

Editorial

La diabetes y el GLP-1

M.L. VILLANUEVA-PEÑACARRILLO

Departamento de Metabolismo, Nutrición y Hormonas. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España.

Mucho después de que los griegos ya conocieran la existencia del páncreas como órgano independiente (Herophilus y Erasistratos, s. III a. C.), Arateus de Capadocia (ca. 81-138 d. C.) aún decía que “la diabetes es una enfermedad misteriosa”; y a pesar del tiempo transcurrido, esa reflexión sigue, en cierto modo, vigente. La localización morfológica, primero, de unas estructuras en el páncreas –islotas–, descritas por Langerhans en su tesis doctoral (1869), y la posterior asociación de las mismas con un factor de secreción de determinante carácter hipoglucemiante –la insulina (1921)–, hizo pensar que se había llegado al principio del final en el conocimiento de la enfermedad. Sin embargo, la investigación desarrollada desde distintas vertientes –clínica, anatómo-patológica y bioquímica– pronto identificó otras complicaciones –resistencia a la acción de la insulina sobre el metabolismo de hidratos de carbono y grasas, factores genéticos y ambientales...–, y se puso de manifiesto que la terapia sustitutiva hacía posible la vida pero no representaba, en absoluto, la resolución del problema. Y ni siquiera hoy estamos en situación de decidir cuál de los muchos descubrimientos será aceptado por la Historia de la nosología de la Diabetes, como la piedra angular en el camino de ese objetivo porque, de momento, esta enfermedad no es mucho más que un concepto carente de precisión. De hecho, no existe un manual conciso en el que el terapeuta pueda encontrar un tratamiento específico para cada caso individual.

Pero si bien las causas concretas que abocan a un individuo en particular a un estado diabético, están por determinar, sí se ha avanzado significativamente en el desarrollo de fármacos destinados a aquéllos en los que una ausencia de insulina no es el problema, y que a través de un mecanismo u otro restablecen o mejoran, al menos temporalmente, la homeostasis de la glucosa. Sin embargo, durante mucho tiempo, ninguno de los agentes disponibles ha sido capaz de co-

regir directamente la resistencia a la insulina –factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, entre otras–. Y en la búsqueda de un tratamiento favorecedor de la sensibilidad a la hormona, la atención se ha dirigido, desde hace unos años, hacia las tiazolidinedionas, los rexinoides y el GLP-1 (glucagon-like peptide-1).

Las tiazolidinedionas, o glitazonas, estimuladoras del receptor nuclear gamma activado por proliferadores de peroxisoma (PPAR- γ) –factor de transcripción que regula la expresión de genes relacionados con la adipogénesis, metabolismo lipídico y señalización de la insulina–, mejoran el control glucémico, y reducen no sólo los niveles plasmáticos de la hormona, sino también los de triglicéridos y ácidos grasos^{1,2}; los rexinoides, análogos de ácido retinóico, potencian la acción de la insulina tras su unión al receptor X retinoide –cofactor esencial en la función de los PPARs³–. Pero el GLP-1, que se origina en el proceso post-traducciona de la molécula del proglucagón en las células L del intestino, tiene unas características de secreción y acción que le han hecho merecedor de grandes expectativas para su utilización en el tratamiento de la diabetes, principalmente la de tipo 2⁴.

El GLP-1 es insulínótropo dependiente de glucosa, tiene capacidad para estimular la transcripción del gen de la insulina y la neogénesis y proliferación de la célula β , y su liberación es estimulada por la absorción de nutrientes –carbohidratos y lípidos–. Además, este péptido disminuye los niveles plasmáticos de glucagón, reduce la producción ácida y el vaciamiento gástrico, parece estar sujeto a regulación por el sistema nervioso, y podría actuar como neurotransmisor y controlar la ingestión de alimentos generando sensación de saciedad. Su carácter de incretina –incluso más potente que el GIP–, y su acción antidiabética –reguladora de los niveles de glucosa circulante, independientemente de los de insulina–, hizo pensar en la posibilidad de que esta hormona tuviera, necesariamente, efectos directos sobre el metabolismo de la glucosa de tejidos extrapancreáticos participantes en la homeostasis del azúcar^{5,6}.

Como resultado de la investigación llevada a cabo por distintos laboratorios, *in vivo* y/o *in vitro* –tejidos, células aisladas o líneas celulares–, en el hombre y/o animal de experimentación, hoy día se sabe que el

Correspondencia: Dr. M.L. Villanueva-Peñacarrillo.
Departamento de Metabolismo, Nutrición y Hormonas.
Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España.

Manuscrito recibido el 16-11-2004; aceptado para su publicación el 29-11-2004.

GLP-1 mimetiza a la insulina en su acción en el hígado, músculo y grasa⁷. En los tres tejidos, estimula parámetros relacionados con el metabolismo de la glucosa –actividad glucógeno sintasa α , síntesis de glucógeno, transporte, oxidación y utilización de glucosa–, y en el adipocito, también el de los lípidos –tanto lipogénesis como lipólisis–; además, un estudio realizado en la rata normal y en dos modelos de diabetes experimental tipo 1 y tipo 2 ha sugerido que el GLP-1 ejerce un control sobre la expresión del correspondiente glucotransportador mayoritario en el hígado, músculo y tejido adiposo –proteína y ARNm–, a nivel de la traducción y/o post-traducción⁸. Por otro lado, se ha demostrado la presencia de receptores específicos en estos tres tejidos que, al menos en el hígado y músculo^{5,9}, son distintos en estructura o función al receptor para el GLP-1 descrito en el páncreas, por no promover en ellos la generación de AMPc, aunque sí la de IPG (inositoltrifosfoglicano) –también considerado segundo mensajero en la acción de la insulina–.

Si bien se desconoce hasta la fecha la naturaleza exacta del receptor del GLP-1 en el hígado, músculo y tejido adiposo, sí se ha avanzado en el conocimiento de mecanismos moleculares iniciados tras su unión a éste. En la actualidad, y de momento, se sabe que el GLP-1 estimula la actividad de varias quinasas, algunas de las cuales conocidas participantes en la acción de la insulina; y que, además, su efecto estimulador sobre los parámetros mencionados, relacionados con el metabolismo de la glucosa y/o lípidos, es dependiente de la activación de varias de ellas –PI3K, PKB, MAPKs, p70s6k y, posiblemente, algunas isoformas de la PKC–, cuya relevancia en particular está determinada por la propia especificidad del tejido^{10,11}.

En resumen, las propiedades del GLP-1 lo convierten en un prometedor agente terapéutico en la diabetes tipo 2¹². Sin embargo, su vida media en el torrente sanguíneo apenas alcanza los dos minutos, inconveniente que obliga su administración en infusión continua o inyección subcutánea frecuente. Al margen de que en su momento se probaron otras vías, como fue la de tableta inserta en la mucosa bucal, lo que se intenta en la actualidad es conseguir análogos del GLP-1 que, manteniendo sus cualidades, sean resistentes a la acción de la dipeptidil peptidasa IV (DPP IV), enzima responsable de su degradación en plasma –por ejemplo, su derivado acilado NN2211, entre otros¹³–. En ese sentido, la mirada también está dirigida hacia otro péptido de origen natural no mamífero, la exendina 4 (Ex-4), cuya estructura coincide en un 50% con la del GLP-1, y que es agonista de su receptor en distintos sistemas celulares. La Ex-4 mimetiza los efectos del GLP-1 sobre el metabolismo de la glucosa y lípidos en el hígado, músculo y tejido adiposo, y hasta donde se sabe, a través de un mecanismo en parte

compartido; además, su demostrada acción antidiabética *in vivo* –tan potente al menos como la del GLP-1– es más prolongada, y no es sensible a degradación por DPP IV¹⁴.

No obstante, desde el punto de vista práctico, el aprovechamiento de las propiedades antidiabéticas tanto del GLP-1 como de los distintos derivados hasta ahora propuestos, pasa por su inyección intravenosa o subcutánea. El futuro, y es en lo que se trabaja hoy día, está en conseguir encapsulados de estos análogos, que teniendo, como tienen, carácter peptídico, sean resistentes a degradación en el transcurso de su absorción digestiva, convirtiéndolos en adecuados para su administración por vía oral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rangwala SM, Lazar MA. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in diabetes and metabolism. *Trends Pharmacol Sci.* 2004;25:331-6.
2. Einhorn D, Aroda VR, Henry RR. Glitazones and the management of insulin resistance: what they do and how might they be used. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004;33:595-616.
3. Villarroja F, Iglesias R, Giralt M. Retinoids and retinoid receptors in the control of energy balance: novel pharmacological strategies in obesity and diabetes. *Curr Med Chem.* 2004;11:795-805.
4. Deacon CF. Therapeutic strategies based on glucagon-like peptide 1. *Diabetes.* 2004;53:2181-9.
5. Valverde I. El GLP-1, incretina antidiabética con potencial terapéutico. *Av Diabetol.* 2001;17:191-8.
6. Valverde I, Villanueva-Peñacarrillo ML. *In vitro* insulinomimetic effects of GLP-1 in liver, muscle and fat. *Acta Physiol Scand.* 1996;157:359-60.
7. Valverde I, Villanueva-Peñacarrillo ML, Malaisse WJ. Pancreatic and extrapancreatic effects of GLP-1. *Diabetes Metab.* 2002;28:3S85-9.
8. Villanueva-Peñacarrillo ML, Puente J, Redondo A, Clemente F, Valverde I. Effect of GLP-1 treatment on GLUT2 and GLUT4 expression in type 1 and type 2 rat diabetic models. *Endocrine.* 2001;15:241-8.
9. Luque MA, González N, Márquez L, Acitores A, Redondo A, Morales M, Valverde I, Villanueva-Peñacarrillo ML. GLP-1 and glucose metabolism in human myocytes. *J Endocrinol.* 2002;173:465-73.
10. Redondo A, Trigo V, Acitores A, Valverde I, Villanueva-Peñacarrillo ML. Cell signalling of the GLP-1 action in rat liver. *Mol Cell Endocrinol.* 2003;204:43-50.
11. Acitores A, González N, Sancho V, Valverde I, Villanueva-Peñacarrillo ML. Cell signalling of the glucagon like peptide-1 action in rat skeletal muscle. *J Endocrinol.* 2004;180:389-98.
12. Meier JJ, Nauck MA. The potential role of glucagon-like peptide 1 in diabetes. *Curr Opin Investig Drugs.* 2004;5:402-10.
13. Holz GG, Chepurny OG. Glucagon-like peptide-1 synthetic analogs: new therapeutic agents for use in the treatment of diabetes mellitus. *Curr Med Chem.* 2003;10:2471-83.
14. Nielsen LL, Young AA, Parkes DG. Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes. *Regul Pept.* 2004;117:77-88.