes con diabetes tipo 2 indicó que el tratamiento con GLP-1 estaba asociado con un aumento significativo de la sensibilidad a la insulina.⁸ En los pacientes con diabetes tipo 2, el encontrar la secreción de GIP se conserva pero existe una deficiencia en la secreción de GLP-1 es fundamental para la base teórica del tratamiento de reemplazo del GLP-1. Aún más, los pacientes con diabetes tipo 2 presentan una respuesta insulínica deficiente a la administración exógena de GIP pero una respuesta adecuada al GLP-1 exógeno. El descubrimiento de que las personas con diabetes tipo 2 tienen niveles bajos de GLP-1 pero que conservan la respuesta de secreción de insulina subraya el potencial terapéutico de los tratamientos con GLP-1.

Los otros efectos de las hormonas incretinas son diferentes, con algunos estudios que muestran que el GIP acelera o no tiene efecto en el vaciamiento gástrico, y el GLP-1, en contraste, enlentece el vaciamiento gástrico, suprime la secreción de glucagon y reduce el consumo de alimentos. En estudios en seres humanos, no se ha informado que el GIP afecte la secreción de glucagon ni el consumo de alimentos.

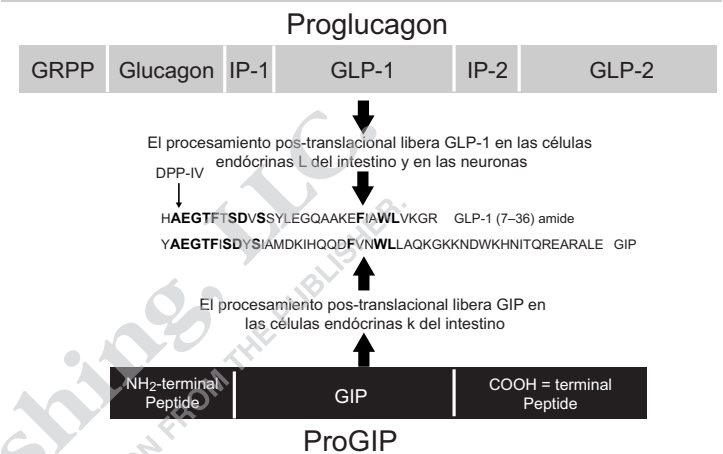
Antes de seguir examinando los efectos del GLP-1, es conveniente hacer un resumen de sus propiedades generales. El GLP-1 se divide del proglucagon intestinal y se segrega desde las células L del íleon y el colon después del consumo de nutrientes. La DPP-IV convierte rápidamente al GLP-1 activo en una forma inactiva. En virtud de sus efectos en la estimulación de la secreción de insulina, la supresión de la secreción de glucagon, el enlentecimiento del vaciamiento gástrico, la posible mejoría de la sensibilidad a la insulina, y la reducción del consumo de alimentos, el GLP-1 finalmente genera una reducción de los niveles circulantes de glucosa (Figura 2).

EFFECTOS DEL GLP-1 EN LA REGULACIÓN CENTRAL DE LA ALIMENTACIÓN

El efecto del GLP-1 en el control del sistema

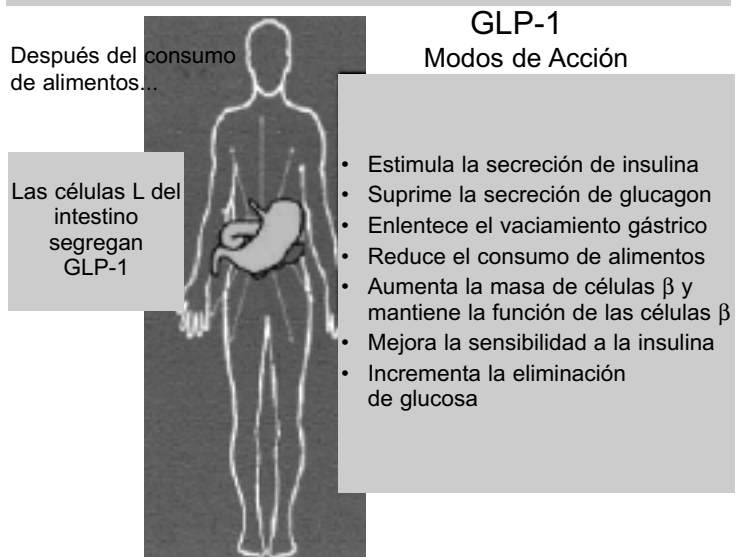
nervioso central de la saciedad fue examinado en 1996 por Turton y colaboradores.⁹ En este estudio, se administraron inyecciones intracerebrales-ventriculares de GLP-1 o un control de solución salina a ratas en ayunas, con una medición del consumo de alimentos a intervalos de 2 horas y un mínimo de 72 horas entre

Figura 1. GLP-1 y GIP: Homología de la Secuencia



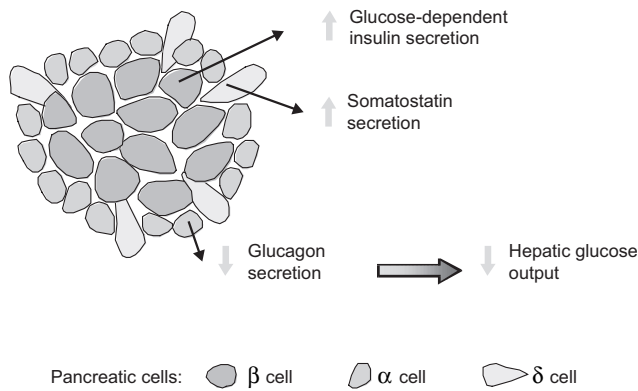
GLP-1 = péptido-1 similar al glucagon; GIP = polipéptido inhibitorio gástrico; GLP-2 = péptido-2 similar al glucagon; GRPP = péptido pancreático relacionado con la glicentina; IP-1 = péptido-1 intermedio; IP-2 = péptido-2. Las áreas en negrita indican la homología de la secuencia. Se volvió a imprimir con el permiso de Drucker. *Diabetes Care*. 2003;26:2929-2940.⁶

Figura 2. Acciones Biológicas del GLP-1



Se volvió a imprimir con el permiso de Drucker. *Diabetes Care*. 2003;26:2929-2940.⁶

Figura 3. GLP-1: Efectos Pancreáticos



GLP-1 = péptido-I similar al glucagon.
 Datos de Drucker y colaboradores¹¹; Orskov y colaboradores¹²

inyecciones. A medida que aumentaba la concentración del GLP-1 inyectado, disminuía progresivamente el consumo de alimentos. Además, se demostró un bloqueo de los efectos del GLP-1 sobre el consumo de alimentos con el antagonista del receptor GLP-1, exendin. Estas observaciones indican que el GLP-1 tiene efectos centrales significativos en la reducción del consumo de alimentos. Como apoyo adicional de su actividad en el sistema nervioso central, los investigadores localizaron el GLP-1 y sus receptores en las amígdalas y el hipotálamo. Un metanálisis de estudios en seres humanos también ha demostrado que el GLP-1 está asociado con una disminución del consumo de alimentos, dependiente de la dosis.¹⁰

EFFECTOS DEL GLP-1 EN EL PÁNCREAS

Los efectos del GLP-1 en las células de los islotes pancreáticos incluyen un aumento de la secreción de insulina de las células β, dependiente de la glucosa; un aumento de la secreción de somatostatina de las células δ; y una disminución de la secreción de glucagón de las células α. Estas acciones contribuyen a la disminución de la producción de glucosa hepática (Figura 3).^{11,12} Una implicación clínica importante de la dependencia de las concentraciones de glucosa en sangre a niveles iguales o superiores a los niveles normales de glucosa plasmática en ayunas es que el GLP-1 no produce hipoglucemia. Sin embargo, también se debe observar que la señalización del receptor GLP-1 no es esencial para la respuesta de la glucosa en las células β.¹³

EFFECTOS DEL GLP-1 EN LAS CÉLULAS β

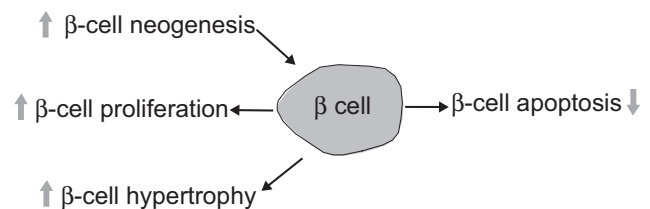
En estudios en animales, se ha demostrado que el

tratamiento con GLP-1 aumenta la masa de células β y mantiene su función. Los efectos del GLP-1 en las células β generalmente pueden ser agudos, subagudos, y crónicos.¹⁴ Entre los efectos agudos, el GLP-1 incrementa la secreción de insulina dependiente de glucosa, y los efectos subagudos incluyen la estimulación de la transcripción de proinsulina y la biosíntesis de insulina. Los efectos crónicos son la estimulación de la proliferación y neogénesis de las células β a partir de células ductales precursoras, además del aumento de la expresión de los transportadores GLUT-2 y la glucoquinasa, que regula la captación y el metabolismo de la glucosa pancreática.

En 2002, Zander y colaboradores estudiaron los efectos del GLP-1 en la primera y segunda fase de la respuesta de la insulina en pacientes con diabetes tipo 2.⁸ Los sujetos recibieron una infusión subcutánea continua de GLP-1 o solución salina durante 6 semanas y se realizó una serie de pruebas en las semanas 0 (antes de la infusión), 1, y 6. Para medir la función de las células β, se utilizó un clamp hiperglucémico de 30 mM de glucosa durante 90 minutos, con L-arginina para la estimulación de la secreción de insulina por 45 minutos. Los resultados de este estudio demostraron que las respuestas de la insulina en la primera fase (0 a 10 minutos) y la segunda fase (10 a 45 minutos) mejoraron con la infusión continua de GLP-1. La respuesta pico de la insulina, según la medición de los niveles de péptido C, aumentó una media de 3,3 veces a partir de los valores iniciales ($P < .0001$) después de 6 semanas de infusión continua de GLP-1. Se observaron mejorías significativas en la función de las células β, la sensibilidad a la insulina, y otros parámetros medidos en respuesta a la infusión continua de GLP-1.

Diversos modelos han mostrado que el tratamiento con GLP-1 estimula la regeneración y la masa de las células β (Figura 4). Los estudios han demostrado que el

Figura 4. El GLP-1 Estimula la Regeneración y la Masa de Células β



GLP-1 = péptido-I similar al glucagon.
 Datos de Farilla y colaboradores¹⁵; Farilla y colaboradores¹⁶

tratamiento con GLP-1 está asociado con un aumento de la neogénesis, proliferación, e hipertrofia de las células β , además de la reducción de la apoptosis de las células β . Con el modelo de ratas obesas de Zucker, Farilla y colaboradores encontraron que, después del tratamiento con GLP-1, la proliferación de células β aumentó significativamente, mientras que se redujo la apoptosis.¹⁵ Estos efectos combinados contribuyeron a un aumento en la masa de células β . Los efectos del GLP-1 en la apoptosis de las células β también se han demostrado en células aisladas de islotes humanos.¹⁶ Células cultivadas en ausencia y presencia de GLP-1 durante un máximo de 5 días mostraron que el tratamiento con GLP-1 redujo significativamente el porcentaje de células apoptóticas ($P < 0,01$ en comparación con el control).

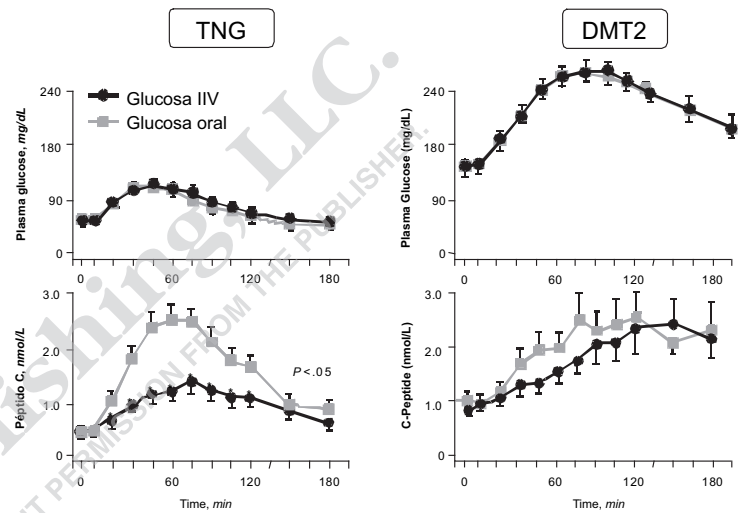
Desde hace mucho tiempo se sabe que en la diabetes tipo 2, la célula beta sufre un deterioro progresivo en su función. Ya en 1970, Muller y colaboradores informaron deficiencias en la secreción de las células beta y alfa.¹⁷ En ese estudio, los sujetos con diabetes tipo 2 presentaron una muy marcada reducción de la secreción de insulina, inicial y sostenida, después de consumir un alimento con 200 g de carbohidratos, en comparación con un ascenso rápido y definido de la insulina en sujetos no diabéticos. Es más, una carga de glucosa oral dió lugar a niveles sostenidos de secreción de glucagon de las células α pancreáticas en sujetos con diabetes tipo 2 en comparación con la supresión de estos valores en sujetos no diabéticos. Estos resultados demuestran los defectos duales en las células de los islotes pancreáticos de los sujetos con diabetes tipo 2.

DEFICIENCIA DEL GLP-1 EN LA DIABETES TIPO 2

La deficiencia en el efecto de la incretina asociada con la diabetes tipo 2 fue demostrada por Nauck y colaboradores en 1986.¹⁸ En este estudio, la administración de glucosa oral e intravenosa produjo cambios idénticos en la glucosa plasmática durante un periodo de 3 horas en sujetos con tolerancia normal a la glucosa. De modo similar, la administración de glucosa oral e intravenosa produjo cambios idénticos en la glucosa plasmática en sujetos con diabetes tipo 2. También se midieron los niveles de péptido C, un índice de secreción de insulina endógena, durante ambos modos de administración de la glucosa. La figura 5 muestra los resultados de este estudio, en el que los sujetos no diabéticos sufrieron una reducción de los niveles de péptido C en respuesta a la glucosa intravenosa en comparación con la oral, a pesar de tener niveles similares de glucosa plasmática. Sin embargo, en el grupo de diabetes tipo 2 con niveles equivalentes de hiperglucemia, los niveles de péptido C fueron similares independientemente de la vía de administración de la glucosa. Por lo tanto, los sujetos con diabetes tipo 2

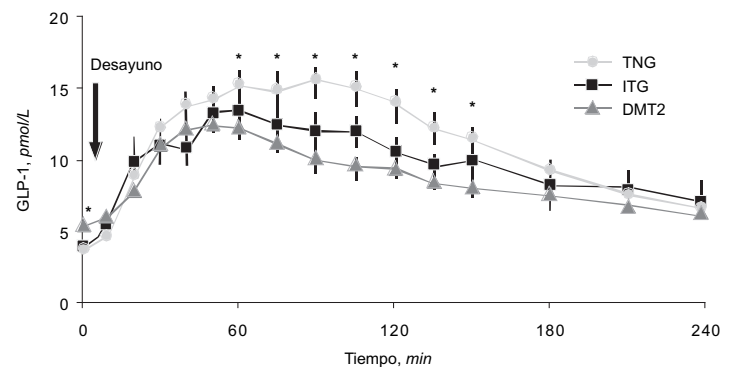
no muestran el efecto de la incretina, derivado de la administración oral de glucosa. El problema con la incretina en la diabetes tipo 2 parece tener 2 causas: una reducción de la secreción de GLP-1 y un efecto insulínico profundamente deteriorado del GIP.¹⁹

Figura 5. Existe una Deficiencia en el Efecto de la Incretina en la Diabetes Tipo 2 en Comparación con la TNG



TNG = tolerancia normal a la glucosa. Se volvió a imprimir con el permiso de Nauck et al. *Diabetologia*. 1986;29:46-52.¹⁸

Figura 6. Existe una Deficiencia en la Liberación del GLP-1 en los Pacientes con Diabetes Tipo 2



GLP-1 = péptido-I similar al glucagon. Adaptado con permiso de Toft-Nielson y colaboradores. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:3717-3723.²⁰

En la diabetes tipo 2 además del efecto deficiente de las incretinas, también se ha encontrado una deficiencia en la secreción de GLP-1. Toft-Nielsen y colaboradores estudiaron la secreción de incretinas durante un periodo de 4 horas después del desayuno en sujetos con diabetes tipo 2 en comparación con sujetos con tolerancia normal a la glucosa.²⁰ Demostraron una reducción significativa en la respuesta del GLP-1 en pacientes con diabetes tipo 2 (Figura 6). En un estudio con un grupo pequeño de gemelos con diferencias en cuanto a la presencia de diabetes tipo 2, la respuesta del GLP-1 fue menor en el gemelo diabético.²¹ Además, en los parientes de primer grado no diabéticos de pacientes con diabetes, los perfiles de GLP-1 a las 24 horas fueron normales.²² Estas observaciones sugieren que la deficiencia en la secreción de GLP-1 probablemente sea más una consecuencia que una causa de diabetes.

MÉTODOS PARA INCREMENTAR LA ESTIMULACIÓN Y LA ACCIÓN DEL RECEPTOR GLP-1

Una mayor comprensión de la función de las incretinas en la diabetes tipo 2 ha dado lugar al desarrollo de enfoques terapéuticos que se centran en mejorar la estimulación y la acción del receptor GLP-1. La utilidad de la administración del GLP-1 se ve limitada por las dificultades de las infusiones crónicas y la naturaleza transitoria de los efectos tras el cese de la infusión. Los inhibidores orales de la DPP-IV se encuentran actualmente bajo investigación clínica, y varios están en la fase III de desarrollo (por ejemplo, NVP-LAF237, BMS-477118, y MK-0431). Los miméticos de la incretina son los más desarrollados: el exendin-4 (exenatida), similar al GLP-1 natural, fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos en 2005 para su uso en el tratamiento de la diabetes tipo 2 en combinación con metformina y sulfonilureas. De los otros análogos del GLP-1, el NN2211 (liraglutida) está en investigación en estudios de fase III, mientras que otros miméticos de las incretinas se encuentran en etapas anteriores de desarrollo.

El potencial terapéutico de los enfoques basados en la incretina para el tratamiento de la diabetes 2 es el tema central de los siguientes artículos de esta monografía.

REFERENCIAS

1. Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ Jr, Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab.* 1964;24:1076-1082.
2. McIntyre N, Holdsworth CD, Turner DS. Intestinal factors in the control of insulin secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 1965;25:1317-1324.
3. Dupre J, Beck JC. Stimulation of release of insulin by an extract of intestinal mucosa. *Diabetes.* 1966;15:555-559.
4. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63:492-498.
5. Aroda MA, Henry RR. Incretin hormones in diabetes and metabolism. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewprogram/3075>. Acceso: 1 de marzo, 2006.
6. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:2929-2940.
7. Moller DE. New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Nature.* 2001;414:821-827.
8. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet.* 2002;359:824-830.
9. Turton MD, O'Shea D, Gunn I, et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature.* 1996;379:69-72.
10. Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP, et al. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4382-4389.
11. Drucker DJ, Philippe J, Mojsov S, et al. Glucagon-like peptide I stimulates insulin gene expression and increases cyclic AMP levels in a rat islet cell line. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987;84:3434-3438.
12. Orskov C, Holst JJ, Nielsen OV. Effect of truncated glucagon-like peptide-1 [proglucagon(78-107) amide] on endocrine secretion from pig pancreas, antrum, and nonantral stomach. *Endocrinology.* 1988;123:2009-2013.
13. Flamez D, Van Breusegem A, Scrocchi LA, et al. Mouse pancreatic beta-cells exhibit preserved glucose competence after disruption of the glucagon-like peptide-1 receptor gene. *Diabetes.* 1998;47:646-652.
14. Drucker DJ. Glucagon-like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis. *Mol Endocrinol.* 2003;17:161-171.
15. Farilla L, Hui H, Bertolotto C, et al. Glucagon-like peptide-1 promotes islet cell growth and inhibits apoptosis in Zucker diabetic rats. *Endocrinology.* 2002;143:4397-4408.
16. Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology.* 2003;144:5149-5158.
17. Muller WA, Faloona GR, Aguilar-Parada E, Unger RH. Abnormal alpha-cell function in diabetes. Response to carbohydrate and protein ingestion. *N Engl J Med.* 1970;283:109-115.
18. Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia.* 1986;29:46-52.
19. Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;287:199-206.
20. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3717-3723.
21. Vaag AA, Holst JJ, Volund A, Beck-Nielsen HB. Gut incretin hormones in identical twins discordant for non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM)—evidence for decreased glucagon-like peptide 1 secretion during oral glucose ingestion in NIDDM twins. *Eur J Endocrinol.* 1996;135:425-432.
22. Nyholm B, Walker M, Gravholt CH, et al. Twenty-four-hour insulin secretion rates, circulating concentrations of fuel substrates and gut incretin hormones in healthy offspring of type II (non-insulin-dependent) diabetic parents: evidence of several aberrations. *Diabetologia.* 1999;42:1314-1323.