



Fisiología del GLP-1 y su papel en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2

Francisco Javier Escalada

Departamento de Endocrinología y Nutrición, Clínica Universidad de Navarra, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona, España

RESUMEN

Palabras clave:

Análogos del GLP-1
Célula beta
Diabetes mellitus tipo 2
DPP-4
GIP
GLP-1
Glucagón
Insulina
Obesidad
Vaciamiento gástrico

El péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) es una hormona intestinal sintetizada en las células L intestinales cuya secreción depende de la presencia de nutrientes en la luz del intestino delgado. Una vez que el GLP-1 alcanza la circulación, tiene una vida media de unos pocos minutos, debido a la rápida degradación por parte de la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4).

Su función fisiológica se fundamenta en el control de la concentración sanguínea de glucosa, aunque desempeña múltiples funciones en la homeostasis metabólica después de la absorción de nutrientes. Las actividades biológicas del GLP-1 incluyen la estimulación de la secreción de insulina dependiente de la glucosa y la biosíntesis de insulina, la inhibición de la secreción de glucagón y del vaciado gástrico, y la inhibición de la ingesta de alimentos.

El hallazgo de que el GLP-1 reduce los niveles plasmáticos de glucosa en pacientes con diabetes mellitus, junto con otros datos que sugieren que el GLP-1 puede restaurar la sensibilidad de las células beta a secretagogos exógenos, sugiere que aumentar la señalización del GLP-1 es una estrategia útil para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

© 2014 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

The physiology of glucagon-like peptide-1 and its role in the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus

ABSTRACT

Keywords:

Beta cell
DPP-4
Gastric emptying
GIP
GLP-1
GLP-1 analogs
Glucagon
Insulin
Obesity
Type 2 diabetes mellitus

The hormone glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is synthesized and secreted by L cells in the small intestine in response to food ingestion. After reaching the general circulation it has a half-life of 2-3 minutes due to degradation by the enzyme dipeptidyl peptidase-4.

Its physiological role is directed to control plasma glucose concentration, though GLP-1 also plays other different metabolic functions following nutrient absorption. Biological activities of GLP-1 include stimulation of insulin biosynthesis and glucose-dependent insulin secretion by pancreatic beta cell, inhibition of glucagon secretion, delay of gastric emptying and inhibition of food intake.

GLP-1 is able to reduce plasma glucose levels in patients with type 2 diabetes and also can restore beta cell sensitivity to exogenous secretagogues, suggesting that the increasing GLP-1 concentration may be an useful therapeutic strategy for the treatment of patients with type 2 diabetes.

© 2014 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Fisiología del sistema incretínico

Hace ya tiempo se observó que, en sujetos normales, la administración de glucosa por vía oral daba lugar a unos niveles plasmáticos de insulina significativamente más altos (2-3 veces) que los obtenidos tras la administración intravenosa de glucosa, y esta potenciación de la secreción de insulina asociada a la vía oral se atribuyó a uno o varios factores humorales o neuronales que se denominaron increti-

nas¹. El término incretina, por tanto, corresponde a aquellos factores liberados por el intestino tras la absorción de glucosa y otros nutrientes que actúan directamente a nivel pancreático estimulando su secreción endocrina, concretamente la de insulina. La mayor parte de este efecto puede explicarse por dos hormonas: GLP-1 (*glucagon-like peptide-1* o péptido similar al glucagón-1) y GIP (*glucose-dependent insulinotropic peptide* o polipéptido inhibidor gástrico).

Los niveles plasmáticos de GIP y GLP-1 comienzan a elevarse 10-15 minutos después de la ingestión de comida, llegando a niveles máximos de 150-300 pmol/l y 25-40 pmol/l, respectivamente (dependiendo del tamaño de la comida y de su composición), y volviendo a los niveles basales después de unos 180 minutos². Tanto el GIP

Correo electrónico: fescalada@unav.es

como el GLP-1, con niveles plasmáticos fisiológicos, aumentan la secreción de insulina inducida por glucosa, con una mayor importancia del GIP en condiciones fisiológicas³. Además, el GLP-1 disminuye la secreción de glucagón y retrasa el vaciamiento gástrico, aumenta la saciedad y reduce la ingesta de alimentos⁴, mientras que el GIP aumenta los niveles de glucagón y no tiene efectos sobre el vaciamiento gástrico⁴. En individuos sanos, este efecto incretina representa hasta el 70% de la secreción de insulina en el test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG)⁴.

Incretinas endógenas, y especialmente GLP-1, en la obesidad, la intolerancia hidrocarbonada y la diabetes mellitus tipo 2

Es interesante conocer cómo es la respuesta incretínica en diferentes condiciones, como son la obesidad, la prediabetes y la propia diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Un estudio reciente ha demostrado que un patrón adquirido "saudable" de la obesidad, determinado por la grasa hepática baja y/o los índices HOMA y Matsuda normales, no se asocia con una respuesta incretina alterada⁵. Además, este estudio hecho en gemelos monocigóticos y dicigóticos establece una heredabilidad estimada de la respuesta del GLP-1 al TTOG del 67%. La respuesta defectuosa del GLP-1 surge de forma concomitante con el aumento en el contenido hepático de grasa y el deterioro de la sensibilidad a la insulina, como una señal temprana de la obesidad patológica.

En pacientes con glucemia basal alterada se ha objetivado una elevación en los niveles de GLP-1 durante el TTOG⁶. Estudios previos han sugerido que la alteración de la secreción de GLP-1 en la DM2 es un fenómeno secundario⁷. Por tanto, existe la posibilidad de que la elevada secreción de GLP-1 en pacientes con glucemia basal alterada sea un mecanismo de compensación por la disminución de la secreción de insulina que puede ocurrir en las primeras etapas de la alteración de la homeostasis de la glucosa, y que esta compensación se pueda perder cuando aumentan los niveles de glucosa (posprandial). De hecho, los estudios iniciales de Toft-Nielsen et al sugirieron alteraciones moderadas en la secreción de GLP-1 en pacientes con intolerancia a la glucosa (ITG)⁸. Sin embargo, estudios posteriores no han encontrado anomalías en las concentraciones de GIP ni de GLP-1 tras TTOG y administración de comida mixta³. Así, aunque los defectos en la secreción de GLP-1 pueden estar presentes en algunos pacientes con ITG, tanto la ITG como la diabetes pueden desarrollarse en ausencia de cualquier alteración en la secreción de incretinas². En general, parece que la alteración del efecto incretínico que se encuentra típicamente en pacientes con DM2, no está presente antes del inicio real de la hiperglucemia, lo que sugiere que las alteraciones en la secreción y la acción de las hormonas incretinas representan un epifenómeno, pero no una causa de la DM2. De hecho, no se han encontrado defectos incretínicos en los familiares de primer grado de pacientes con DM2, en comparación con los sujetos control sanos con sensibilidad a la insulina comparable⁹ o en mujeres con antecedentes de diabetes gestacional¹⁰.

El doctor DeFronzo ha considerado el tracto gastrointestinal como el quinto miembro del octeto ominoso de la fisiopatología de la DM2¹¹. Los pacientes con DM2 se caracterizan por un efecto incretina reducido, es decir, por una alteración de la amplificación de la secreción de insulina durante un TTOG, en comparación con una infusión isoglucémica de glucosa intravenosa¹². El deterioro de la secreción de GLP-1 se ha considerado como uno de los posibles mecanismos subyacentes a este defecto. Sin embargo, en los últimos años, se ha debatido si la secreción de GLP-1 es realmente menor en los pacientes con DM2 en comparación con los controles sanos¹³. De hecho, un reciente estudio ha concluido que los pacientes con DM2, por lo general, no muestran una reducción de la secreción de GLP-1 en respuesta a la glucosa oral o a las pruebas de comida. Por tanto, los datos actuales no apoyan la idea de una menor secreción de GLP-1 en la DM2, que fue uno de los motivos para administrar GLP-1 exógeno

como terapia de sustitución en dichos pacientes. Esta conclusión parece contraria a los hallazgos de los primeros estudios, realizados generalmente en pacientes de más de 50 años, obesos, con cifras de glucohemoglobina (HbA1c) superiores al 8%, glucemias basales mayores de 190 mg/dl y un tiempo medio de evolución de la diabetes de más de 48 meses. No está claro si la reducción en la respuesta del GLP-1, demostrada en estos ensayos, es secundaria a las características metabólicas de la población estudiada o si representa la variación aleatoria. Un reciente metaanálisis apoya la idea más de un deterioro en el efecto del GLP-1, que la secreción de GLP-1¹². De hecho, la hiperglucemia podría conducir a una regulación a la baja de la expresión del receptor de GLP-1 en las células beta pancreáticas y de "resistencia al GLP-1", como se ha observado en estudios en ratas¹⁴. En apoyo de esta hipótesis, algunos estudios han encontrado en pacientes diabéticos una alteración del efecto incretina a pesar de la secreción normal de GLP-1¹⁵.

Con el fin de probar la hipótesis de que las alteraciones en el eje entero-insular son secundarias al estado diabético, Vilsbøll et al examinaron diferentes grupos de pacientes con otros tipos de diabetes, es decir, pacientes con diabetes mellitus secundaria a pancreatitis crónica, pacientes con DM2 delgados, pacientes con diabetes autoinmune latente del adulto, pacientes con diabetes MODY 3, y pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) recién diagnosticados¹⁶. El efecto insulínico de una infusión intravenosa de GIP está gravemente afectado en todos estos grupos, de manera similar a lo que sucede en pacientes con DM2¹⁶. Además, el efecto incretina se encuentra significativamente reducido en pacientes con diabetes secundaria a pancreatitis crónica⁴. Por tanto, estos estudios apoyan la teoría de que las alteraciones en la acción incretínica son secundarias a otros defectos metabólicos en pacientes con cualquier tipo de diabetes⁴.

Papel del polipéptido inhibidor gástrico

El GIP es un péptido de 42 aminoácidos producido predominantemente en las células K duodenales, en el intestino delgado proximal, aunque también se ha localizado en el sistema nervioso central, donde puede desempeñar un papel en el control de la supervivencia celular¹⁷. El principal estímulo para la secreción de GIP es la ingesta de nutrientes; así, los niveles circulantes de GIP son bajos en ayunas y aumentan en cuestión de minutos tras la ingestión de alimentos. Como el GIP contiene una alanina en la posición 2, es un excelente sustrato para la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), que convierte al GIP (1-42) en un bioactivo GIP (3-42) pocos minutos después de su secreción de la célula intestinal K¹⁸.

El GIP, al igual que el GLP-1, estimula la secreción de insulina de manera dependiente de la glucosa a través de la activación de sus receptores específicos acoplados a la proteína G, expresados directamente en las células beta de los islotes pancreáticos. Los mecanismos precisos por los que el GIP y el GLP-1 estimulan la secreción de insulina solo cuando los niveles de glucosa en plasma son elevados, siguen sin estar claros. Ambas incretinas estimulan la formación de monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) y la activación de la proteína-cinasa A (PKA), aunque los inhibidores de la PKA no anulan completamente los efectos de las incretinas sobre la secreción de insulina¹⁸.

También se ha demostrado que el GIP ejerce acciones proliferativas y antiapoptóticas sobre las células beta de los islotes. Las acciones pro-supervivencia del GIP se asocian con una reducción de la activación de caspasa-3 y son dependientes de la vía MAPK p38. Por otra parte, una infusión de 2 semanas de GIP también regula a la baja a la Bax (molécula proapoptótica) y aumenta la expresión de Bcl-2 (molécula antiapoptótica) en las células beta pancreáticas de ratas ZDF¹⁹.

La importancia del GIP para la homeostasis de la glucosa se ha estudiado mediante el uso de antagonistas peptídicos de la acción del GIP o con antisueros dirigidos contra el receptor del GIP en ratas

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3798551>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3798551>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)