

# Rol de las incretinas

Ana María Burgos L.

*Departamento de Cirugía, HCUCH.*

## SUMMARY

*Incretins are gut hormones that are released from gut endocrine cells following oral ingestion of nutrients. The incretin hormones include glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP). GIP and GLP-1 are jointly responsible for the so-called "incretin effect". That is, oral administration of an amount of glucose causes a greater stimulus of insulin secretion than the same amount of glucose administered by the intravenous route. Both incretins potentiate glucose-dependent insulin secretion and enhance  $\beta$ -cell mass through regulation of  $\beta$ -cell proliferation, neogenesis and apoptosis. In contrast, GLP-1, but not GIP, inhibits gastric emptying, glucagon secretion, and food intake. The incretins share similar effects on the pancreatic  $\beta$  cell; however, there are a number of differences in extrapancreatic actions. Both incretins are rapidly deactivated by an enzyme called dipeptidyl peptidase 4 (DPP4). Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is associated with abnormal incretin physiology, the incretin effect is severely reduced or absent. In patients with T2DM the secretion of GIP is near normal, but its effect on insulin secretion is severely impaired. GLP-1 secretion, on the other hand, is also impaired, but its insulinotropic action is preserved, although the potency of GLP-1 in this respect is decreased compared to healthy subjects.*

El concepto de incretinas surgió a inicios del siglo 20 cuando Bayliss y Starling publicaron en 1902 el artículo titulado "El mecanismo de la secreción pancreática"<sup>(1)</sup>. Ellos reportaron el resultado de su investigación, mostrando que la infusión ácida dentro del tubo gastrointestinal era capaz de inducir una secreción "exocrina" pancreática a través de una sustancia directamente secretada por la pared intestinal hacia el torrente sanguíneo, la cual estimularía el páncreas. Ellos llamaron a esta sustancia "secretina" y pensaron que podría haber otro estimulante de naturaleza química para la secreción pancreática "interna". Cuatro años después, Moore reportó experimentos realizados en pacientes diabéticos quienes fueron inexitosamente tratados con extractos de mucosa intestinal<sup>(2)</sup>.

Su experimento falló porque, como sabemos ahora, estas sustancias son de origen peptídico y deben haber sido degradadas con la administración oral.

La Barre en 1932<sup>(3)</sup> fue el primero que usó el término "incretina" para un extracto de mucosa gastrointestinal que causó hipoglicemia, pero no indujo secreción exocrina.

En 1971 Brown aisló y describió la estructura de un péptido de la mucosa intestinal, el cual fue capaz de inhibir la secreción ácida gástrica y por lo cual fue llamado polipéptido inhibidor gástrico o GIP (*gastric inhibitory polypeptide*)<sup>(4)</sup>. Este autor más tarde descubrió que la sustancia tenía propiedades insulínótropas y la renombró como

péptido insulínotropico dependiente de glucosa, manteniendo asimismo el acrónimo de GIP<sup>(5)</sup>. Finalmente otro péptido producido en el intestino, parte de la molécula de proglucagon, fue descubierto y reportado en 1985<sup>(6)</sup>.

Las 2 hormonas incretinas más importantes son el polipéptido inhibidor gástrico o GIP y el péptido-1 similar al glucagón o GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*).

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<sup>(7,8)</sup>.

GIP y GLP-1 son en conjunto responsables del llamado “efecto incretina” (Figura 1). Es decir, que la administración oral de una cantidad de glucosa causa un estímulo mayor de la secreción de insulina que la misma cantidad de glucosa administrada por vía intravenosa<sup>(9)</sup>.

El GIP es un péptido de 42 aminoácidos producido por las células K de las vellosidades intestinales. Las células K son un tipo de células enteroendocrinas que están principalmente distribuidas a lo largo del duodeno y yeyuno y son muy raras en el ileon terminal. Por el contrario, GLP-1 es también

un péptido que consiste de 37 aminoácidos, pero es sintetizado de la molécula de proglucagon en las células L, localizadas principalmente en el ileon.

Ambas incretinas son secretadas por células enteroendocrinas en respuesta a estímulos procedentes del contenido alimenticio en el bolo intestinal (proteínas, grasas y carbohidratos), siendo el carbohidrato el mejor estímulo para la secreción de GLP-1.

La secreción de incretinas empieza a los 15 minutos después de la ingesta y alcanza su máximo a los 30 a 45 minutos, retornando a valores basales 2 a 3 horas después de la ingesta. Una vez en la sangre, la vida media de las incretinas es muy corta, variando entre 3 a 5 minutos y ellas son rápidamente degradadas por la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) y otras endopeptidasas<sup>(10)</sup>.

Factores tales como la ingesta, composición y absorción de los alimentos son determinantes para la secreción de GIP y GLP-1. Otro factor que influencia la secreción de incretinas es la velocidad con la que los alimentos entran al intestino delgado. Es decir, que el vaciamiento gástrico también es capaz de modular la secreción de GIP y GLP-1, produciéndose con un vaciamiento rápido gástrico un incremento marcado en las concentraciones plasmáticas de GIP y GLP-1 con una disminución subsecuente en la glucosa en la sangre.

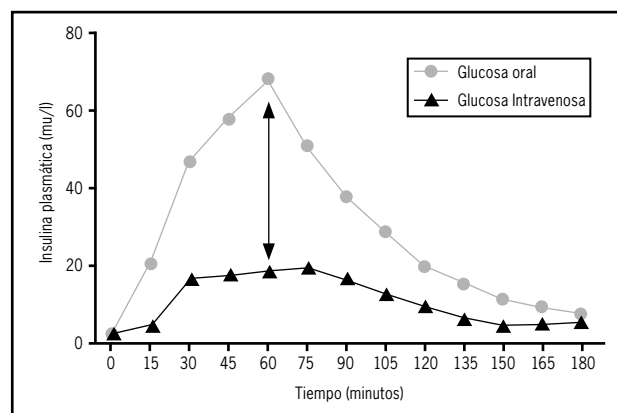


Figura 1. Efecto incretina.

## ACCIONES DE LAS INCRETINAS

### Páncreas

Aunque varios tejidos son capaces de expresar los receptores de incretina, la principal acción de GIP y GLP-1 ocurre en las células pancreáticas beta, estimulando su función y su masa. Los efectos de GIP y GLP-1 en los receptores específicos consisten en la estimulación de la secreción de insulina y mejoría en la síntesis de insulina y en la transcripción del

gen de la insulina<sup>(9)</sup>. Aunque los mecanismos intracelulares que finalmente llevan a la secreción de insulina no son bien conocidos, se sabe que éstos incluyen la participación de la adenilciclasa y del AMP (*adenosine monophosphate*) cíclico y cambios en la actividad de los canales de Ca<sup>++</sup> y K, que eventualmente causan exocitosis de gránulos de insulina. Indirectamente y en una vía paracrina dentro de los islotes de Langerhans, un incremento en la liberación de insulina por las células beta tiene un efecto inhibitorio sobre las células alfa, lo cual resulta en una secreción de glucagon disminuida.

Uno de los hechos indiscutibles que ocurre en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una disminución de la masa de las células pancreáticas beta. Parece que las incretinas también actúan promoviendo el mantenimiento de la masa de las células beta<sup>(11,12)</sup>. De allí el gran interés por las incretinas y los agonistas de receptores de incretinas para el tratamiento de la DM2. En pacientes con DM2, el efecto incretina está disminuido<sup>(13)</sup>. Las mediciones plasmáticas (en ayuno y postprandial) de GIP son normales comparados a los pacientes sin DM2, pero la administración de GIP exógeno no incrementa la secreción de insulina<sup>(14)</sup>, sugiriendo resistencia al GIP en la DM2, aunque la respuesta al GIP es restaurada si la glicemia se normaliza<sup>(15)</sup>. Los niveles de GLP-1 son generalmente<sup>(16)</sup>, pero no siempre<sup>(17)</sup> encontrados más bajos en la DM2. En contraste a la administración de GIP, los pacientes con DM2 responden al GLP-1 exógeno<sup>(18)</sup>.

### **Tejido adiposo**

Se ha demostrado que el GIP y GLP-1 estimulan la síntesis de ácidos grasos en el tejido adiposo, una acción que es promovida por la presencia de insulina. Sin embargo, también se ha demostrado que GLP-1 estimula la lipólisis. Sin embargo, el principal efecto *in vivo* de GLP-1 es la secreción de insulina y la supresión subsecuente de la liberación de ácidos grasos libres. GIP pareciera

que promueve el depósito de lípidos en el tejido adiposo por estimulación de la lipogénesis a ese nivel<sup>(9)</sup>.

### **Estómago**

El estómago tiene receptores de GIP y GLP-1. La estimulación de los receptores de GLP-1 localizados en el esfínter pilórico causa un vaciamiento gástrico retardado<sup>(19)</sup>. Además, el enlentecimiento del vaciamiento gástrico causa distensión gástrica y estimulación de las señales de saciedad.

### **Cerebro**

El hipotálamo, glándula pituitaria y el piso del cuarto ventrículo son áreas muy ricas en receptores de GLP-1. Debido a que los centros que regulan el apetito y el gasto energético también están localizados en esas áreas, no sería sorprendente que GLP-1 pueda tener efectos en promover el balance energético y al menos parcialmente, la aparición de señales de saciedad.

Los receptores de GIP también han sido reportados en el cerebro, pero su estimulación parece tener el efecto opuesto, es decir, un incremento en el apetito y disminución en el gasto energético.

Se ha demostrado que GLP-1 es capaz de incrementar la memoria y la capacidad de aprendizaje, participando también en la regulación de funciones vitales como temperatura corporal, presión sanguínea, frecuencia cardíaca y balance hídrico<sup>(20)</sup>.

### **Otros sitios de acciones potenciales de las incretinas**

Aunque sus funciones no son todavía conocidas, los receptores de GLP-1 y GIP han sido reportados en pulmones, corazón y huesos. La Tabla 1 resume las principales acciones extrapancreáticas de las incretinas.

**Tabla 1. Acciones extrapancreáticas de las incretinas**

| Órgano o tejido | Gastric inhibitory polypeptide (GIP) | Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)        |
|-----------------|--------------------------------------|--|
| Estómago        | ↓ vaciamiento gástrico               | ↓ vaciamiento gástrico                 |
| Cerebro         | ↑ apetito                            | ↓ apetito                              |
| Tejido adiposo  | ↑ lipogénesis                        | ↑ lipogénesis                          |
| Hígado          | ?                                    | ↓ gluconeogénesis y glucogenolisis     |
| Músculo         | ?                                    | ↑ consumo glucosa y síntesis glucógeno |

### USO CLÍNICO DE LAS INCRETINAS EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

La mayoría de pacientes con DM2 requiere una combinación de agentes antidiabéticos orales, seguidos eventualmente por tratamiento de insulina. Los miméticos incretínicos que son resistentes al efecto de la DPP-IV, así como inhibidores de la DPP-IV, han sido recientemente desarrollados y están siendo usados como tratamiento para la DM2<sup>(21)</sup>. Similarmente a los agentes hipoglucémicos orales y la terapia con insulina, los miméticos incretínicos y los inhibidores de la DPP-IV, significativamente disminuyen la hemoglobina glicosilada y las variaciones de glucosa postprandiales en los pacientes con DM2. Sin embargo, la durabilidad de estos efectos y sus beneficios a largo plazo todavía son desconocidos.

### EFFECTOS DE LA CIRUGÍA DE BYPASS GÁSTRICO (BG) EN LAS INCRETINAS

Muchos estudios han evaluado los cambios en las hormonas gastrointestinales, incluyendo las incretinas, después de cirugía, en relación a la homeos-

tasis de la glucosa y los efectos en la saciedad. En 1998, un estudio realizado por Naslund y cols<sup>(22)</sup>, reportó un incremento en los niveles de GIP y GLP-1 en pacientes postoperados después de 20 años con *bypass* yeyuno-ileal, comparándolos con pacientes obesos no operados y pacientes control delgados.

Los cambios en los niveles de GLP-1 después de cirugía bariátrica han sido extensamente estudiados en los últimos 10 años. Algunos estudios no mostraron ningún cambio<sup>(23-26)</sup> o un incremento<sup>(27,28)</sup> en los niveles de GLP-1 en ayuno después de cirugías malabsortivas. En cambio, la respuesta de GLP-1 post prandial después de cirugía bariátrica ha sido más consistente, reportando todos los estudios por unanimidad un incremento de los niveles de GLP-1 durante un examen de tolerancia a la glucosa, después que los obesos fueron operados con *bypass* gástrico o derivación biliopancreática<sup>(27)</sup>, así como en pacientes con DM2 después de derivación biliopancreática<sup>(28)</sup> o *bypass* gástrico<sup>(24,26)</sup>. Los procedimientos puramente restrictivos no dan como resultado un incremento de GLP-1<sup>(27)</sup>.

## REFERENCIAS

1. Bayliss WM, Starling EH. The mechanism of pancreatic secretion. *J Physiol* 1902;28:325-53.
2. Moore B, Edie ES, Abram JH. On the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucous membrane. *Biochem J* 1906;1:28-38.
3. La Barre J. Sur les possibilités d'un traitement du diabète par l'incrétine. *Bull Acad R Med Belg* 1932;12:620-34.
4. Brown JC, Dryburgh JR. A gastric inhibitory polypeptide. II. The complete amino acid sequence. *Can J Biochem* 1971;49:867-72.
5. Dupre J, Ross SA, Watson D, Brown JC. Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;37:826-8.
6. Schmidt WE, Siegel EG, Creutzfeld W. Glucagon-like peptide-1 but not glucagon-like peptide-2 stimulates insulin release from isolated rat pancreatic islets. *Diabetologia* 1985;28:704-7.
7. Maggs D, Mc Donald I, Nauck M. Glucose homeostasis and the gastrointestinal tract: insights into the treatment of diabetes. *Diabetes Obes Relat Dis* 2005;1:358-68.
8. Quinn L. Mechanisms in the development of type 2 diabetes mellitus. *J Cardiovasc Nurs* 2002;16:1-16.
9. Neumiller JJ. Differential chemistry (structure), mechanism of action, and pharmacology of GLP-1 receptor agonist and DPP-4 inhibitors. *J Am Pharm Assoc* 2009;49 (Suppl 1):S16-29.
10. Ranganath LR. The enteroinsular axis: implications for human metabolism. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:43-56.
11. Perfetti R, Zhou J, Doyle M. Glucagon-like peptide-1 induces cell proliferation and pancreatic-duodenum homeobox-1 expression and increases endocrine cell mass in the pancreas of old glucose-intolerant rats. *Endocrinology* 2000;141:4600-5.
12. Wideman RD, Kieffer TJ. Glucose dependent insulin tropic polypeptide as a regulator of beta cell function and fate. *Horm Metab Res* 2004;36:782-6.
13. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R *et al.* Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:492-8.
14. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst R, Ebert W, Creutzfeldt. 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;91:301-7.
15. Hojberg PV, Vilsboll T, Knop FK, Knop FK, Bache M, Krarup T *et al.* Four weeks of near-normalization of blood glucose restores the insulin response to GIP and improves the insulin response to GLP-1 in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:199-207.
16. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK *et al.* Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3717-23.
17. Vollmer K, Holst JJ, Baller B, Ellrichmann M, Nauck MA, Schmidt WE *et al.* Predictors of incretin concentrations in subjects with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. *Diabetes* 2008;57:678-87.

18. Toft-Nielsen M, Madsbad S, Holst JJ. The effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on glucose elimination in healthy subjects depends on the pancreatic glucoregulatory hormones. *Diabetes* 1996;45:552-6.
19. Naslund E, Bogefors J, Skogar S, Gryback P, Jacobsson H, Holst JJ *et al.* GLP-1 slows solid gastric emptying and inhibits insulin, glucagon and PYY release in humans. *Am J Physiol* 1999;277:R910-6.
20. Yamamoto H, Lee CE, Marcus JN, Williams TD, Overton JM, Lopez ME *et al.* Glucagon-like peptide-1-receptor stimulation increase blood pressure and heart rate and activates autonomic regulatory neurons. *J Clin Invest* 2002;110:43-52.
21. Madsbad S, Krarup T, Deacon CF, Holst JJ. Glucagon-like peptide receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of diabetes: a review of clinical trials. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:491-9.
22. Naslund E, Backman L, Holst JJ, Theodorsson E, Hellström PM. Importance of small bowel peptides for the improved glucose metabolism 20 years after jejunioileal bypass for obesity. *Obes Surg* 1998;8:253-60.
23. Rubino F, Gagner M, Gentileschi P, Kini S, Fukuyama S, Feng J *et al.* The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann Surg* 2004;240:236-42.
24. Laferrere B, Teixeira J, McGinty J, Tran H, Egger JR, Colarusso A *et al.* Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients, with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2479-85.
25. Clements RH, Gonzalez QH, Long CI, Wittert G, Laws HL. Hormonal changes after Roux-en Y gastric bypass for morbid obesity and the control of type-II diabetes mellitus. *Am Surg* 2004;70:1-4.
26. Laferrere B, Heshka S, Wang K, Khan Y, McGinty J, Teixeira J *et al.* Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1709-16.
27. Valverde I, Puente J, Martín-Duce A, Molina L, Lozano O, Sancho V *et al.* Changes in glucagon-like peptide-1 (GLP-1) secretion after biliopancreatic diversion or vertical banded gastroplasty in obese subjects. *Obes Surg* 2005;15:387-97.
28. Guidone C, Manco M, Valera-Mora E, Iaconelli A, Gniuli D, Mari A *et al.* Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery. *Diabetes* 2006;55:2025-31.

#### CORRESPONDENCIA

Dra. Ana María Bustos Li  
 Departamento de Cirugía  
 Hospital Clínico Universidad de Chile  
 Santos Dumont 999, Independencia, Santiago  
 Fono: 2978 8334  
 E-mail: anamburgos@yahoo.com.mx

