



Artículo de revisión

Polipéptido insulíntrópico dependiente de glucosa y péptido semejante al glucagón tipo 1: acciones fisiológicas e implicaciones en la diabetes tipo 2 y la obesidad

Alejandro Romero Zazueta*

* Hospital General de Culiacán "Dr. Bernardo J Gastélum", SS.

Correspondencia
Dr. Alejandro Romero Zazueta
Clínica de Endocrinología
Hospital Ángeles Culiacán
Blvd. Vialidad Central 2193-A
80020 Culiacán, Sin. Méx.
Tel.: 667-7587935
E-mail: aromez@gmail.com

Fecha de recepción: 29-Abril-2007
Fecha de aceptación: 30-October-2007

Resumen

El péptido semejante al glucagón tipo 1 (GLP-1) y el polipéptido insulíntrópico dependiente de glucosa (GIP) son las principales hormonas responsables del efecto incretínico. Por consecuencia, el efecto fisiológico más relevante de ambas hormonas es la regulación de la homeostasis de la glucosa posterior a la ingesta de alimentos a través de la estimulación de la secreción insulina y diversas acciones extrapancreáticas. En modelos experimentales se han observado proliferación de las células betas, efectos cardioprotectores regulación de las grasas en el adipocito y promoción de la formación ósea. Los sujetos con diabetes tipo 2 presentan una leve disminución de la secreción de GLP-1 y un defecto de la actividad insulíntrópica de GIP. GIP participa en la génesis de la obesidad y la resistencia a la insulina inducida por dietas con alto contenido de grasas en ciertos tipos de ratones.

Palabras clave: Efecto incretínico, péptido semejante al glucagón tipo 1 polipéptido insulíntrópico dependiente de glucosa, diabetes, obesidad.

Revista de Endocrinología y Nutrición 2007; 15(3): 156-164

Abstract

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulin releasing polypeptide (GIP) are the main hormones responsible for incretin effect. Therefore, the more relevant physiological effect of both hormones is glucose homeostasis regulation after meal ingestion mediated through stimulation of insulin secretion and diverse extrapancreatic actions. In experimental models they have shown proliferation of β cells, cardioprotective effects, fat metabolism regulation in adipocytes and promotion of bone formation. Subjects with type 2 diabetes display a slight decrease of GLP-1 secretion and insulinotropic activity defect of GIP. GIP participates in the pathogenesis of obesity and insulin resistance induced by diets with high fat content in certain types of mice.

Key words: Incretin effect, Glucagon-like peptide-1, glucose-dependent insulin releasing polypeptide, diabetes, obesity.

Revista de Endocrinología y Nutrición 2007; 15(3): 156-164

INTRODUCCIÓN

Hace poco más de cincuenta años algunos fisiólogos sugirieron la existencia de una sustancia humoral presente en el intestino que se liberaba en respuesta a la administración de glucosa la cual era capaz de estimular la liberación de insulina. Con la disponibilidad del

inmunoensayo para medir insulina en plasma, estudios subsecuentes mostraron que al administrarse una carga de glucosa oral y una intravenosa, ambas producían una misma elevación de glucosa en plasma, sin embargo la respuesta secretora de insulina era mayor con la carga de glucosa oral, fenómeno al que se le denominó efecto incretínico.^{1,2}

El conocimiento de este efecto estableció la estrecha relación entre el tracto gastrointestinal y el páncreas endocrino, incorporándose así el concepto del eje entero-insular³ y dio inicio a la búsqueda de las hormonas gastrointestinales responsables de dicho efecto incretínico. No obstante la identificación de diversos péptidos intestinales y neurotransmisores con actividad incretínica, evidencias obtenidas, predominantemente de modelos experimentales en roedores, concluyeron que el polipéptido insulínótropo dependiente de glucosa (GIP) y el péptido semejante al glucagón tipo 1 (GLP-1) eran los principales responsables de la secreción de insulina posterior a la ingesta de nutrientes.^{4,5}

La presente revisión tiene por objeto proporcionar las bases fisiológicas de estas hormonas incretínicas así como del papel que pueden desempeñar en la fisiopatogenia de la diabetes tipo 2 y la obesidad.

SÍNTESIS DE LAS HORMONAS INCRETÍNICAS

GIP

GIP fue descubierto en 1973 por su capacidad de inhibir la secreción de ácido en bolsas gástricas denervadas por lo cual se le denominó polipéptido inhibidor gástrico (GIP); poco tiempo después, sus propiedades insulínótropas dependientes de glucosa fueron identificadas, conociéndosele a partir de entonces como polipéptido insulínótropo dependiente de glucosa (GIP).⁴

GIP es un péptido de 42 aminoácidos perteneciente a la familia peptídica glucagón-secretina y se origina del Pro-GIP constituido por 153 aminoácidos.⁶

GIP es secretado por células enteroendocrinas específicas, las células K, localizadas principalmente en el duodeno pero presentes a lo largo de toda la mucosa del

Cuadro I. Características y acciones fisiológicas de GLP-1 y GIP.

Características	GLP-1	GIP
Estructura	42 aminoácidos	30 aminoácidos
Síntesis	Células K del duodeno	Células L del íleon y colon
Forma activa	Forma única bioactiva	(7-37) y (7-36) amida
Vida media	1 a 2 minutos	7 a 8 minutos
Inactivación	DPP-IV	DPP-IV
Acciones fisiológicas		
Páncreas		
Estimula la liberación de insulina dependiente de glucosa	+	+
Estimula la transcripción de genes y biosíntesis de insulina	+	+
Inhibe la secreción de glucagón	+	-
Estimula la secreción de somatostatina	+	-
Incrementa la respuesta de la célula β a la glucosa	+	+
Induce la neogénesis y proliferación de la célula β	+	+
Inhibe la apoptosis de la célula β	+	+
Tracto gastrointestinal		
Inhibe el vaciamiento gástrico	+	-
Inhibe la secreción de ácido gástrico	+	+
Sistema nervioso central		
Inhibe ingesta de alimentos	+	-
Promueve la saciedad	+	-
Incrementa la memoria y supervivencia de neuronas	+	-
Corazón		
Reduce la extensión de la muerte de cardiomiocitos postdaño inducido experimentalmente	+	-
Disminuye valores de presión arterial	+	-
Tejido Adiposo		
Acciones lipogénicas semejantes a la insulina	-	+
Depósito de lípidos	-	+
Hueso		
Promueve la incorporación plasmática del calcio	-	+
Incrementa la masa ósea	-	-

intestino delgado.⁷ Su secreción es estimulada por la ingestión de alimentos ricos en carbohidratos y grasas que producen un incremento de 10 a 20 veces en su concentración plasmática.⁸

GLP-1

El proglucagón es un péptido de 160 aminoácidos que es sometido a un proceso post-transcripcional específico de tejidos que produce en el intestino y cerebro varios péptidos biológicamente activos, incluyendo a el glucagón en las células α del páncreas, glicentina, oxintomodulina, GLP-1 y péptido semejante al glucagón tipo 2 (GLP-2).⁹ Enzimas endoproteolíticas que cortan a pares de aminoácidos en el extremo carboxilo de prohormonas, a las cuales se les denomina convertasas de prohormonas(PC), son las responsables de la liberación de estas hormonas.⁸ La enzima convertasa de prohormonas tipo 1/3 (PC1/3) es la responsable de liberar GLP-1 y GLP-2 del proglucagón en las células L localizadas en el íleon y colon,⁹ mientras que la PC tipo 2 lo es de la liberación del glucagón en las células α del páncreas.

La secreción de GLP-1 por las células L ocurre en dos formas bioactivas, GLP-1(7-37) extremo amino truncada y GLP-1(7-36) amida, siendo esta última la principal forma circulante en plasma. Ambos péptidos son equipotentes en la estimulación de insulina, tienen la misma vida media e idéntica actividad en el receptor.

La administración oral de nutrientes en humanos producen en plasma un incremento bifásico de GLP-1, observándose un pico temprano a los 15-20 minutos, seguido por un segundo pico secretor aproximadamente 1-2 horas después.^{10,11} Dada la localización distal de las células L y la secreción temprana de GLP-1, es poco probable que la fase secretora temprana sea consecuencia del contacto directo de los nutrientes con las células L. Se considera que la secreción de GLP-1 es iniciada por factores neurales y endocrinos originados por el ingreso de los nutrientes al tracto gastrointestinal.¹² Estudios recientes sugieren que el nervio vagal, a través de receptores muscarínicos, es un factor que contribuye de manera relevante en su secreción.¹³

CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS Y METABOLISMO

Las concentraciones plasmáticas en ayuno de GIP y GLP-1 son muy bajas, incrementándose rápidamente posterior a la ingesta de nutrientes. Se han observado concentraciones de GIP en plasma hasta de 100 pmol/L y concentraciones de GLP-1 de 10-20 pmol/L.¹⁴

La vida media circulante de ambas hormonas es muy breve: 1 a 2 minutos la de GLP-1 y 7-8 minutos la de

GIP.^{15,16} Esto es debido a que tanto GIP como GLP-1 son rápidamente degradados por la enzima dipeptidil-peptidasa tipo IV (DPP-IV), también conocida como CD26, la cual se encuentra en forma soluble en plasma así como unida a las superficies endoteliales.¹⁷ DPP-IV corta a las hormonas a nivel del aminoácido alanina situado en posición 2 del extremo amino terminal, convirtiéndolas en fragmentos peptídicos inactivos o inclusive con débil actividad antagonista.¹⁷

El 10 a 20% de GLP-1 exógeno y el 50% de GIP persisten en su forma intacta posterior a su contacto con DPP-IV por lo que es evidente que GLP-1 es más sensible a la acción degradadora de dicha enzima.¹⁵⁻¹⁸ El resto es metabolizado por el hígado y los metabolitos son eliminados por vía renal.¹⁹

RECEPTORES DE GIP Y GLP-1

Los receptores de ambas hormonas pertenecen a la familia de receptores acoplados a la proteína G.²⁰

Los receptores de GIP son expresados en células de los islotes del páncreas, principalmente en las células β , intestino, tejido adiposo, hueso, corazón, hipófisis, corteza adrenal y diversas regiones del cerebro.²⁰ Los receptores de GLP-1 se localizan en las células de los islotes pancreáticos, predominantemente en las células β y α , estómago, intestino, pulmones, corazón, riñones, tallo cerebral, hipotálamo e hipófisis. Un sólo tipo de receptor ha sido identificado y es estructuralmente idéntico en todos los tejidos.²¹

ACCIONES PANCREÁTICAS DE GIP Y GLP-1

Efecto en la secreción, síntesis de insulina y células β del páncreas

Ambas hormonas estimulan secreción de insulina a través de la unión con sus respectivos receptores localizados en la superficie de la célula β del páncreas.

La unión de GIP y GLP-1 con sus receptores causa una activación de la adenil ciclasa a través de la proteína G, produciendo un incremento intracelular del AMP cíclico lo cual activa a la proteína quinasa-A (PKA) y al factor tipo II de intercambio del nucleótido de guanina regulado por AMPc. Ambas proteínas generan una plétora de eventos intracelulares que involucran el cierre de los canales de potasio sensibles a ATP (K-ATP), despolarización de la célula β , elevación del calcio intracelular, inhibición de los canales de potasio dependientes de voltaje y exocitosis de los gránulos de insulina.²² El efecto de GLP-1 en la liberación de insulina es estrictamente dependiente de glucosa, cesando su efecto secretor en concentraciones plasmáticas de glucosa cerca a los 80 mg/dL.²²

Cuadro II. Características del eje enteroinsular en pacientes con diabetes e individuos con alto riesgo.

Característica	Pacientes con diabetes tipo 2	Sujetos con alteración de tolerancia a la glucosa	Familiares de primer grado	Mujeres con diabetes gestacional
Efecto incretínico	Reducido o ausente	Casi normal	Normal	
Secreción de GLP-1	5% disminuido	Ligeramente disminuido	Normal	Normal
GIP	Normal	Normal	Normal	Normal
Efecto insulínico:				
GLP-1	Casi normal	Normal	No establecido	No establecido
GIP	Muy reducido o ausente	No establecido	Reducido	Normal

Además de su efecto insulínico, GLP-1 estimula la transcripción de los genes de insulina así como todos los pasos involucrados en la biosíntesis de insulina en células β aisladas.²³

En estudios *in vitro* efectuados en células β , GIP y GLP-1 han demostrado que incrementan la masa celular por medio de la estimulación de la proliferación celular e inhibición de la apoptosis.^{24,25} Ambas hormonas también tienen la capacidad de incrementar la diferenciación de nuevas células β a partir de células progenitoras en el epitelio de los conductos pancreáticos.²⁶ Así mismo, GLP-1 ejerce un efecto citoprotector ya que reduce la apoptosis en las células de los islotes de roedores y en las células de islotes de líneas celulares que han sido expuestas a agentes citotóxicos. De manera similar, GLP-1 reduce el efecto lipotóxico de los ácidos grasos tanto en islotes humanos como en líneas celulares de roedores.²⁷

GLP-1 puede mejorar la capacidad sensora y de respuesta a la glucosa para liberar insulina restaurando la sensibilidad a la glucosa en células β previamente resistentes, posiblemente a través del incremento de la expresión de los transportadores de glucosa y hexocinasas, componentes fundamentales en el mecanismo sensor de glucosa de la célula β .²⁸

Efectos en otras hormonas pancreáticas

GLP-1 es un potente estimulador de la secreción de somatostatina en islotes humanos aislados, efecto que no es dependiente de la concentración de glucosa.²⁴

En lo que respecta a la regulación de los niveles de glucosa, uno de los efectos más importantes de GLP-1 es suprimir la secreción de glucagón, la cual es dependiente de glucosa, por lo que la administración exógena de GLP-1 no deteriora la respuesta de contrarregulación hormonal a la hipoglucemia.²⁹

Los mecanismos por los cuales se produce la supresión de glucagón no están claros hasta el momento. Se considera que pudiera ser ejercida indirectamente a través de la estimulación de la secreción de insulina y de somatostatina, sin embargo, un efecto directo no puede ser descartado dado la presencia de receptores de GLP-1 en las células α pancreáticas.³⁰

GIP no estimula a somatostatina ni tiene efecto inhibitorio sobre el glucagón.

ACCIONES EXTRAPANCRÉATICAS

Efectos en la motilidad gastrointestinal

Estudios efectuados tanto en animales como en humanos han demostrado que GLP-1 retrasa el vaciamiento gástrico y la motilidad intestinal disminuyendo así el tránsito de nutrientes del estómago al intestino delgado, con la consecuente atenuación de la elevación de glucosa plasmática inducida por alimentos.³¹ Estos efectos parecen ser ejercidos por la interacción directa del sistema nervioso central que regula la motilidad visceral o por un mecanismo indirecto a través de vías vago-vagal.³²

Efectos en la conducta alimenticia

GLP-1 reduce la ingesta calórica y promueve la saciedad tanto en sujetos normales, con obesidad y sujetos con diabetes.³³⁻³⁵ Se ha propuesto que estas acciones las realiza de manera indirecta a través de la disminución del vaciamiento gástrico, que a su vez produce distensión gástrica con la consecuente sensación de saciedad. Además, a nivel del hipotálamo y del núcleo solitario, regiones consideradas trascendentes en la regulación del apetito y la saciedad, se localizan receptores para GLP-1 por lo que una interacción directa de GIP con estos centros pudiera ser otro mecanismo participante.³⁶

Efectos en el sistema cardiovascular

Estudios en ratones con knockout del receptor de GLP-1 (GLP-1r -/-) han demostrado la relevancia de la estimulación de este receptor para el mantenimiento normal de la estructura y función del corazón. Este tipo de ratones se caracterizan por presentar un mayor grosor de las paredes septal y posterolateral del miocardio, así como por presentar una respuesta cardio-hemodinámica anormal al estrés extremo.³⁷ GLP-1 puede también ejercer efectos cardioprotectores bajo ciertas condiciones. La infusión continua de GLP-1 previene el desarrollo de hipertensión arterial, mejora el funcionamiento endotelial y reduce el daño renal y cardíaco en las ratas Dahl sensibles a la sal.³⁸ El efecto antihipertensivo en esta especie de rata tan particular es atribuido a un incremento en la excreción de sal y agua dependiente de GLP-1, acciones que recientemente han sido demostradas en humanos.³⁹

Efectos en sistema nervioso

GLP-1 ejerce acciones proliferativas, neogénicas y anti-apoptóticas en las neuronas.⁴⁰ Además, en ratas se ha observado que la administración de agonistas de GLP-1R se asocia a un incremento del aprendizaje.⁴¹

Efectos en el metabolismo de la grasa

Evidencias experimentales indican que GIP regula el metabolismo de las grasas en los adipocitos, incluyendo un incremento de la incorporación de los ácidos grasos a triglicéridos inducida por insulina, estimulación de la actividad de la lipasa de lipoproteínas y de la síntesis de ácidos grasos.⁴²

En los adipocitos, GIP de manera significativa incrementa la reesterificación, estimula la lipólisis y atenúa la respuesta lipolítica al isoproterenol. Estas propiedades fueron similares a las mostradas por insulina *in vitro*, sugiriendo que en el adipocito GIP posee efectos lipogénicos semejantes a la insulina.⁴³

Efectos en el hueso

Utilizando ratones con knockout del receptor GIP (GIPr -/-) se observaron parámetros de formación ósea significativamente más bajos y un mayor número de osteoclastos comparativamente con ratones sin knockout (GIPr +/+). El análisis *in vitro* mostró que en presencia de GIP el porcentaje de osteoblastos sometidos a apoptosis disminuía significativamente. Debido a que los ratones GIPr -/- mostraron un incremento en la concentración de calcio plasmático posterior a la ingesta de alimentos, se considera que esta hormona pudiera promover el depósito óseo del

calcio proveniente de la dieta.⁴⁴ De manera opuesta, ratones transgénicos que presentan una sobreexpresión de los receptores de GIP muestran un incremento importante de los marcadores de formación ósea y disminución de los de resorción, así como un incremento considerable en la masa ósea.⁴⁵

HORMONAS INCRETÍNICAS Y DIABETES

La marcada reducción del efecto incretínico en pacientes con diabetes tipo 2 dio lugar a especulaciones de que defectos en la secreción y/o en la acción de GIP y GLP-1 pudieran tener un papel relevante en la patogénesis de la diabetes tipo 2.

En sujetos con diabetes tipo 2 las investigaciones iniciales arrojaron resultados contradictorios respecto a la respuesta secretora de GLP-1 posterior al estímulo con una carga de glucosa oral.^{46,47}

Más recientemente, estudios realizados con mayor número de sujetos y utilizando ensayos de medición capaces de distinguir las formas intactas y las degradadas de GLP-1, encontraron una reducción de la respuesta de GLP-1, principalmente dos horas posterior a la ingesta de nutrientes en sujetos con diabetes respecto a sujetos sin diabetes.⁴⁸ No obstante, la diferencia postprandial entre ambos grupos fue tan sólo de 5 pmol/L por lo cual se considera poco probable sea responsable del deterioro tan severo de la secreción postprandial de insulina típicamente observado en individuos con diabetes tipo 2.⁴⁹ El resto de las acciones más importantes de GLP-1 se encuentran preservadas en sujetos con diabetes tipo 2: la supresión de la secreción de glucagón,⁵⁰ el retardo en el vaciamiento gástrico y el efecto sobre el apetito y la saciedad son similares en pacientes con y sin diabetes.⁵¹⁻⁵³

A diferencia de investigaciones realizadas en los años setentas y ochentas, estudios recientes no han encontrado diferencias significativas en la secreción de GIP entre controles sanos y pacientes con diabetes tipo 2.⁴⁸

Lo opuesto se ha observado en aquellos que han evaluado el efecto insulínico de GIP, en que la mayor parte de ellos han demostrado un severo deterioro secretor, principalmente en su fase tardía.^{54,55} La posibilidad de que esta alteración en pacientes con diabetes tipo 2 representara un defecto temprano específico que contribuyera al desarrollo de hiperglucemia o que formara parte de un deterioro del funcionamiento de la célula β ha sido resuelta a favor de esta última en base a las siguientes observaciones:

- 1) En modelos animales de diabetes tipo 2 se ha encontrado una reducción de la expresión de los receptores de GIP en las células β del páncreas⁵⁶ y estudios subsecuentes han demostrado un efecto de re-

gulación decreciente de los receptores de GIP en respuesta a la exposición a valores altos de glucosa;⁵⁷

- 2) Familiares en primer grado de pacientes con diabetes tipo 2, posterior a la administración de un bolo intravenoso de GIP exógeno presentan un efecto incretínico⁵⁸ y una respuesta secretora de insulina normales;⁵⁹
- 3) En mujeres con historia de diabetes gestacional no se encontraron diferencias en la secreción de insulina posterior a la ingestión de glucosa oral;⁶⁰
- 4) El efecto insulínico de GIP fue relativamente bien preservado en pacientes con diabetes tipo 2 al administrarse el péptido en forma de bolo intravenoso,⁵⁵ sin embargo, al administrarse en forma intravenosa continua, durante un clamp hiperglucémico, se observó una reducción en la eficacia insulínica respecto a sujetos sanos;⁵⁵
- 5) El defecto en la fase tardía de secreción de insulina, posterior a la administración de GIP intravenoso, estuvo presente tanto en sujetos con diabetes tipo 2 como en sujetos con diabetes secundaria a pancreatitis, diabetes tipo 1 y diabetes tipo MODY.⁶¹

De lo anterior se puede concluir que:

- 1) No obstante que la mayoría de los sujetos con diabetes tipo 2 presentan una secreción de GLP-1 levemente disminuida, ésta parece ser insuficiente para explicar la marcada deficiencia de la secreción de insulina en sujetos con diabetes tipo 2.
- 2) El severo defecto de la actividad insulínica de GIP, mas que preceder, acompaña al desarrollo de la diabetes junto con otras deficiencias en el funcionamiento de la célula β .

HORMONAS INCRETÍNICAS Y OBESIDAD

Utilizando un modelo experimental de ratones genéticamente deficientes de receptores para GIP (GIPr -/-) Miyawaki demostró que GIP es una hormona promotora de obesidad. El experimento consistió en alimentar a ratones con receptores de GIP intactos (GIPr) y ratones GIPr -/- con una dieta regular (DR) o con una dieta con alto contenido de grasas (DACG). En ambos tipos de ratones al ser alimentados con DR el peso permaneció de manera similar a lo largo del estudio. Cuando fueron alimentados con DACG los ratones GIPr presentaron un incremento de 35% del peso corporal, esteatosis hepática e importante acumulo de grasa subcutánea y visceral, mientras que en los ratones GIPr -/- no se observaron ninguna de estas alteraciones.⁶²

Así mismo, al practicarse una prueba de tolerancia a la insulina, los ratones GIPr alimentados con DACG presen-

taron un nadir de glucosa sanguínea más alto y una desaparición más rápida del efecto de la insulina indicando la existencia de resistencia a la insulina. En contraste, los ratones GIPr -/- alimentados con DACG permanecieron tan sensibles a la insulina como los controles.⁶²

Estos resultados muestran claramente que la interrupción de la vía de señalamiento de GIP previene tanto la obesidad inducida por una dieta alta en grasas como el desarrollo de resistencia a la insulina.

Recientemente el mismo grupo de investigadores ampliaron la relevancia de los receptores de las hormonas incretínicas en el control de la homeostasis de la glucosa, el peso corporal y el gasto energético a través del análisis de ratones con GLP-1r -/-, GIPr -/- y doble knockout de receptores de incretinas (DIRKO) los cuales fueron alimentados con DACG.⁶³ Los resultados más relevantes de este estudio fueron los siguientes: 1) Los ratones DIRKO alimentados con DACG mostraron un modesto deterioro en la tolerancia a la glucosa no obstante la incapacidad de incrementar tanto la síntesis de insulina, el contenido de ésta en el páncreas y sus niveles en plasma, lográndose no obstante la exposición a hiperglucemia crónica, demostrando así que los receptores de las hormonas incretínicas son esenciales para la adaptación de la célula beta al estrés metabólico inducido por la alimentación crónica con DACG; 2) Los ratones GLP-1r -/- y los ratones DIRKO alimentados ya sea con DR o con DACG mostraron un incremento en la ingesta alimenticia y en el gasto energético; el predominio de este último efecto impidió el incremento de peso; 3) De manera relevante se logró establecer la asociación del mayor gasto energético con una mayor actividad locomotora; 4) La concentración de leptina en plasma fue 3 veces más baja en ratones DIRKO alimentados con DACG que en ratones sin delección de los receptores de ambas hormonas incretínicas; 5) Sorpresivamente, mientras que no se encontraron cambios significantes en los valores de adiponectina circulante en ratones con receptores de hormonas incretínicas intactos, GLP1r -/- y en los ratones DIRKO después de alimentarlos con DACG, en los ratones con GIPr -/- los valores de esta hormona se encontraron marcadamente elevados; 6) Los niveles plasmáticos del inhibidor de plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y de resistina no se incrementaron en los ratones DIRKO alimentados con DACG; 7) en estos mismos ratones se produjo un incremento en los niveles de resistina posterior a la estimulación aguda y crónica con un agonista del receptor de GIP sin observarse este efecto al ser estimulado con un agonista del receptor de GLP-1.

Los resultados de estos dos estudios establecen la conexión de la acción de GIP con la modulación de las adipocitocinas plasmáticas y clarifican los papeles divergentes de la acción de GIP en la célula β , el adipocito y el cerebro. Mientras que la pérdida de la acción de GIP en la

célula β deterioró la respuesta adaptativa de los islotes a el estrés metabólico, el potencial efecto deletéreo originado por la pérdida de la acción incretínica y de la disminución de la secreción de insulina, fueron compensadas por la preservación de la sensibilidad a la insulina probablemente producida a través de una combinación de factores como la reducción de adipocitocinas en plasma, la disminución de la masa de tejido adiposo y el incremento del gasto energético.

CONCLUSIONES

GIP y GLP-1 son hormonas peptídicas responsables de la mayor parte del efecto incretínico. Tanto GIP como GLP-1 tienen la capacidad de estimular la secreción de insulina y la biosíntesis de la misma; sin embargo sólo GLP-1 de manera sustancial suprime la secreción de glucagón, acelera el vaciamiento gástrico, reduce el apetito e incrementa la saciedad. Por otra parte, GIP presenta efectos semejantes a la insulina en el metabolismo de las grasas así como un efecto regulatorio sobre algunas adipocitocinas y acciones sobre la masa adiposa, las cuales favorecen la acción de la insulina.

Hasta el momento, las evidencias disponibles no sustentan una participación relevante de GIP y GLP-1 en la patogénesis de la diabetes tipo 2.

Estudios recientes muestran que GIP está involucrado en la génesis de la obesidad, así como en el incremento de la masa ósea, lo cual abre las posibilidades de nuevas avenidas terapéuticas para la obesidad y la osteoporosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Elrick H, Stimmler L, Hlad Jr CJ, Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1964; 24: 1076-1082.
2. Perley MJ, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* 1967; 46: 1954-1962.
3. Unger RH, Eisentraut AM. Entero-insular axis. *Arch Intern Med* 1969; 123: 261-226.
4. Dupre J, Ross SA, Watson D, Brown JC. Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 37: 826-828.
5. Schmidt WE, Siegel EG, Creutzfeldt W. Glucagon-like peptide-1 but not glucagon-like-peptide-2 stimulates insulin release from isolated rat pancreatic islets. *Diabetologia* 1985; 28: 704-707.
6. Fehmann HC, Goke B. Cell and molecular biology of the incretin hormones glucagon-like peptide 1 and glucose dependent insulin releasing polypeptide. *Endocrin Rev* 1995; 16: 390-410.
7. Mortensen K, Petersen LL, Orskov C. Colocalization of GLP-1 and GIP in human and porcine intestine. *Ann NY Acad Sci* 2000; 921: 469-472.
8. Deacon CF. What do we know about the secretion and degradation of incretin hormones? *Regul Pept* 2005; 128: 117-124.
9. Drucker DJ. Biological actions and therapeutic potential of the glucagon-like peptides. *Gastroenterology* 2002; 122: 531-544.
10. Elliott RM, Morgan LMJA, Tredger S, Deacon J. Glucagon-like peptide-1 (7-36) amide and glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion in response to nutrient ingestion in man: acute post-prandial and 24-h secretion patterns. *J Endocrinol* 1993; 138: 159-166.
11. Rask T, Olsson S, Soderberg O, Johnson J. Impaired incretin response after a mixed meal is associated with insulin resistance in nondiabetic men. *Diabetes Care* 2001; 24: 1640-1645.
12. Roberge JN, Brubaker PL. Regulation of intestinal proglucagon-derived peptide secretion by glucose-dependent insulinotropic peptide in a novel enteroendocrine loop. *Endocrinology* 1993; 133: 233-240.
13. Larsen PH, Hollis JJ. Glucagon-related peptide 1 (GLP-1): hormone and neurotransmitter. *Regul pept* 2005; 128: 97-107.
14. Vilsboll T, Krarup T, Sonne J, Madsbad S, Volund A, Juul AG. Incretin secretion in relation to meal size and body weight in healthy subjects and people with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2706-2713.
15. Deacon CF, Nauck MA, Meier J, Hucking K, Holst JJ. Degradation of endogenous and exogenous gastric inhibitory polypeptide in healthy and in type 2 diabetic subjects as revealed using a new assay for the intact peptide. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3575-3581.
16. Vilsboll T, Krarup T, Deacon CF, Madsbad S, Holst JJ. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2001; 50: 609-613.
17. Mentlein R. Dipeptidyl-peptidase IV (CD26)-role in the inactivation of regulatory peptides. *Regul Pept* 1999; 85: 9-24.
18. Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M, Pridal L, Willms B, Holst JJ. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH2-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes* 1995; 44: 1126-113.
19. Ruiz-Grande C, Alarcon C, Alcantara A, Lopez NJM, Villanueva-Penacarrillo ML. Renal catabolism of truncated glucagon-like peptide 1. *Horm Metab Res* 1993; 25: 612-616.
20. Mayo KE, Miller U, Bataille D, Dalle S, Goke B, Thorens B et al. International Union of Pharmacology. XXXV. The glucagon receptor family. *Pharmacol Rev* 2003; 55: 167-194.
21. Wei Y, Mojsov SS. Tissue-specific expression of the human receptor for glucagon-like peptide-I: brain, heart and pancreatic forms have the same deduced amino acid sequences. *FEBS Lett* 1995; 358: 219-224.
22. 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: E199-E2006.
23. Holst JJ. Therapy of type 2 diabetes mellitus based on the actions of glucagon-like peptide-1. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18: 430-441.

24. Holst JJ. On the physiology of GIP and GLP-1. *Horm Metab Res* 2004; (11-12): 747-754.
25. Yamada Y, Miyawaki K, Tsukiyama K, Harada N, Yamada C, Seino Y. Pancreatic and extrapancreatic effects of gastric inhibitory polypeptide. *Diabetes* 2006; 55Suppl 2: S86-91.
26. Hui H, Wright C, Perfetti R. Glucagon-like peptide 1 induces differentiation of islet duodenal homeobox-1-positive pancreatic ductal cells into insulin-secreting cells. *Diabetes* 2001; 50: 785-796.
27. Buteau J, Hui H, Bertelotto C. Glucagon-like peptide-1 prevents beta cell glucolipotoxicity. *Diabetologia* 2004; 47: 806-815.
28. Hollz GG, Kuhlreiber WM, Habener JF. Pancreatic beta-cells are rendered glucose-competent by the insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1 (7-37). *Nature* 1993; 361: 362-365.
29. Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K et al. Effects of glucagon-like peptide 1 on counter regulatory hormone responses, cognitive functions and insulin secretion during hyperinsulinemic stepped hypoglycaemic clamp experiments in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87: 1239-1246.
30. Samols E, Bonner-Weir S, Weir GC. Intra-islet insulin-glucagon-somatostatin relationships. *Clin Endocrinol Metab* 1986; 15: 33-58.
31. Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE et al. Effect of GLP-1 on gastric motility and gastric and pancreatic secretion in man. *Digestion* 1993; 54: 384-385.
32. Imeriyuz N, Yegen B, Bozkurt A et al. Glucagon-like peptide-1 inhibits gastric emptying via vagal afferent-mediated central mechanisms. *Am J Physiol* 1997; 273: G920-G927.
33. Flint A, Raben A, Astrup A et al. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest* 1998; 101: 515-520.
34. Naslund E, Barkeling B, King N et al. Energy intake and appetite are suppressed by glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 304-311.
35. Gutzwiller JP, Drewe J, Goke B et al. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2. *Am J Physiol* 1999; 276: R1541-R1544.
36. Larsen PJ, Tang-Christensen M, Jessop DS. Central administration of glucagon-like peptide-1 activates hypothalamic neuroendocrine neurons in the rat. *Endocrinology* 1997; 138: 4445-4455.
37. Gros R, You X, Baggio LL et al. Cardiac function in mice lacking the glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology* 2003; 144: 2242-2252.
38. Yu M, Moreno C, Hoagland KM. Antihypertensive effect of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens* 2003; 21: 1125-1135.
39. Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A et al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3055-3061.
40. Perry T, Lahiri DK, Chen D et al. A novel neurotrophic property of glucagon-like peptide 1: a promoter of nerve growth factor-mediated differentiation in PC12 cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 958-966.
41. During MJ, Cao L, Zuzga DS et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is involved in learning and neuroprotection. *Nat Med* 2003; 9: 1173-1179.
42. Yip RGC, Wolfe MM. GIP biology and fat metabolism. *Life Sciences* 2000; 66: 91-103.
43. Getty-Kaushik L, Song DH, Boylan MO, Corkey BE, Wolfe MM. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide modulates adipocyte lipolysis and reesterification. *Obesity* 2006; 14: 1124-1131.
44. Katsushi Tsukiyama, Yuichiro Yamada, Chizumi Yamada et al. Gastric inhibitory polypeptide as an endogenous factor promoting new bone formation after food ingestion. *Mol Endocrinol* 2006; 20: 1644-1651.
45. Xie D, Zhong Q, Ding KH, Cheng H, Williams S, Correa D, Bollag WB, Bollag RJ, Insogna K, Troiano N, Coady C, Hamrick M, Isaacs CM. Glucose-dependent insulinotropic peptide-overexpressing transgenic mice have increased bone mass. *Bone* 2007; 40: 1352-1360.
46. Rürskov C. Proglucagon products in plasma of noninsulin-dependent diabetics and nondiabetic controls in the fasting state and after oral glucose and intravenous arginine. *J Clin Invest* 1991; 87: 415-423.
47. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993; 91: 301-307.
48. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S et al. Determinants of impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3717-3723.
49. Meier JJ. Insulin secretion. In *Endocrinology*. Edited by DeGroot LJ, Jameson JL. Elsevier Saunders; 2005: 961-973.
50. Nauck MA, Kleine N, Ørskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 36: 741-744.
51. Meier JJ, Gallwitz B, Salmen S, Goetze O, Holst JJ, Schmidt WE, Nauck MA. Normalization of glucose concentrations and deceleration of gastric emptying after solid meals during intravenous glucagon-like peptide 1 in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2719-2725.
52. Willms B, Werner J, Holst JJ, Orskov C, Creutzfeldt W, Nauck MA et al. Gastric emptying, glucose responses, and insulin secretion after a liquid test meal: effects of exogenous glucagon-like peptide-1 (GLP-1)-(7-36) amide in type 2 (noninsulin-dependent) diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 327-332.
53. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest* 1998; 101: 515-520.
54. Vilsboll T, Krarup T, Madsbad S, Holst JJ. Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese type II diabetic patients. *Diabetologia* 2002; 45: 1111-1119.
55. Meier JJ, Gallwitz B, Kask B, Deacon CF, Holst JJ, Schmidt WE, Nauck MA. Stimulation of insulin secretion by intravenous bolus injection and continuous infusion of gastric in-

- hibitory polypeptide (GIP) in patients with type 2 diabetes and healthy control subjects. *Diabetes* 2004; 53(suppl 3): S220-S224.
56. Lynn FC, Pamir N, Ng EH, McIntosh CH, Kieffer TJ, Pederson RA. Defective glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor expression in diabetic fatty Zucker rats. *Diabetes* 2001; 50: 1004-1011.
 57. Lynn FC, Thompson SA, Pospisilik JA, Ehses JA, Hinke SA, Pamir N, McIntosh CH, Pederson RA. A novel pathway for regulation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptor expression in beta cells. *FASEB J* 2003; 17: 91-93.
 58. Nauck MA, El-Ouaghli A, Gabrys B et al. Secretion of incretin hormones (GIP and GLP-1) and incretin effect after oral glucose in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Regul Pept* 2004; 122: 209-217.
 59. Meier JJ, Gallwitz B, Askenas M, Vollmer K, Deacon CF, Holst JJ, Schmidt WE, Nauck MA. Similar insulin secretory response to a GIP bolus injection at euglycemia in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes and control subjects. *Metabolism* 2003; 52: 1579-1585.
 60. Meier JJ, Gallwitz B, Askenas M, Vollmer K, Deacon CF, Holst JJ, Schmidt WE, Nauck MA. Secretion of incretin hormones and the insulinotropic effect of gastric inhibitory polypeptide (GIP) in women with a history of gestational diabetes. *Diabetologia* 2005; 48:872-1881.
 61. Vilsboll T, Knop FK, Krarup T, Johansen A, Madsbad S, Larsen S, Hansen T, Pedersen O, Holst JJ. The pathophysiology of diabetes involves a defective amplification of the late-phase insulin response to glucose by glucose-dependent insulinotropic polypeptide-regardless of etiology and phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4897-4903.
 62. Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, Ihara Y, Tsukiyama K, Zhou H, Fujimoto S, Oku A, Tsuda K, Toyokuni S, Hiai H, Mizunoya W, Fushiki T, Holst JJ, Makino M, Tashita A, Kobara Y, Tsubamoto Y, Jinnouchi T, Jomori T, Seino Y. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med* 2002; 8: 738-742.
 63. Hansotia T, Maida A, Flock G, Yamada Y, Tsukiyama K, Seino Y, Drucker DJ. Extrapancreatic incretin receptors modulate glucose homeostasis, body weight, and energy expenditure. *J. Clin. Invest* 2007; 117: 143-152.