

GLP-1. Generalidades e interacción incretinas-nutrientes

M. de la Higuera López-Frías, S. Valdés Hernández y F. Soriguer Escofet
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Carlos Haya. Málaga. España.

Las incretinas son sustancias que se producen en el intestino y se liberan en respuesta a la ingestión oral de nutrientes, sobre todo hidratos de carbono, siendo poderosas secretagogas que aumentan la liberación de insulina. Las 2 hormonas incretinas más importantes son el polipéptido inhibidor gástrico (GIP) y el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1). Además de estimular la secreción de insulina, el GLP-1 suprime la liberación de glucagón, enlentece el vaciamiento gástrico, mejora la sensibilidad a la insulina y reduce el consumo de alimentos. Otros nutrientes pueden estimular también la secreción de insulina, como son el ácido oleico y la proteína de suero. Hoy día se está desarrollando un nuevo arsenal terapéutico centrado en el papel de las incretinas para un mejor abordaje de la diabetes mellitus tipo 2 (DM 2).

De la Higuera López-Frías M, Valdés Hernández S, Soriguer Escofet F. GLP-1. Generalidades e interacción incretinas-nutrientes. Rev Clin Esp. 2007;207(10):501-4.

GLP-1 Generalities and incretin-nutrient interaction
Incretins are hormones produced in the intestine that are released in response to oral intake of nutrients, above all carbohydrates. They are powerful secretors that increase insulin release. The two most important incretin hormones are GIP (glucose-dependent insulinotropic peptide; also known as gastric inhibitory peptide) and GLP-1 (glucagon-like peptide-1). GLP-1 not only stimulates insulin secretion but also reduces glucagon release, slows gastric emptying, improves insulin sensitivity and increases satiety. Other nutrients may also stimulate insulin secretion: oleic acid and serum protein. Currently a new therapeutic armamentarium focused on the role of incretins is being developed to improve the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM 2).

Generalidades: producción, secreción y funciones del GLP-1

Las incretinas son hormonas de origen intestinal que actúan potenciando la secreción de insulina mediada por glucosa tras la ingesta de nutrientes. Las más importantes en humanos son GLP-1 (*glucagon-like peptide-1* o péptido-1 similar al glucagón) y GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide* o polipéptido inhibidor gástrico). Ambas están producidas y secretadas en células neuroendocrinas de la mucosa intestinal: GIP en las llamadas células-K situadas a lo largo de todo el intestino delgado aunque predominantemente en el duodeno, GLP-1 en las células-L que predominan en el ileon terminal¹. Las características y efectos principales de estas incretinas se encuentran esquematizadas en la tabla 1. En 1983, Bell et al proporcionan la estructura química del proglucagón humano (160 aminoácidos), deducida de los nucleótidos del gen, y observan que además de glucagón, incluye la de otros 2 péptidos similares a aquel, separados por parte de aminoácidos básicos (GLP), denominados GLP-1 y GLP-2. Mediante purifi-

cación y análisis secuencial de algunos de los péptidos GLP, se pudo deducir que el proceso postraduccional del proglucagón en el páncreas difiere marcadamente del intestino². Es en el intestino donde el proceso postraduccional va a dar lugar, entre otros, a la producción de GLP-1 y GLP-2².

Las concentraciones de GLP-1 y GIP se elevan rápidamente (entre 5 y 15 minutos) después de la ingesta, y la presencia de nutrientes en la luz intestinal es un importante estímulo para su secreción fundamentalmente por contacto directo con la mucosa intestinal, pero también de forma indirecta mediante señales tanto neuronales como endocrinas (asa duodeno-ileal), lo cual explicaría la rápida elevación de las concentraciones de GLP-1 tras la ingesta a pesar de la localización distal de la mayor parte de las células-L¹.

El GLP-1 es, por tanto, una incretina que actúa como una hormona intestinal y tanto en personas sanas como en aquellas con diabetes mellitus (DM) tipo 2^{3,4} aumenta su secreción tras la ingesta de alimentos y provoca una inmediata respuesta en el páncreas, estimulando la secreción de insulina dependiente de glucosa e inhibiendo la de glucagón⁵. Pero además, el GLP-1 estimula la síntesis de insulina⁶ y sobre la célula β tiene efectos tróficos promoviendo su crecimiento, proliferación y posterior diferenciación, así como su regeneración⁷. También hay que considerar otras acciones de GLP-1 como la reducción de la secreción ácida del estómago y el enlentecimiento de su vaciado^{8,9} (fig. 1).

Correspondencia: M. de la Higuera López-Frías.
Avda. de Madrid, 5, 2º Izda.
18012 Granada. España.

Correo electrónico: magdalena.hlf@hotmail.com

Aceptado para su publicación el 2 de febrero de 2007.

TABLA 1
Características fundamentales
de las principales incretinas

	GIP	GLP-1
Péptidos	42 aa	30-31 aa
Secreción	Célula-K, duodeno y yeyuno proximal	Célula-L, ileon y colon
Estimulados por	Ingesta oral de nutrientes (HC y lípidos)	Ingesta oral de nutrientes
Metabolizados por	DPP-IV	DPP-IV
Efectos sobre la secreción insulínica	Estímulo	Estímulo
Efectos sobre el vaciado gástrico	Aumentado?	Enlentecido
Efectos sobre la proliferación de la célula beta	Estímulo (estudios celulares)	Estímulo (estudios celulares)
Efectos sobre la secreción de glucagón	No significativos	Supresión
Efectos sobre la ingesta de alimentos	No significativos	Reducirla
Efectos sobre la secreción de insulina	?	Mejoría?
Secreción en la DM 2	Preservado	Defectuoso
Respuesta insulinotrópica tras el uso exógeno en la DM 2	Defectuoso	Preservado

DM 2: diabetes mellitus tipo 2; GIP: polipéptido inhibidor gástrico; GLP-1: péptido-1 similar al glucagón; HC: hidratos de carbono.

Se han desarrollado diversos estudios centrándose en el papel del GLP-1 en el metabolismo de la glucosa en tejidos extrapancreáticos dado el papel reductor de esta incretina sobre la glucemia con independencia de los niveles de insulina¹⁰, y se ha conseguido demostrar que el GLP-1 favorece el paso de la D-glucosa a glucógeno en el hepatocito aislado y músculo esquelético de ratas sanas¹¹ y diabéticas, así como en el músculo y cultivos de miocitos humanos¹². Así pues, el efecto glucogénico del GLP-1 al actuar sobre tejidos extrapancreáticos, disminuyendo los niveles de glucemia al igual que hace la insulina, pueden justificar al menos en parte su acción antidiabética. Sin embargo, hasta la fecha se desconoce la naturaleza exacta del receptor del GLP-1 en estos tejidos extrapancreáticos, aunque sí se sabe que a esos niveles actúa de modo que estimula diversas cinasas tanto en el hepatocito como en el adipocito y músculo esquelético¹¹⁻¹³.

Ha habido diversos estudios que han intentado demostrar todos estos efectos del GLP-1 *in vivo*, tanto en el hombre sano como en el diabético¹⁴, aunque también ha habido autores que no han podido demostrarlos¹⁵.

Interacción incretinas-nutrientes

Además de los carbohidratos, otros nutrientes también pueden estimular la secreción de incretinas.

De especial interés han sido los estudios realizados con ácido oleico. Además de los múltiples efectos beneficiosos demostrados del aceite de oliva (rico en olei-

co) sobre enfermedad cardiovascular, cáncer y enfermedades degenerativas¹⁶, su ingesta se ha asociado con menor resistencia a la insulina en población general¹⁷, y este efecto podría estar mediado, al menos en parte, por su influencia sobre el sistema GLP-1/GIP-insulina.

En efecto, varios estudios han mostrado que el ácido oleico estimula la secreción de incretinas de forma más efectiva que otros tipos de grasa tanto en ratas¹⁸, como en voluntarios sanos^{19,20}, como en sujetos con DM 2²¹. De este modo sería muy interesante diseñar estudios encaminados a estudiar la influencia de este tipo de ácido graso sobre estas incretinas, lo que ayudaría a poder establecer directrices nutricionales en relación al consumo de grasa más adecuado para nuestros pacientes diabéticos.

Por otra parte la leche, y en especial uno de sus componentes, la proteína del suero, también ha mostrado una acción insulinotropa mediada por incretinas tanto en DM tipo 2²² como en individuos sanos²³ con una respuesta diferencial sobre GIP.

En un experimento reciente usando estas técnicas específicas se mostró una importante respuesta incretora para proteína de suero pero no para ácido oleico, aunque el estudio fue realizado en ratas y con una medición única a los 15 minutos²⁴.

Otros aspectos de interés relacionados con el GLP-1

Pero además el GLP-1 tiene otras acciones aparte de las relacionadas con el metabolismo de los hidratos de carbono. Así, el GLP-1 es capaz de regular el apetito al inducir sensación de saciedad²⁵ y, en relación con ello, en pacientes con obesidad mórbida (como también pasa en pacientes con DM 2) parece que la secreción de GLP-1 está disminuida y la administración de GLP-1 en estos sujetos podría ser ventajosa ya que produciría no sólo una disminución de la glucemia, sino también de la ingesta. Así, tras la cirugía bariátrica, el GLP-1 aumenta de forma considerable no solo en nivel basal, sino también tras la ingesta, mejorando el metabolismo de la glucosa en pacientes que suelen tener una alteración de la misma²⁶.

Por otro lado, parece que existen receptores neuronales para el GLP-1 en el cerebro humano, realizando a ese nivel un efecto neurotrófico, regulando la plasticidad y la vida celular de las neuronas, lo que podría ser beneficioso en enfermedades como el Alzheimer²⁷. La activación de estos receptores podría proteger las células neuronales contra el daño celular ocasionado por diversos tóxicos como el exceso de glutamato, aunque no hay aún estudios concluyentes al respecto. También parece que podría mejorar la función del ventrículo izquierdo cuando se administra en infusión a pacientes tras angioplastia por infarto agudo de miocardio (IAM) con disfunción sistólica añadida. Nikolaidis et al demostraron en relación con lo anterior que una infusión de GLP-1(7-36) recombinante durante 72 horas mejoraba significativamente la función sistólica determinada mediante ecocardiografía, en un

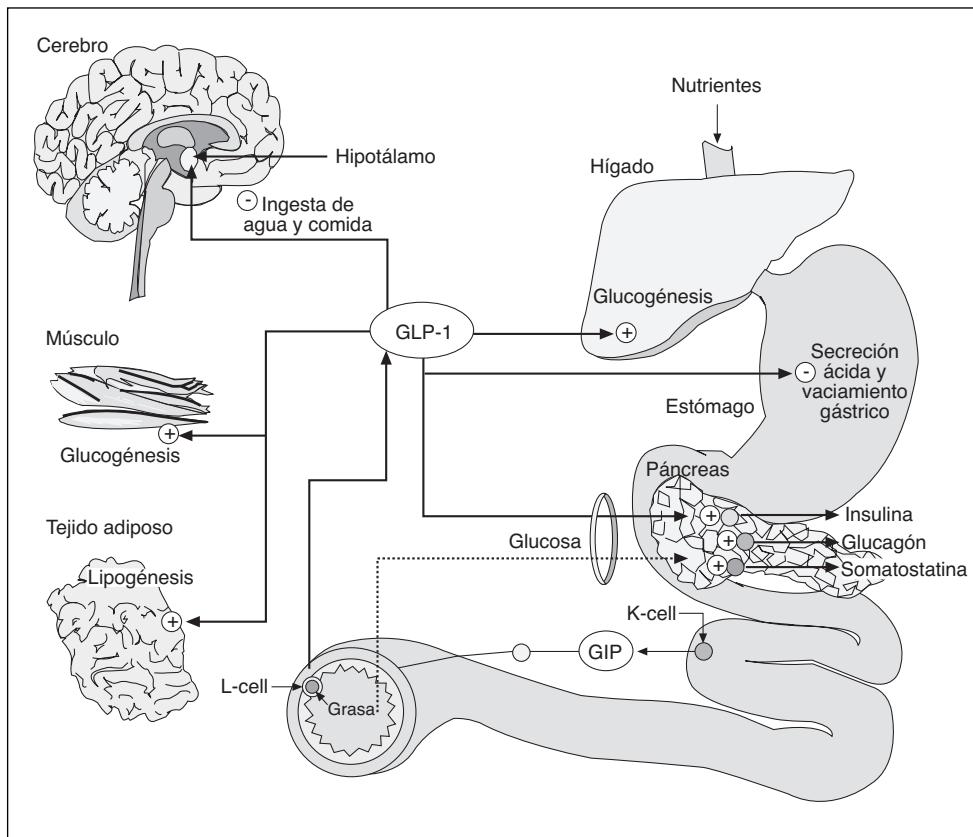


Fig. 1. Esquema de la secreción y efectos del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1). Tomada de Kieffer y Habener. *Endocrine Reviews*. 1999;20:876-913.

grupo de 10 pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo que habían sufrido un IAM y a los que se les había realizado una angioplastia posterior, en comparación con un grupo control de 11 pacientes. Estos beneficios del GLP-1 fueron independientes de la localización del IAM y de la historia de diabetes²⁸.

Sin embargo, la utilización terapéutica del GLP-1 se ve entorpecida por su corta vida media. Tanto GLP-1 como GIP, componentes integrales en el control fisiológico de la liberación de insulina y además en la regulación de glucosa sanguínea, son inactivadas rápidamente por la enzima DPP-IV que cliva el dipéptido N-terminal de ambas hormonas necesario para la activación del receptor¹, por lo que la mayor parte de GLP-1 y GIP circulantes son inactivas y la medición de la concentración total de estas puede no reflejar sus niveles reales de actividad. De especial interés ha sido el desarrollo de ensayos específicamente dirigidos a la región N-terminal de GIP y GLP-1 y que por tanto permiten la medición específica de la fracción activa de estas hormonas^{24,29}. Dada la corta vida media de esta incretina debido a la acción de esta enzima, para poder utilizarla como arma terapéutica sería necesaria la administración parenteral en dosis muy frecuentes. Para evitar este gran inconveniente, se están produciendo varias líneas de investigación encaminadas a resolver este problema. Así, ya se han desarrollado análogos del GLP-1 resistentes a la enzima de administración parenteral, así como inhibidores de la DPP-IV que abren un nuevo y apasionante campo de estudio para el tratamiento de la DM2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Deacon CF. What do we know about the secretion and degradation of incretin hormones? *Regulatory peptides*. 2005;128:117-24.
2. Mojsov S, Heinrich G, Wilson IB, Ravazzola M, Orci L, Habener JF. Preproglucagon gene expression in pancreas and intestine diversifies as the level of post-translational processing. *J Biol Chem*. 1986;261:11880-9.
3. Elliott RM, Morgan LM, Tredger JA, Deacon S, Wright J, Marks V. 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;138:159-66.
4. Creutzfeldt W. The entero-insular axis in type 2 diabetes-incretins as therapeutic agents. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109 Suppl 2:S288-303.
5. Nathan DM, Schreiber E, Fogel H, Mojsov S, Habener JF. Insulinotropic action of glucagonlike peptide-1(7-37) in diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 1992;15:270-6.
6. Fehmann HC, Habener JF. Insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1 (7-37) stimulation of proinsulin gene expression and proinsulin biosynthesis in insulinoma beta TC-1 cells. *Endocrinology*. 1992;130:159-66.
7. Brubaker PL, Drucker DJ. Minireview. Glucagon-like peptides regulate cell proliferation and apoptosis in the pancreas, gut, and central nervous system. *Endocrinology*. 2004;145:2653-9.
8. O'Halloran DJ, Nikou GC, Kreymann B, Ghatei MA, Bloom SR. Glucagon-like-peptide-1 (7-36)NH₂: a physiological inhibitor of gastric acid secretion in man. *J Endocrinol*. 1990;126:169-73.
9. Willms B, Werner J, Holst JJ, Orskov C, Creutzfeldt W, Nauck MA. 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;81:327-32.
10. Gutniak M, Orskov C, Holst JJ, Ahrén B, Efendic S. Antidiabetic effects of glucagon-like peptide-1 (7-36)amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1992;326:1316-22.
11. Acítores A, González N, Sancho V, Valverde I, Villanueva-Peña Carrillo ML. Cell signalling of the glucagon-like peptide-1 action in rat skeletal muscle. *J Endocrinol*. 2004;180:389-98.
12. González N, Acítores A, Sancho V, Valverde I, Villanueva-Peña Carrillo ML. Effect of GLP-1 on glucose transport and its cell signalling in human myocytes. *Regul Pept*. 2005;126:203-11.
13. Redondo A, Trigo V, Acítores A, Valverde I, Villanueva-Peña Carrillo ML. Cell signalling of the GLP-1 action in rat liver. *Mol Cell Endocrinol*. 2003;204:43-50.
14. D'Alessio DA, Khan SE, Leusner CR, Ensirick JW. Glucagon-like peptide 1 enhances glucose tolerance both by stimulation of insulin release and by increasing insulin-independent glucose disposal. *J Clin Invest*. 1994;93: 2263-6.

15. Vella A, Shah P, Basu R, Basu A, Camillero M, Schwenk FW, et al. Effect of glucagon like peptide-1 (7-36)-amide on initial splanchnic glucose uptake and insulin action in human with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2001;50:565-72.
16. Pérez-Jiménez F, Álvarez de Cienfuegos G, Badimon L, Barja G, Battino M, Blanco A, et al. International conference on the healthy effect of virgin olive oil. *Eur J Clin Invest*. 2005;35(7):421-4.
17. Soriguer F, Esteva I, Rojo-Martínez G, Ruiz de Adana MS, Dobarganes MC, García-Almeida JM, et al. Oleic acid from cooking oils is associated with lower insulin resistance in the general population (Pizarra study). *Eur J Endocrinol*. 2004;150:33-9.
18. Rocca AS, LaGreca J, Kalitsky J, Brubaker PL. Monounsaturated fatty acid diets improve glycemic tolerance through increased secretion of glucagon-like peptide-1. *Endocrinology*. 2001;142:1148-55.
19. Thomsen C, Rasmussen O, Lousen T, Holst JJ, Fenselau S, Schrezenmeir J, et al. Differential effects of saturated and monounsaturated fatty acids on postprandial lipemia and incretin responses in healthy subjects. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:1135-43.
20. Beysen C, Karpe F, Fielding BA, Clark A, Levy JC, Frayn KN. Interaction between specific fatty acids, GLP-1 and insulin secretion in humans. *Diabetologia*. 2002;45:1533-41.
21. Thomsen C, Storm H, Holst JJ, Hermansen K. Differential effects of saturated and monounsaturated fats on postprandial lipemia and glucagon-like peptide 1 responses in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:605-11.
22. Frid AH, Nilsson M, Holst JJ, Björck IME. Effect of whey on blood glucose and insulin responses to composite breakfast and lunch meals in type 2 diabetic subjects. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:69-75.
23. Nilsson M, Stenberg M, Frid AH, Holst JJ, Björck IME. Glycemia and insulinemia in healthy subjects after lactose-equivalent meals of milk and other food proteins: The role of plasma amino acids and incretins. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1246-53.
24. Gunnarsson PT, Winzell MS, Deacon CF, Larsen MO, Jelic K, Carr RD, et al. Glucose-induced incretin hormone release and inactivation are differently modulated by oral fat and protein in mice. *Endocrinology*. 2006;147(7):3171-2.
25. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest*. 1998;101:515-20.
26. Valverde I, Puente J, Martín-Duce A, Molina L, Lozano O, Sancho V, et al. Changes in glucagon-like peptide-1 (GLP-1) secretion alter biliopancreatic diversion or vertical banded gastroplasty in obese subjects. *Obes Surg*. 2005;15:387-97.
27. Greig NH, Mattson MP, Perry T, Chan SL, Giordano T, Sambamurti K, et al. New therapeutic strategies and drug candidates for neurodegenerative diseases: p53 and TNF-(alpha) inhibitors, and GLP-1 receptor agonists. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1035:290-315.
28. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, Misra G, Shah A, Elahi D, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation*. 2004;109:962-5.
29. Deacon CF, Nauck MA, Meier J, Hücker 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;85:3575-81.