



# AVANCES EN DIABETOLOGÍA

www.elsevier.es/avdiabetol



## REVISIÓN BREVE

### Glucagón: ¿un simple espectador o un jugador clave en la fisiopatología de la diabetes?

Marcos M. Lima-Martínez<sup>a,\*</sup>, Luis Betancourt<sup>b</sup> y Andrés Bermúdez<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, Mérida, Estado Mérida, Venezuela

<sup>b</sup> Departamento de Ciencias Morfológicas, Escuela de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida, Estado Mérida, Venezuela

Recibido el 8 de julio de 2011; aceptado el 9 de septiembre de 2011

Disponible en Internet el 21 de noviembre de 2011

#### PALABRAS CLAVE

Glucagón;  
Insulina;  
Islote

#### KEYWORDS

Glucagon;  
Insulin;  
Islet

**Resumen** La insulina y el glucagón son liberados por los islotes pancreáticos, y juegan un papel esencial en la regulación de la homeostasis y el metabolismo glucídico. Un delicado equilibrio entre la secreción de insulina y glucagón mantiene los niveles de glucosa en plasma dentro de un estrecho rango fisiológico. Estudios clínicos han sugerido que un incremento inapropiado del glucagón (hiperglucagonemia) desempeña un papel importante en la patogénesis de la diabetes. Sin embargo, por décadas, los esfuerzos en investigación han estado orientados a estudiar el rol de la insulina y la terapia de reemplazo con esta hormona. En esta revisión resumimos avances recientes en el entendimiento de las acciones del glucagón, su papel en la fisiopatología de la diabetes y proveemos información referente al potencial terapéutico de la inhibición del receptor de glucagón para el tratamiento de la diabetes.

© 2011 Sociedad Española de Diabetes. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

#### Glucagon: a simple bystander or a key player in the pathophysiology of diabetes?

**Abstract** Insulin and glucagon are both released from the pancreatic islets, and they play pivotal roles in regulating glucose homeostasis and metabolism. A fine balance between insulin and glucagon secretion maintains the blood glucose levels within the narrow physiological range. Clinical studies have suggested that an inappropriate increase in glucagon (hyperglucagonaemia) plays an important role in the pathogenesis of diabetes. However, for decades, research efforts have been devoted to studying the role of insulin and insulin-replacement therapy. In this review, we summarise recent advances in understanding the actions of glucagon, its role in the pathogenesis of diabetes, and provide an overview of the therapeutic potential of glucagon receptor inhibition for the treatment of diabetes.

© 2011 Sociedad Española de Diabetes. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [marcoslimamedical@hotmail.com](mailto:marcoslimamedical@hotmail.com) (M.M. Lima-Martínez).

## Introducción

La porción endocrina del páncreas está constituida por los islotes de Langerhans, los cuales son estructuras numerosas, de tamaño variable, que se encuentran distribuidas por todo el páncreas especialmente en la cola, y representan apenas el 2% del volumen total de este órgano. Dentro de los islotes destacan las células  $\alpha$  y  $\beta$  pancreáticas encargadas de la síntesis y secreción de glucagón e insulina respectivamente, siendo estas 2 hormonas las principales reguladoras de la homeostasis y el metabolismo de la glucosa.

Desde el descubrimiento de la insulina por Banting y Best en el año 1921 se le ha otorgado un papel central y casi exclusivo a la insulina en la fisiopatología de la diabetes mellitus; sin embargo, la evidencia sugiere que la disfunción en las interacciones paracrinas dentro del islote pudieran jugar un papel clave en la aparición de trastornos en el metabolismo hidrocarbonado, y formar parte integral de un conjunto de factores que desencadenan la aparición de la diabetes mellitus.

Este artículo de revisión lo enfocaremos en las acciones biológicas del glucagón, así como su contribución en la fisiopatología de la diabetes mellitus, y las posibles intervenciones farmacológicas destinadas a modular sus efectos en el tratamiento de esta patología.

## Síntesis y secreción de glucagón

El glucagón es un polipéptido de 29 aminoácidos secretado por las células  $\alpha$  del islote pancreático, producto del procesamiento de un precursor, preproglucagón, de 180 aminoácidos de los cuales 20 constituyen el péptido señal y el resto la molécula de proglucagón, la cual además de glucagón contiene las secuencias del péptido similar al glucagón (GLP, *glucagon-like peptide*) tipo 1 y 2, la oxintomodulina y la glicentina. El procesamiento del preproglucagón en los diferentes tejidos es el resultado de la expresión diferencial de enzimas denominadas prohormonas convertasas (PC), de las cuales la PC1 se expresa a nivel de cerebro y células L del intestino liberando predominantemente glicentina, GLP-1 y GLP-2, y la PC2 expresada a nivel de las células  $\alpha$  pancreáticas liberan principalmente glucagón<sup>1</sup>.

La secreción de glucagón, al igual que la de insulina, es regulada fundamentalmente por los niveles de glucosa en plasma. De esta manera, una disminución en los niveles de glucemia estimula la actividad del canal de potasio dependiente de ATP ( $K_{ATP}$ ), el cual sitúa el potencial de membrana celular en un rango que permite la apertura de canales de sodio ( $Na^+$ ) y calcio ( $Ca^{+2}$ ) dependientes de voltaje. El aumento en la concentración intracelular de estos 2 iones despolariza la membrana, incrementando la conductancia al  $Ca^{+2}$ , el cual favorece la exocitosis de los gránulos de glucagón. Al aumentar la glucemia, se produce un incremento en la concentración intracelular de ATP, lo cual condiciona el cierre de los canales de  $K_{ATP}$  produciéndose el cese del potencial de acción inducido por  $Na^+$  y  $Ca^{+2}$  y por consiguiente termina la secreción de glucagón<sup>1,2</sup>.

Se ha demostrado que la insulina al actuar sobre su receptor a nivel de la célula  $\alpha$  provoca, por un lado, hiperpolarización de la membrana mediada por el canal de  $K_{ATP}$ , y por otro, transloca hacia la membrana celular un receptor

tipo A de ácido gamma-aminobutírico (GABA), el cual responde al GABA secretado por las células  $\beta$  favoreciendo la hiperpolarización de la membrana y suprimiendo la secreción de glucagón (fig. 1)<sup>3</sup>. Kawamori et al.<sup>4</sup> estudiaron el papel de la insulina en la secreción de glucagón creando un modelo experimental de ratón al cual se le eliminó de forma selectiva el receptor de insulina en la célula  $\alpha$  ( $\alpha$ IRKO), evidenciando hiperglucemia de ayuna leve pero una marcada hiperglucemia e hiperglucagonemia posprandial, lo cual sugiere un papel modulador de la insulina sobre la secreción de glucagón. De igual forma, se le atribuyó un papel modulador al zinc sobre la secreción de glucagón. A nivel de la célula  $\beta$ , la insulina se encuentra dentro de los gránulos secretorios formando hexámeros estables alrededor de 2 átomos de zinc, pero después de la exocitosis de los gránulos estos hexámeros se exponen a un cambio de pH de 5,5 a 7,4, lo cual provoca disociación y la consiguiente liberación de los átomos de zinc. Se ha postulado que el zinc de forma independiente puede inducir hiperpolarización de la membrana a través del canal de  $K_{ATP}$ , actuando de manera sinérgica con la insulina en la regulación de la secreción de glucagón<sup>3</sup>.

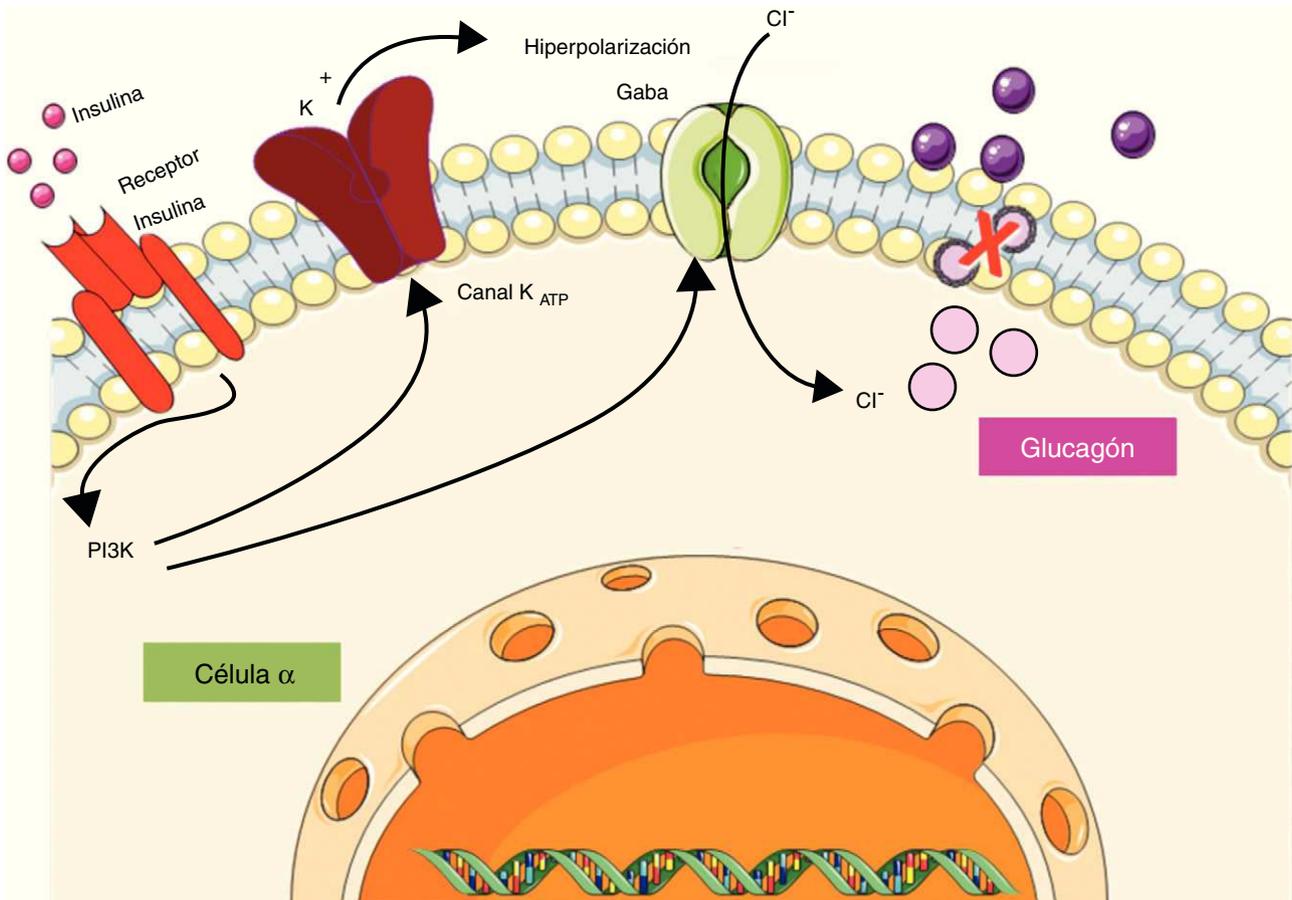
Además de la glucosa y la insulina, existen otros factores capaces de regular la secreción de glucagón, entre ellos: GLP-1, GLP-2, ácidos grasos, el sistema nervioso autónomo y los aminoácidos circulantes<sup>1,5,6</sup>.

## Mecanismo de acción y efectos biológicos del glucagón

Los efectos del glucagón son mediados por la unión a su receptor, el cual pertenece a la familia de receptores acoplados a proteína G, y consta de 7 dominios transmembrana, siendo expresado principalmente en el hígado y en el riñón, y en menor proporción a nivel del corazón, adipocitos, páncreas endocrino, cerebro, retina y tracto gastrointestinal. Cabe destacar que en el páncreas endocrino el receptor de glucagón se expresa fundamentalmente en la célula  $\beta$  pancreática, lo cual sugiere que existe una fuerte interacción paracrina bidireccional entre la célula  $\alpha$  y la célula  $\beta$  pancreática<sup>7,8</sup>. En ratones transgénicos con sobreexpresión del receptor de glucagón en las células  $\beta$ , se observó un aumento en la secreción de insulina dependiente de glucosa, así como una mejoría de la tolerancia a los carbohidratos, lo cual sugiere que el glucagón mejora la función de las células  $\beta$  pancreáticas<sup>9</sup>.

La unión del glucagón a su receptor activa la adenilciclase provocando un aumento del adenosín monofosfato cíclico (AMPc) intracelular que determina la activación de la proteinquinasa A (PKA, *protein kinase A*), la cual fosforila enzimas claves que ponen en marcha todas las acciones biológicas del glucagón<sup>10</sup>. Además de esta vía bien descrita, el glucagón también se ha implicado en vías de señalización como la de la proteinquinasa asociada a mitógenos (MAPK, *mitogen-activated protein kinase*) y la proteinquinasa dependiente de adenosín monofosfato (AMPK, *AMP activated protein kinase*)<sup>11,12</sup>.

A nivel hepático, el glucagón aumenta la liberación de glucosa mediante la inhibición de la síntesis de glucógeno y la estimulación tanto de la glucogenólisis como de la gluconeogénesis. Además, el glucagón favorece la captación



**Figura 1** Regulación de la secreción de glucagón por parte de insulina a nivel de la célula  $\alpha$  pancreática. La insulina al unirse a su receptor activa la vía de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) provocando la apertura de los canales de potasio dependientes de ATP ( $K_{ATP}$ ), y el reclutamiento de los canales de cloro ( $Cl^-$ ) activados por el receptor de ácido gamma-aminobutírico (GABA), los cuales en conjunto provocan hiperpolarización de la membrana e inhiben la liberación de glucagón.

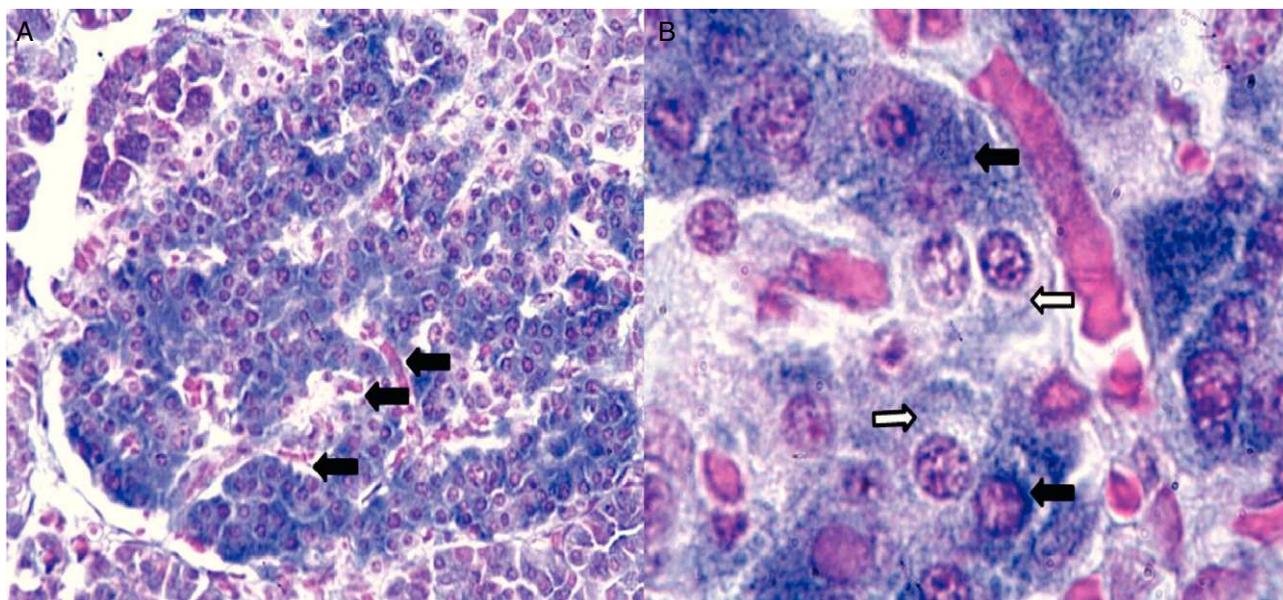
de aminoácidos tales como alanina, glicina y prolina, los cuales sirven de sustrato para la gluconeogénesis. En el adipocito, la lipasa sensible a hormona media la degradación de triglicéridos a ácidos grasos no esterificados y glicerol. El glucagón, aunque no modifica los niveles transcripcionales de esta enzima, sí aumenta la liberación de glicerol por parte del adipocito, pudiendo este servir como sustrato de la gluconeogénesis. Asimismo, el glucagón inhibe la lipogénesis al reducir las concentraciones de malonil-CoA por un mecanismo dual: por un lado inhibe la glucólisis y por otro inhibe la acetil-CoA carboxilasa, y por ende al reducir los niveles de malonil-CoA favorece la cetosis al activar la enzima carnitina-palmitoil-transferasa que permite la entrada de ácidos grasos en las mitocondrias, donde son posteriormente oxidados a cuerpos cetónicos que pueden ser usados como combustible del sistema nervioso central en algunas circunstancias como el ayuno prolongado<sup>1,13</sup>.

### Citoarquitectura del islote de Langerhans en diabetes mellitus

En ratones las células  $\beta$  forman la región central o núcleo del islote, mientras que las células  $\alpha$  tienden a ubicarse

predominantemente en la periferia. La sangre arteriolar pasa por el núcleo del islote para ser enriquecida por insulina proveniente de las células  $\beta$  y luego alcanza las células  $\alpha$ , donde la insulina puede regular la secreción de glucagón<sup>14</sup>; sin embargo, en islotes humanos, las células endocrinas no tienen una distribución particular, lo cual parece indicar que la microcirculación no es el único mecanismo que determina la comunicación entre ellas; pero entonces, ¿cómo ocurren las interacciones paracrinas entre las células  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\delta$ ? Normalmente en islotes humanos las células  $\beta$  no se encuentran agrupadas entre sí, sino que aproximadamente el 71% de las células  $\beta$  están en contacto con células no  $\beta$ , lo cual aumenta de forma significativa la posibilidad de interacciones paracrinas (fig. 2)<sup>15</sup>.

Las células  $\beta$  pancreáticas son estimuladas principalmente por la hiperglucemia y responden con un pico rápido de insulina, seguido de una fase de secreción más lenta y sostenida (secreción bifásica de insulina). Se estima que la primera fase de secreción de insulina representa solo el 7% de la insulina liberada en respuesta a un estímulo, lo cual resulta insuficiente para ejercer un efecto hipoglucemiante significativo; sin embargo, habitualmente la primera fase de secreción insulínica se acompaña de una disminución recíproca en la glucagonemia, lo cual hace pensar que posiblemente el pico de secreción rápida de insulina sea una



**Figura 2** Imágenes tomadas con microscopio óptico de un corte de páncreas humano. 2A: vista con objetivo de bajo aumento (20X) donde se muestra uno de los islotes de Langerhans (en el centro). Las flechas señalan capilares distribuidos en toda la estructura del islote. 2B: en esta imagen del islote con objetivo de 100X se observan capilares rodeados por células que con la técnica de Gomori se distinguen como beta (azul intenso) y no beta (citoplasma rojo o pálido de aspecto granular). Las flechas negras señalan células beta, mientras que las flechas blancas señalan típicas células no beta.

señal paracrina que tenga como objetivo inhibir la secreción de glucagón más que controlar la glucemia<sup>16</sup>.

En la diabetes mellitus tipo 1, las células  $\beta$  de los islotes son destruidas como consecuencia de la autoinmunidad, lo cual priva a las células  $\alpha$  de la inhibición provista por la insulina provocando hiperglucagonemia con efectos catabólicos letales que pudieran conllevar a la aparición de cetoacidosis diabética<sup>17,18</sup>. Resulta interesante que el nivel requerido de insulina para suprimir la secreción de glucagón a nivel de las células  $\alpha$  sea 50 veces mayor que los niveles necesarios para la regulación de la homeostasis glucémica en los tejidos periféricos<sup>16</sup>. Esto significa que posiblemente no estemos insulinizando en el lugar correcto, y más aún que no podemos suprimir a las células  $\alpha$  sin «sobreinsulinizar» los tejidos periféricos como el hígado y otros tejidos poshepáticos, con las consecuencias deletéreas que eso implica como la activación de señales mitogénicas y proliferadoras vía MAPK a nivel del receptor de insulina.

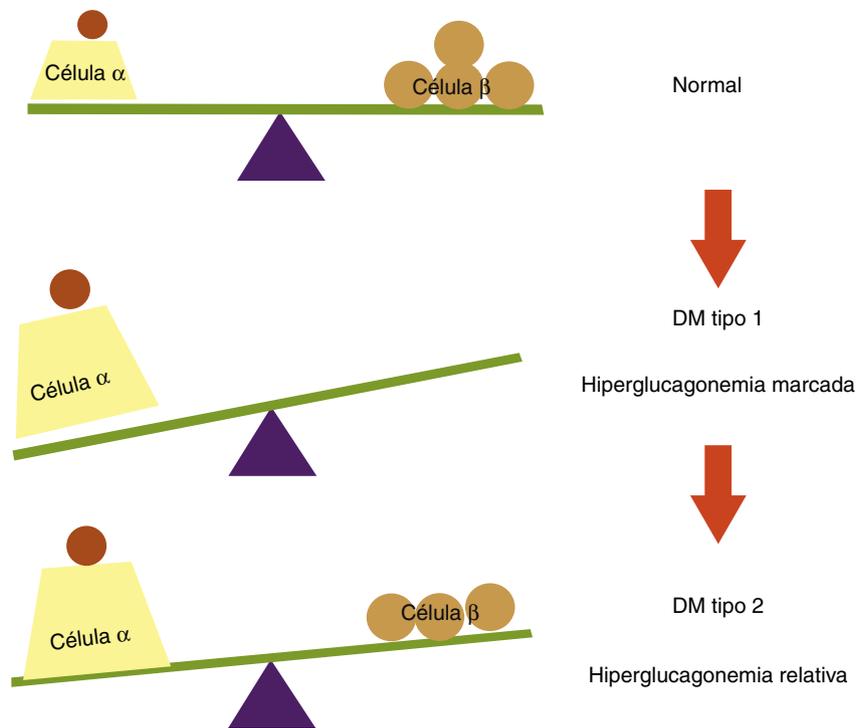
La topografía del islote en la diabetes mellitus tipo 2 en sus estadios iniciales no difiere mucho con relación al islote de pacientes no diabéticos<sup>19</sup>; sin embargo, la diabetes mellitus tipo 2 lleva implícito un fenómeno de disfunción de la célula  $\beta$  pancreática como consecuencia de la glucolipototoxicidad a la que es expuesta y que conlleva finalmente apoptosis con pérdida de la masa de células  $\beta$ , dejando de igual forma a las células  $\alpha$  carentes de la inhibición paracrina por parte de la insulina<sup>20,21</sup>. Además como se mencionó, el pico rápido de secreción insulínica sirve como señal paracrina para suprimir a las células  $\alpha$  vecinas, y resulta interesante que sea precisamente esta fase la que se afecta más precozmente en la diabetes mellitus tipo 2, lo cual nos lleva a sugerir que al restituir esta fase se logra un mejor control metabólico en los pacientes diabéticos debido a la

inhibición de la hiperglucagonemia relativa observada en esta población (fig. 3).

### Lugar del glucagón en la etiopatogenia de la diabetes mellitus

Aunque la diabetes mellitus sea entendida como un «continuum», es de particular importancia tratar de dilucidar en qué momento de la historia natural de la enfermedad comienza el glucagón a jugar un papel importante. Algunos autores han presentado evidencia según la cual la hiperglucagonemia no aparece como un fenómeno precoz<sup>22</sup>; mientras que otros han encontrado un vínculo temprano entre hiperglucagonemia y diabetes mellitus, e incluso lo han logrado relacionar con estados de resistencia a la insulina previos<sup>23</sup>.

La disfunción de la célula  $\beta$  pancreática es un defecto importante en la patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2. Kulkarni et al.<sup>24</sup>, demostraron en modelos de ratones con inactivación específica del receptor de insulina en la célula  $\beta$ , que los defectos en la señalización de esta hormona se asocian con disfunción de célula  $\beta$ . Por ende si en la diabetes mellitus tipo 2 existe una resistencia de la célula  $\beta$  a la acción de la insulina, se podría asumir que un fenómeno similar ocurre en las células  $\alpha$ , lo cual llevaría a una incapacidad para controlar la secreción de glucagón mediada por insulina. Visto de esta forma se puede plantear la posibilidad de que una célula  $\alpha$  «irrefrenable» pueda ser un defecto temprano que precede o aparece concomitante a la génesis del defecto secretor de insulina. Estas observaciones concuerdan con la teoría «bihormonal pancreática» de la diabetes mellitus propuesta por Unger y Orci hace varias décadas<sup>25</sup>.



**Figura 3** Balance entre células  $\alpha$  y células  $\beta$  pancreáticas en condiciones normales y en diabetes mellitus (DM). En sujetos no diabéticos existe un equilibrio entre las células  $\alpha$  y las células  $\beta$  pancreáticas. En la DM tipo 1 este equilibrio se rompe debido a la destrucción autoinmune de las células  $\beta$ , lo cual conlleva a una hiperglucagonemia marcada por falta de inhibición paracrina de las células  $\alpha$ . En la DM tipo 2 se observa una hiperglucagonemia relativa, ya que a pesar de la disminución en la masa de células  $\beta$ , se preserva cierta reserva insulínica que inhibe la secreción de glucagón en la células  $\alpha$  pancreáticas.

Recientemente Lee et al.<sup>26</sup> aportaron nuevos conocimientos al rol protagónico del glucagón en la patogénesis de la diabetes mellitus, al estudiar ratones *knockout* para el receptor de glucagón, en los cuales indujeron destrucción de las células  $\beta$  con streptozotocina, observando una tolerancia glucídica normal y supresión de la cetogénesis a pesar de la ausencia de insulina, lo cual sugiere que esta hormona pudiera tener un papel marginal o tal vez nulo en un hígado no expuesto a la acción del glucagón. Cabe destacar que si consideramos que estos ratones estaban funcionalmente pancreatectomizados, ¿deberíamos esperar que seres humanos pancreatectomizados mostraran de igual forma una tolerancia glucídica normal? Esto no ocurre. Es posible especular que los pacientes pancreatectomizados pudieran presentar cierta producción de glucagón proveniente del intestino, el cual contribuye a la severidad del fenotipo diabético observado en esta población.

### Glucagón y complicaciones renales y cardiovasculares

Las complicaciones renales y cardiovasculares forman parte importante del espectro clínico de la diabetes mellitus<sup>27</sup>. La infusión sistémica de glucagón ha demostrado que induce una marcada hiperfiltración glomerular, la cual podría ser mediada por su receptor de membrana en una vía dependiente de AMPc, prostaglandinas o incluso óxido nítrico<sup>28-31</sup>. La hiperfiltración glomerular persistente inducida por el glucagón puede causar hipertrofia y proliferación de las células

mesangiales con la subsecuente expansión mesangial y el depósito de matriz extracelular<sup>7</sup>; sin embargo, es bien conocido que la hiperglucemia puede provocar también estos efectos, por ende para minimizar el efecto de la hiperglucemia secundaria a la administración de glucagón. Li et al.<sup>32,33</sup> han usado modelos celulares *in vitro* de células mesangiales de rata evidenciando que el glucagón tiene efectos promotores del crecimiento y proliferación celular independientes de la hiperglucemia o factores hemodinámicos renales.

Por otra parte, es bien conocido que la hiperactivación del sistema renina angiotensina (SRA) juega un papel protagónico en la aparición y progresión de complicaciones renales y cardiovasculares en la diabetes mellitus<sup>34</sup>. En estudios *in vitro* se ha demostrado que el glucagón incrementa la producción de angiotensina II (AngII)<sup>33</sup>, y además el bloqueo del SRA a través de bloqueadores del receptor AT<sub>1</sub> de AngII (BRA) también inhibe la activación de la PKA inducida por el receptor de glucagón<sup>35</sup>. Estudios *in vivo* han puesto en evidencia que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) como enalapril previenen la hiperfiltración glomerular inducida por glucagón en ratas anestesiadas<sup>36</sup>. Estos resultados sugieren que el receptor de glucagón puede interactuar de manera sinérgica con el receptor AT<sub>1</sub> de AngII en el glomérulo o en las células mesangiales, y provee un nuevo mecanismo que contribuye a explicar el efecto nefroprotector de esta clase de medicamentos.

En cuanto a la asociación entre glucagón y riesgo cardiovascular, esta resulta poco clara, ya que si bien es cierto que el glucagón puede actuar de forma sinérgica con la

AngII y a través de esa vía provocar efectos deletéreos en el sistema cardiovascular, también se ha descrito en modelos experimentales que la administración crónica de glucagón produce efectos hipolipemiantes con reducción en los niveles plasmáticos de triglicéridos, ácidos grasos libres y colesterol total. Estos efectos se explican por la disminución en la secreción de VLDL por parte del hígado, el aumento en la oxidación de ácidos grasos y la disminución en el acúmulo de lípidos, lo cual previene la aparición de adiposidad visceral<sup>37,38</sup>; sin embargo, en seres humanos un estudio reciente<sup>39</sup> demostró que la administración aguda de glucagón no afecta la lipogénesis *de novo* ni la concentración plasmática de lipoproteínas cargadas con apolipoproteína B100 (apoB100), lo cual hace suponer que la dislipidemia propia del paciente diabético caracterizada por hipertrigliceridemia, bajos niveles de colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL, *high density lipoprotein*) y altos niveles de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL, *low density lipoprotein*) pequeña y densa, se deben al fenómeno de resistencia insulínica y no a la hiperglucagonemia relativa presente en este grupo de pacientes.

### Intervenciones farmacológicas destinadas a modular las acciones del glucagón en diabetes mellitus

Basándose en el concepto de que el metabolismo y la homeostasis de la glucosa es controlado principalmente por las hormonas pancreáticas insulina y glucagón, la industria farmacéutica ha desarrollado medicamentos dirigidos a modular las acciones del glucagón a nivel de su receptor. Estudios recientes<sup>40-43</sup> han demostrado las propiedades antidiabéticas de la leptina, un poderoso supresor del glucagón. La administración de leptina recombinante a ratones con insulinopenia absoluta demostró ser tan efectiva como la insulina para revertir el hipercatabolismo que caracteriza la diabetes mellitus tipo 1. Además, la adición de leptina a dosis bajas de insulina (10% de la dosis óptima) ha demostrado ser efectiva en suprimir la elevada variabilidad glucémica que caracteriza a esta forma de diabetes. Este efecto beneficioso fue atribuido a la supresión de la hiperglucagonemia, lo cual permitió reducir hasta el 90% de los niveles de insulina, disminuyendo por tanto el riesgo de hipoglucemia.

Otra intervención tendente a modular las acciones del glucagón ha sido el desarrollo de antagonistas selectivos de su receptor. En el año 1982 Johnson et al.<sup>44</sup> demostraron que el antagonista peptídico del glucagón [l-N alpha-trinitrophenylhistidine, 12-homoarginine]-glucagon (THG) disminuía significativamente (30-65%) la glucemia en ratas hechas diabéticas con streptozotocina. *In vitro*, el THG es un antagonista potente de la adenililciclase hepática activada por el receptor de glucagón, pero al ser un antagonista peptídico su utilidad para el tratamiento de la diabetes es restringido debido a que no puede ser utilizado por vía oral, lo cual condujo al desarrollo de antagonistas no peptídicos como el 2-(benzimidazol-2-ylthio)-1-(3,4-dihydroxyphenyl)-1-ethan (NNC 92-1687), el cual producía una inhibición competitiva del receptor de glucagón<sup>45</sup>. El antagonista no peptídico Bay 27-9955 [(+)-3,5-diisopropyl-2-(1-hydroxyethyl)-6-propyl-4'-fluoro-1,1'-biphenyl] fue el

primero en demostrar eficacia en estudios doble ciego, placebo-controlado en seres humanos<sup>46</sup>. En este estudio, una dosis de 200 mg de Bay 27-9955 fue capaz de reducir la hiperglucemia inducida por la hiperglucagonemia; sin embargo, el beneficio y los efectos adversos a largo plazo de este fármaco se desconocen ya que no se realizaron estudios de seguimiento.

Como se mencionó, el GLP-1 es una hormona producida por las células L del intestino, y es capaz de regular la secreción de glucagón. Este péptido tiene una vida media corta, ya que es degradado rápidamente por la enzima dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV), la cual metaboliza tanto al GLP-1 como al glucagón<sup>47-52</sup>. En la última década ha surgido una nueva clase terapéutica para pacientes con diabetes mellitus tipo 2, dirigida a inhibir a la DPP-IV, con el fin de aumentar la vida media del GLP-1. Dentro de estos medicamentos encontramos la sitagliptina y la vildagliptina, los cuales no solamente incrementan la secreción de insulina dependiente de glucosa, sino que además suprimen la secreción de glucagón por parte de las células  $\alpha$ <sup>50-52</sup>. El mecanismo por el cual los inhibidores de la DPP-IV disminuyen los niveles de glucagón no es bien conocido, debido a que el glucagón también es sustrato de esta enzima, y por tanto su inhibición debería conducir a un aumento en lugar de disminuir la glucagonemia. Es posible que estos inhibidores puedan inicialmente aumentar tanto los niveles de glucagón como los de GLP-1, y este último ejercer un efecto directo a nivel de la célula  $\alpha$  que suprima la secreción de glucagón. En este sentido, los agonistas peptídicos del receptor de GLP-1 como exenatide y liraglutide han demostrado beneficios antidiabéticos tanto *in vitro* como *in vivo* al estimular la secreción de insulina y simultáneamente inhibir la secreción de glucagón<sup>53-55</sup>. Estos fármacos han sido aprobados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2; sin embargo, si sabemos que el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 puede ser optimizado controlando la hiperglucagonemia marcada de esta patología, ¿no sería beneficioso el uso de intensificadores de incretinas en este grupo de pacientes debido a su efecto supresor en la célula  $\alpha$ ? Con la evidencia actual no es posible contestar esta interrogante, y solo el tiempo y la evidencia dirán si esta clase terapéutica tiene cabida en una patología que hasta hace unos años tenía un enfoque exclusivamente «insulino-céntrico».

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Habegger KM, Heppner KM, Geary N, Bartness TJ, DiMarchi R, Tschöp M. The metabolic actions of glucagon revisited. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6:689-97.
2. Quesada I, Tudurí E, Ripoll C, Nadal A. Physiology of the pancreatic  $\alpha$ -cell and glucagon secretion: role in glucose homeostasis and diabetes. *J Endocrinol.* 2008;199:5-19.
3. Franklin I, Gromada J, Gjinovci A, Theander S, Wollheim CB.  $\beta$ -cell secretory products activate  $\alpha$ -cell ATP-dependent potassium channels to inhibit glucagon release. *Diabetes.* 2005;54:1808-15.

4. Kawamori D, Kurpad AJ, Hu J, Liew CW, Shih JL, Ford EL, et al. Insulin signaling in  $\alpha$  cells modulates glucagon secretion in vivo. *Cell Metab.* 2009;9:350–61.
5. Dunning BE, Foley JE, Ahrén B. Alpha cell function in health and disease: influence of glucagon-like peptide-1. *Diabetologia.* 2005;48:1700–13.
6. Ahrén B. Autonomic regulation of islet hormone secretion-implications for health and disease. *Diabetologia.* 2000;43:393–410.
7. Li XC, Zhuo JL. Targeting glucagon receptor signaling in treating metabolic syndrome and renal injury in type 2 diabetes: theory versus promise. *Clin Sci (Lond).* 2007;113:183–93.
8. Kieffer TJ, Heller RS, Unson CG, Weir GC, Habener JF. Distribution of glucagon receptors on hormone-specific endocrine cells of rat pancreatic islets. *Endocrinology.* 1996;137:5119–25.
9. Gelling RW, Vuguin PM, Quan Du X, Cui L, Romer J, Pederson RA, et al. Pancreatic  $\beta$ -cell overexpression of the glucagon receptor gene results in enhanced  $\beta$ -cell function and mass. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;297:E695–707.
10. Jelinek LJ, Lok S, Rosenberg GB, Smith RA, Grant FJ, Biggs S, et al. Expression cloning and signaling properties of the rat glucagon receptor. *Science.* 1993;259:1614–6.
11. Kimball SR, Siegfried BA, Jefferson LS. Glucagon represses signaling through the mammalian target of rapamycin in rat liver by activating AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem.* 2004;279:54103–9.
12. Chen J, Ishac EJ, Dent P, Kunos G, Gao B. Effects of ethanol on mitogen-activated protein kinase and stress-activated protein kinase cascades in normal and regenerating liver. *Biochem J.* 1998;334:669–76.
13. Jiang G, Zhang BB. Glucagon and regulation of glucose metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;284:E671–8.
14. Bonner-Weir S, Orci L. New perspectives on the microvasculature of the islets of Langerhans in the rat. *Diabetes.* 1982;31:883–9.
15. Cabrera O, Berman DM, Kenyon NS, Ricordi C, Berggren PO, Caicedo A. The unique cytoarchitecture of human pancreatic islets has implications for islet cell function. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:2334–9.
16. Unger RH, Orci L. Paracrinology of islets and the paracrinopathy of diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:16009–12.
17. Atkinson MA, Bluestone JA, Eisenbarth GS, Hebrok M, Herold KC, Accili D, et al. How does type 1 diabetes develop?, The notion of homicide or  $\beta$ -cell suicide revisited. *Diabetes.* 2011;60:1370–9.
18. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee W, et al. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2009;10:118–33.
19. Bonner-Weir S, O'Brien TD. Islets in type 2 diabetes: in honor of Dr Robert C Turner. *Diabetes.* 2008;57:2899–904.
20. Marchetti P, Lupi R, Del Guerra S, Bugliani M, Marselli L, Boggi U. The beta-cell in human type 2 diabetes. *Adv Exp Med Biol.* 2010;654:501–14.
21. Weir GC, Marselli L, Marchetti P, Katsuta H, Jung MH, Bonner-Weir S. Towards better understanding of the contribution of overwork and glucotoxicity to the beta-cell inadequacy of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11:82–90.
22. Jayapaul MK, Walker M. Hyperglucagonaemia is not a primary metabolic defect in non-diabetic first-degree relatives from type 2 diabetic families. *Diabet Med.* 2007;24:1050–1.
23. Larsson H, Ahrén B. Islet dysfunction in insulin resistance involves impaired insulin secretion and increased glucagon secretion in postmenopausal women with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care.* 2000;23:650–7.
24. Kulkarni RN, Bruning JC, Winnay JN, Postic C, Magnuson MA, Kahn CR. Tissue-specific knockout of the insulin receptor in pancreatic  $\beta$  cells creates an insulin secretory defect similar to that in type 2 diabetes. *Cell.* 1999;96:329–39.
25. Unger RH, Orci L. Glucagon and the  $\alpha$  cell-physiology and pathophysiology-(first of two parts). *N Engl J Med.* 1981;304:1518–24.
26. Lee Y, Wang MY, Du XO, Charron MJ, Unger RH. Glucagon receptor knockout prevents insulin-deficient type 1 diabetes in mice. *Diabetes.* 2011;60:391–7.
27. Karnib HH, Ziyadeh FN. The cardiorenal syndrome in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;89:201–8.
28. Harris PJ, Skinner SL, Zhuo JL. The effects of atrial natriuretic peptide and glucagon on proximal glomerulotubular balance in anesthetized rats. *J Physiol.* 1988;402:29–42.
29. Tolins JP. Mechanisms of glucagon-induced renal vasodilatation: role of prostaglandins and endothelium derived relaxing factor. *J Lab Clin Med.* 2004;120:941–8.
30. Ahloulay M, Decaux M, Laborde K, Bankir L. Influence of glucagon on GFR and on urea and electrolyte excretion: direct and indirect effects. *Am J Physiol.* 1995;38:F225–35.
31. Ahloulay M, Dechaux M, Hassler C, Bouby N, Bankir L. Cyclic AMP is a hepatorenal link influencing natriuresis and contributing to glucagon-induced hyperfiltration in rats. *J Clin Invest.* 1996;98:2251–8.
32. Li XC, Carretero OA, Shao Y, Zhuo JL. Glucagon receptor-mediated ERK 1/2 phosphorylation in rat mesangial cells: role of protein kinase A and phospholipase C. *Hypertension.* 2006;47:580–5.
33. Li XC, Carretero OA, Zhuo JL. Cross talk between angiotensin II and glucagon receptor signaling mediates phosphorylation of mitogen-activated protein kinases ERK 1/2 in rat glomerular mesangial cells. *Biochem Pharmacol.* 2006;71:1711–9.
34. Lima MM, Nuccio JC, Villalobos M, Torres C, Balladares N. Sistema renina angiotensina y riesgo cardiometabólico. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2010;8:3–10.
35. Li XC, Shao Y, D'Ambrosio M, Zhuo JL. Long-term hyperglucagonemia induces metabolic and renal phenotypes of early type 2 diabetes in mice: effects of glucagon receptors and angiotensin II. *Hypertension.* 2006;48:e75.
36. Zhuo JL, Harris PJ, Skinner SL. ACE inhibition prevents glucagon-induced glomerular hyperfiltration in anesthetized rats. *FASEB J.* 2003;17:A923.
37. Bobe G, Ametaj BN, Young JW, Beitz DC. Effects of exogenous glucagon on lipids in lipoproteins and liver of lactating dairy cows. *J Dairy Sci.* 2003;86:2895–903.
38. Guettet C, Mathe D, Riottot M, Lutton C. Effects of chronic glucagon administration on cholesterol and bile acid metabolism. *Biochim Biophys Acta.* 1988;963:215–23.
39. Xiao C, Pavlic M, Szeto L, Patterson BW, Lewis GF. Effects of acute hyperglucagonemia on hepatic and intestinal lipoprotein production and clearance in healthy humans. *Diabetes.* 2011;60:383–90.
40. Wang MY, Chen L, Clark GO, Lee Y, Stevens RD, Ilkayeva OR, et al. Leptin therapy in insulin deficient type I diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:4813–9.
41. Hedbacker K, Birsoy K, Wysocki RW, Asilmaz E, Ahima RS, Farooqi IS, et al. Antidiabetic effects of IGFBP2, a leptin-regulated gene. *Cell Metab.* 2010;11:11–22.
42. Yu X, Park BH, Wang MY, Wang ZV, Unger RH. Making insulin-deficient type 1 diabetes rodents thrive without insulin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:14070–5.
43. Denroche HC, Levi J, Wideman RD, Sequeira RM, Huynh FK, Covey SD, et al. Leptin therapy reverses hyperglycemia in mice with streptozotocin-induced diabetes, independent of hepatic leptin signaling. *Diabetes.* 2011;60:1414–23.
44. Johnson DG, Goebel CU, Hrubby VJ, Bregman MD, Trivedi D. Hyperglycemia of diabetic rats decreased by a glucagon receptor antagonist. *Science.* 1982;215:1115–6.
45. Madsen P, Knudsen LB, Wiberg FC, Carr RD. Discovery and structure activity relationship of the first non-peptide

- competitive human glucagon receptor antagonist. *J Med Chem.* 1998;41:5150-7.
46. Petersen KF, Sullivan JT. Effects of a novel glucagon receptor antagonist (Bay 27-9955) on glucagon stimulated glucose production in humans. *Diabetologia.* 2001;44:2018-24.
47. Hinke SA, Pospisilik JA, Demuth HU, Mannhart S, Kühn-Wache K, Hoffmann T, et al. Dipeptidyl peptidase IV (DPIV/CD26) degradation of glucagon. *J Biol Chem.* 2000;275:3827-34.
48. Lima MM, Balladares N, Torres C, Vera L, Bognanno F, Marin M, et al. Papel fisiológico de las incretinas y su importancia en la diabetes mellitus tipo 2. *Infor Med.* 2009;11:437-43.
49. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology.* 2007;132:2131-57.
50. Green BD, Flatt PR, Bailey CJ. Dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) inhibitors: a newly emerging drug class for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2006;3:159-65.
51. Herman GA, Bergman A, Stevens C, Kotey P, Yi B, Zhao P, et al. Effect of single oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on incretin and plasma glucose levels after an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4612-9.
52. Mari A, Sallas WM, He YL, Watson C, Ligueros-Saylan M, Dunning BE, et al. Vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, improves a model-assessed  $\beta$ -cell function in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4888-94.
53. Gromada J, Franklin I, Wollheim CB.  $\alpha$  cells of the endocrine pancreas: 35 years of research but the enigma remains. *Endocr Rev.* 2007;28:84-116.
54. Ali S, Drucker DJ. Benefits and limitations of reducing glucagon action for the treatment of type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;296:E415-21.
55. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:1092-100.