

# Patofisiología del sistema incretina: papel en la fisiopatología de la diabetes tipo 2

Varillas Solano VF

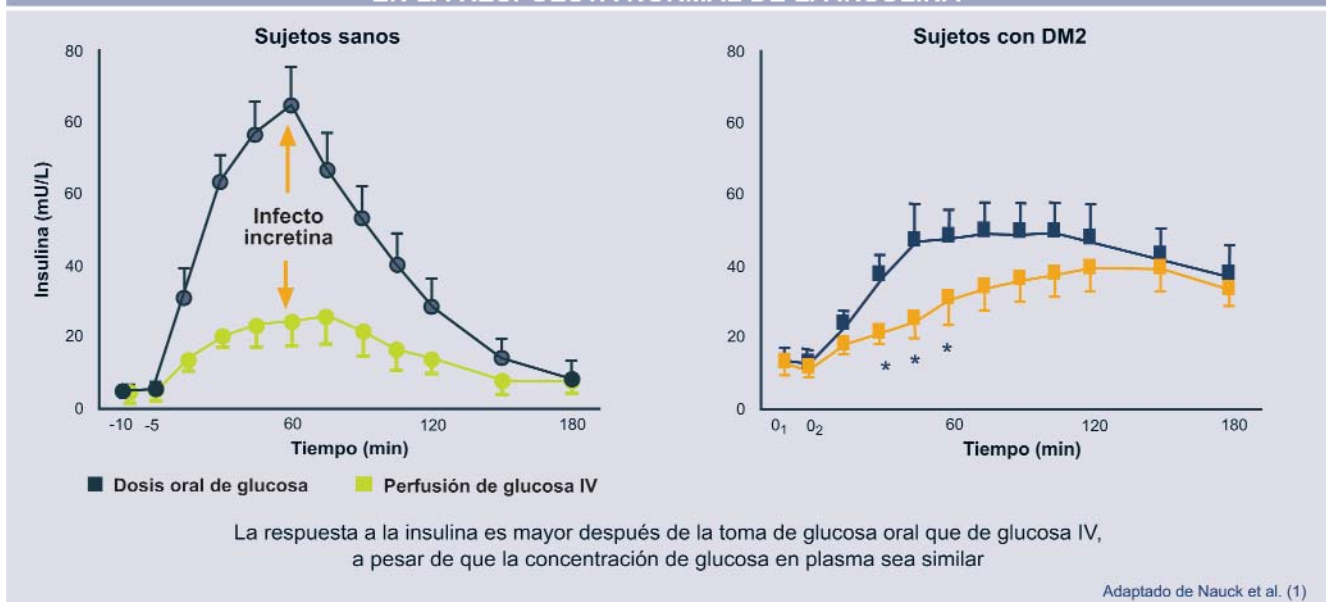
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital General de Fuerteventura (Gran Canaria)

Cuando se ingiere glucosa por vía oral se genera una mayor respuesta secretoria de insulina que cuando la administramos por vía endovenosa<sup>1</sup> (figura 1). Este fenómeno se denomina "efecto incretina", al parecer responsable de 70% de la producción de insulina total en individuos sanos como respuesta a una comida o ingestión oral de glucosa<sup>2</sup>. La secreción de insulina asociada con el efecto incretina es potenciada por dos hormonas intestinales: el GIP (polipéptido inhibitorio gástrico) y el GLP-1 (péptido semejante al glucagón<sup>1</sup>). Estos péptidos intestinales se producen en respuesta a la absorción de glucosa y otros nutrientes, como proteínas y grasas; ingresan en la circulación y de forma ostensible incrementan la secreción de insulina inducida por glucosa<sup>2</sup>.

## GIP: ACCIONES FISIOLÓGICAS Y REGULACIÓN

GIP es una hormona de 42 aminoácidos secretada por las células intestinales K, localizadas sobre todo en el intestino delgado proximal<sup>2</sup>. Se produce como respuesta a la ingestión oral de glucosa y grasas<sup>2</sup>. Su función es incrementar la liberación de insulina inducida por la glucosa<sup>3</sup> y es inactivada por la dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4). A pesar de la relativa vida corta (5-7 minutos)<sup>3,4</sup>, el GIP en su forma intacta no degradada puede ser la mayor hormona responsable del efecto incretina en humanos<sup>3-6</sup>. El GIP también puede regular el metabolismo de grasas en adipocitos y bajo condiciones experimentales mejora la supervivencia

Figura 1. LAS INCRETINAS DESEMPEÑAN UN PAPEL CRUCIAL EN LA RESPUESTA NORMAL DE LA INSULINA



de las células beta pancreáticas<sup>2,3</sup>. Otros estudios experimentales han descrito los efectos del GIP sobre varios tejidos, incluidos el sistema nervioso central, el tejido adiposo y el hueso<sup>2</sup>. Parece que existe un control hipotalámico en la señalización de insulina que posiblemente ejerza una regulación negativa de la secreción del GIP después de ingerir glucosa<sup>7</sup>. El GIP no retarda el vaciado gástrico en humanos y no inhibe la secreción de glucagón; por el contrario, el glucagón puede ser estimulado por el GIP bajo ciertas condiciones<sup>8</sup>.

Las acciones del GIP son mediadas por receptores acoplados a la proteína G, localizadas especialmente sobre las células beta del islote<sup>2</sup>. Los efectos de GIP sobre la secreción de insulina inducida por glucosa parecen ser muy prometedores de cara al manejo de la diabetes tipo 2. Desafortunadamente los individuos con diabetes tipo 2 y otras formas de diabetes presentan de forma general una sensibilidad reducida a la actividad insulínica de este péptido<sup>6,9,10</sup>. Si bien GIP es normalmente secretado o aun hipersecretado en diabetes tipo 2, sus acciones insulínicas son perdidas, tal vez como resultado de una reducida expresión del receptor de GIP o de una reducida sensibilidad de la célula beta al GIP<sup>11,12</sup>. En un reciente estudio la infusión de GIP en diabéticos tipo 2 indujo una moderada elevación de la respuesta temprana de insulina de 0 a 60 minutos sin que hubiera una disminución de la glucosa plasmática durante ese mismo periodo de tiempo. Asimismo, el GIP indujo un incremento en los valores de glucosa durante el periodo postprandial tardío (120-360 minutos). Así, el GIP es por sí mismo glucogénico en pacientes con diabetes tipo 2; también puede modular algunos factores u hormonas glucogénicas o incrementar la resistencia a la insulina o ambas. Parte de la explicación acerca de por qué el GIP no disminuye los valores de glucemia en los estadios tempranos postprandiales es porque también estimula la liberación de glucagón y produce mayor hiperglucemia en los estadios finales por suprimir el efecto de la GLP-1<sup>13</sup>.

En contraste con GIP, la actividad insulínica de GLP-1 es bastante bien preservada en pacientes con diabetes tipo 2.

## GLP-1: REGULACIÓN, ACTIVIDAD INCRETINA Y ACCIONES ADICIONALES

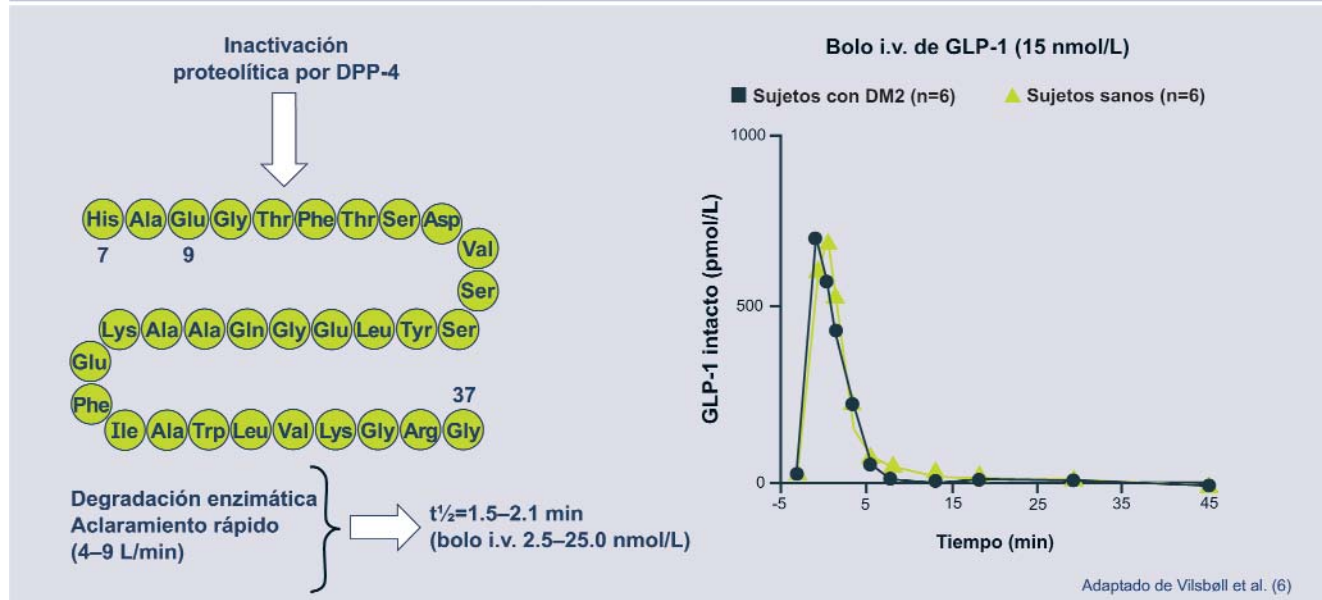
### REGULACIÓN

En el ser humano el GLP-1 es secretado por las células L, localizadas sobre todo en yeyuno distal, íleon y colon<sup>2,14</sup>. Se liberan dos GLP-1 biológicamente activos y formas truncadas y equipotentes: el GLP-1 amida (7-36) (GLP-1 "amidado", la mayor forma en humanos) y el GLP-1 glicina extendida (7-37). Otras dos formas menores de GLP-1 (1-37 y 1-36) parecen ser inactivas (2-15). Los niveles plasmáticos de GLP-1 se incrementan al cabo de unos minutos tras ingerir alimentos, lo que sugiere que una señal endocrina y neural provocan la secreción de GLP-1 antes de que los nutrientes directamente absorbidos estimulen a las células L<sup>4</sup>. Igual que el GIP, el GLP-1 es rápidamente inactivado por el DPP-4: más de 50% del GLP-1 secretado es metabolizado antes de que alcance la circulación sistémica. La vida media del GLP-1 es menor de 2 minutos<sup>2</sup>, y pasa a la forma de GLP-1 (9-36) amida, también denominada GLP-1m<sup>16</sup> (*figura 2*). La actividad del GLP-1 es mediada por el receptor de GLP-1, que es expresado en las células del islote pancreático, el estómago, el corazón y el hipotálamo<sup>2</sup>. Por ejemplo, en el hipotálamo estudios en ratas han encontrado que el GLP-1 puede actuar sobre la memoria y mejorarla en sujetos con diabetes cuando es administrada en dosis farmacológica<sup>16</sup>. La estimulación del receptor de GLP-1 activa varias vías de señalización intracelular, incluyendo las que regulan la secreción y biosíntesis de insulina, y además tiene efectos tróficos sobre la célula beta.

Un mecanismo responsable para la expansión de la masa de células beta es la inhibición de la apoptosis<sup>18</sup>. El efecto del GLP-1 sobre la apoptosis parece ser mediado por el receptor del GLP-1 (GLP-1R) y la expresión del GLP-1R en líneas celulares no pancreáticas da lugar a que tales células se conviertan en sensibles a la inhibición de la muerte celular programada por el GLP-1<sup>19</sup>.

Un segundo mecanismo responsable para la expansión de la masa de las células beta es la proliferación

Figura 2. LEL GLP-1 HUMANO POR SÍ SOLO TIENE POCA UTILIDAD CLÍNICA DEBIDO A QUE SE DEGRADA RÁPIDAMENTE



celular mejorada. Las células que expresan insulina son estimuladas a proliferar por la administración de GLP-1 *in vivo*<sup>20</sup>.

### ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LA GLP-1

La GLP-1 modula varios procesos relacionados con el metabolismo de glucosa. En individuos sanos, la infusión del GLP-1 nativo a niveles casi fisiológicos estimula la secreción de insulina de forma dependiente de la glucosa<sup>5,21</sup>. En sujetos con diabetes tipo 2 el tratamiento con GLP-1 ha demostrado un incremento en los valores de insulina en ayunas y estimulado por comida, disminuye la glucosa plasmática de ayunas y suprime la hiperglucemia postprandial sin causar hipoglucemia<sup>22,23</sup>. La preinfusión extendida de GLP-1 incrementa marcadamente la respuesta de insulina de la primera fase a glucosa intravenosa, a la vez que mejora la secreción de la segunda fase. En contraste, la infusión en bolo del GLP-1 inmediatamente antes de dar una carga de glucosa ocasiona una pequeña mejora en la primera fase de la secreción de insulina y un efecto mayor sobre la segunda

fase<sup>24</sup>. La administración de GLP-1 poco antes de una ingesta oral incrementa los valores de insulina preprandiales y suprime le hiperglucemia postprandial. Los valores de insulina postprandiales pueden aún ser reducidos como resultado de una disminución de los valores de glucosa<sup>22</sup>.

El GLP-1 ayuda a mantener los depósitos de insulina promoviendo la biosíntesis y el gen de transcripción de la insulina estimulada por glucosa<sup>2</sup>. El GLP-1 incrementa los niveles del AMP-cíclico de la célula beta; esta acción es mediada por un receptor denominado Epac 2<sup>25</sup>. Además incrementa la transcripción del gen de la insulina y estimula la liberación de insulina dependiente de glucosa. Sin embargo, a diferencia de otros agentes despolarizantes (como son las sulfonilureas), la señalización del GLP-1R es glucosa-dependiente<sup>26</sup>. El GLP-1 también incrementa la expresión del gen y la actividad de unión del factor de transcripción pancreática y el gen homeobox duodenal 1, probablemente a través de la vía dependiente de fosfatidilinositol-3-kinasa<sup>27</sup>.

La hormona ha sido asociada con la restauración de la célula beta resistente a glucosa en estado de

competencia con la glucosa<sup>2,28</sup>. Estudios preclínicos sugieren que la GLP-1 aumenta y protege la "salud" de la célula beta. En cultivo el GLP-1 promueve la diferenciación de las células progenitoras del islote hacia células endocrinas que producen insulina o glucagón<sup>29,30</sup>. Estudios *in vitro* indican que el GLP-1 protege la célula beta de la amenaza de muerte celular inducida por los valores elevados de glucosa y lípidos y ayuda a mantener la morfología de las células del islote<sup>19,31</sup>.

Como se ha señalado anteriormente, las acciones del GLP-1 se realizan a través de su receptor (GLP-1R). Aparte que el GLP-1R esté localizado en los islotes pancreáticos, también se ha encontrado en el estómago, duodeno, páncreas exocrino, tronco cerebral, tálamo, hipotálamo, hipocampo, corazón, pulmones y riñones<sup>32</sup>. Además se han encontrado sitios de unión del GLP-1 en células musculares, adipocitos e hígado<sup>33-36</sup>.

Los efectos positivos sobre la glucosa plasmática postprandial observados con el tratamiento de GLP-1 pueden también ser resultado de la capacidad de la hormona para retardar el vaciado gástrico. En individuos sanos el GLP-1 produce un retardo dosis-dependiente del vaciado gástrico, que puede inhibir la secreción de insulina estimulada por la comida. En el contexto de la diabetes tipo 2, sin embargo, la inhibición parcial del vaciado gástrico puede aumentar el beneficio terapéutico del GLP-1 debido a un enlentecimiento en la entrada del nutriente dentro de la circulación, que es un principio del tratamiento establecido<sup>21</sup>. Los GLP-1 y los agonistas del receptor de GLP-1 reducen el hambre, la ingestión de energía y el peso corporal en pacientes con diabetes tipo 2<sup>37</sup>. Varios grupos de investigadores han sugerido que los efectos del GLP-1 sobre el vaciado gástrico contribuyen significativamente a la reducción observada de la hiperglucemia postprandial y a la pérdida de peso. Los efectos sobre el vaciado gástrico son probablemente mediados por la acción sobre la transmisión neural vagal<sup>21,22,39,40</sup>. El GLP-1 también parece contribuir al mecanismo de "freno ileal", por el que los nutrientes en el intestino delgado enlentecen las funciones gastrointestinales superiores<sup>21</sup>; en este caso parece existir una mayor sensibilidad del GLP-1 al contenido lípido intestinal<sup>38</sup>. El retardo en el vaciado gástrico contribuye a la

sensación persistente de "estar lleno", que puede ser parcialmente responsable de la reducción del hambre, de la ingestión de energía y del peso corporal observada en los ensayos con GLP-1 y los agonistas de GLP-1<sup>37,41,42</sup>. El GLP-1 media los efectos sobre el centro de saciedad hipotalámica o las vías neurales implicadas en la regulación de la ingestión de energía (por ejemplo, las vías que disparan la conducta anorexigénica)<sup>2</sup>.

El GLP-1 inhibe la liberación de glucagón de las células alfa pancreáticas en individuos sanos<sup>21</sup>; en pacientes con diabetes tipo 2, la infusión exógena de GLP-1 ha demostrado reducir la secreción de glucagón<sup>2,9,22</sup>. El GLP-1 no inhibe la liberación de glucagón en presencia de hipoglucemia, ni altera la contrarregulación de la hipoglucemia; de este modo es improbable que produzca hipoglucemia<sup>43</sup>.

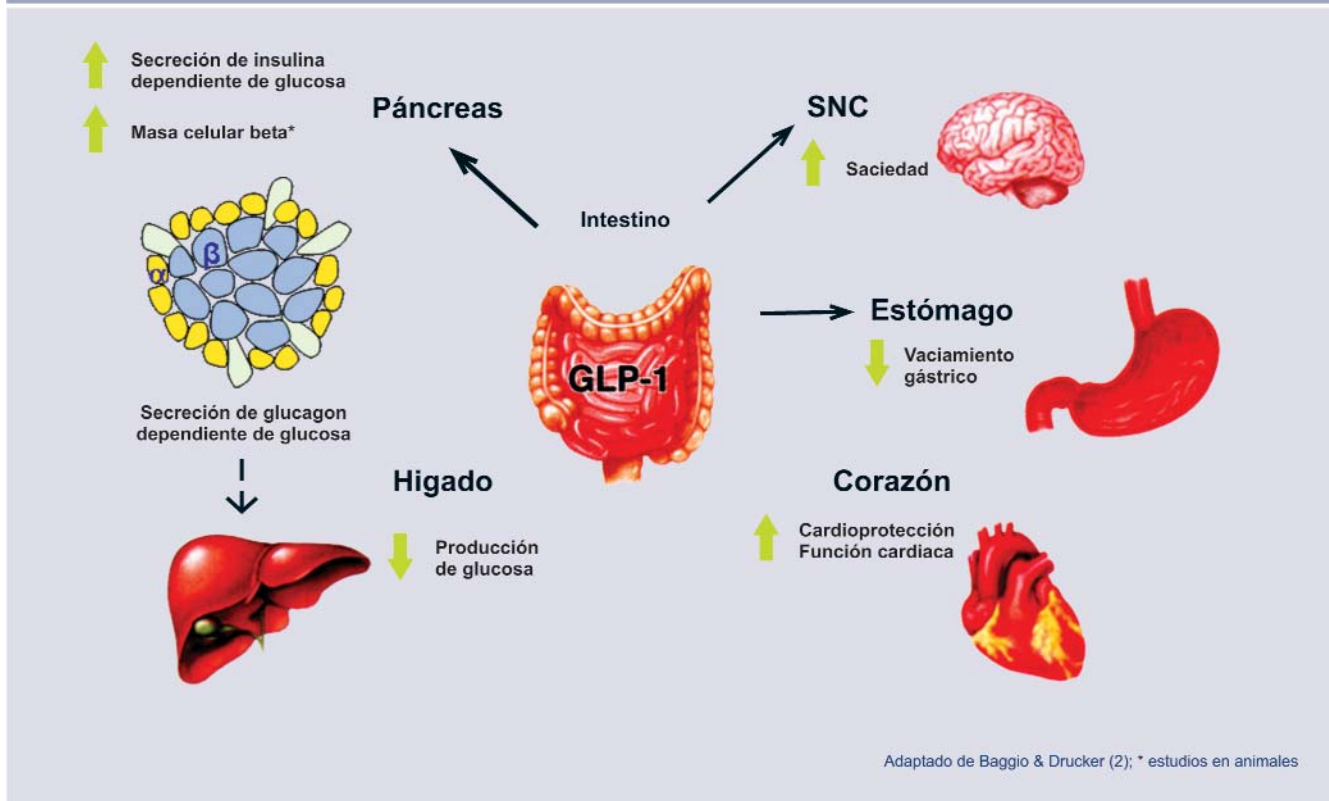
La información de estudios preclínicos sugiere que el GLP-1 suprime la producción de glucosa, incrementa la síntesis de glicógeno en el hígado y el metabolismo de glucosa en el músculo y regula el metabolismo de glucosa y de grasas en adipocitos humanos<sup>2,44</sup>. Algunos de los efectos del GLP-1 sobre el metabolismo de la glucosa periférica pueden ocurrir a través de acciones sobre el sistema nervioso central<sup>2,45</sup>.

Varios estudios han demostrado efectos potencialmente beneficiosos del GLP-1 sobre el sistema cardiovascular (por ejemplo, sobre el daño de isquemia/perfusión y la contractibilidad miocárdica, mejora en la supervivencia después de un infarto)<sup>46,47,48</sup>, sistema nervioso (acción antiapoptótica sobre las células neuronales)<sup>2</sup>, sistema renal (por ejemplo, natriuresis)<sup>49,50</sup> y el sistema endocrino<sup>2</sup> (por ejemplo, modulación del eje hipotálamo pituitario), pero su significación clínica no está aún del todo clara<sup>51</sup> (**figura 3**).

## ALTERACIONES DEL SISTEMA INCRETINA COMO CAUSA DE LA DIABETES TIPO 2

Al parecer la secreción postprandial de GLP-1 está disminuida en la diabetes tipo 2<sup>52</sup>, pero estos datos no son enteramente representativos y pueden ser reflejo sólo de la variabilidad en la secreción de incretinas<sup>9</sup>.

Figura 3. GLP-1: UNA HORMONA INCRETINA CON EFECTOS DIRECTOS MÚLTIPLES EN LA FISIOLÓGÍA HUMANA



En un estudio, por ejemplo, no se ha encontrado disminución en los niveles de GLP-1 en pacientes con diabetes tipo 2 después de la ingestión de una comida mixta o ingestión oral de glucosa<sup>53</sup>. Si la secreción de GLP-1 no se afecta por la enfermedad, el efecto incretina disminuido observado en la diabetes tipo 2 puede ser atribuido sobre todo, aunque no completamente, a la eficacia disminuida del GIP. En sujetos con normogluemia GIP y GLP-1 parecen interactuar de forma aditiva, mejorando mutuamente las acciones insulino-trópicas por medio de receptores separados sobre la célula beta pancreática<sup>5</sup>. Un modelo de estas acciones coordinadas sobre la célula beta postula que el GIP estimula la exocitosis de gránulos utilizables de insulina, mientras que el GLP-1 ayuda con la exocitosis de la insulina utilizable y también activa la biosíntesis de insulina<sup>12</sup>. De la misma forma, secreciones fisiológicamente normales de GLP-1 pueden retener mucho su

bioactividad incluso en diabetes tipo 2, aunque pueden ser insuficientes para mantener el efecto incretina completo. Así, pueden ser necesarios niveles suprafisiológicos o farmacológicos de GLP-1 para restablecer el efecto insulino-trópico de ambas hormonas hasta lo estrictamente fisiológico. Un origen alternativo para la acción disminuida del GLP-1 en diabetes tipo 2 puede ser la infrarregulación inducida por la hiperglucemia derivada de la expresión del receptor del GLP-1 en los islotes pancreáticos<sup>54</sup>. Recientemente se ha encontrado que la supervivencia de la célula beta pancreática y su función están reguladas por un interjuego entre el gen TCFL2 (T-cell factor 7-like, nominalmente conocido como TCF4) y la expresión y la señalización de los receptores GLP-1R/GIPR<sup>55</sup>.

Así, es probable que la alteración en la secreción de GLP-1 se desarrolle secundariamente a otras alteraciones metabólicas en la diabetes tipo 2 más que

representar un defecto primario en la patogénesis de esta diabetes<sup>56</sup>.

Recientemente se ha demostrado que la hiperglucemia aguda disminuye los niveles postprandiales de GIP y GLP-1, posiblemente por una disminución en el tiempo de vaciado gástrico. Esto plantea la posibilidad de que los niveles disminuidos de incretinas en algunos pacientes con diabetes tipo 2 son una consecuencia más que una causa de diabetes tipo 2<sup>57</sup>.

Aun considerando las posibilidades presentadas anteriormente, los datos constatados indican que los pacientes con diabetes tipo 2 permanecen relativamente sensibles al GLP-1, y por esto la hormona es un tratamiento lógico para esta condición. La administración farmacológica de GLP-1 durante 6 semanas en pacientes con diabetes tipo 2 reduce significativamente los valores de glucemia al cabo de 8 horas y mejora el control glucémico a largo plazo, lo que es medido por la hemoglobina A1c (HbA1c). Estos efectos ocurren como resultado conjunto de la mejoría de la función de la célula beta, de la desaceleración del vaciado gástrico, de la supresión del apetito y de la reducción en el peso corporal y de los ácidos grasos libres<sup>42</sup>. La infusión continua durante 48 horas de GLP-1 en 6 pacientes con diabetes tipo 2 se asoció también a una disminución no significativa en las presiones arteriales sistólicas y diastólicas<sup>58</sup>.

La desaparición rápida del GLP-1 endógeno por DPP-4 significa que el péptido nativo puede ser administrado por infusión continua endovenosa o subcutánea, lo que no es práctico para un tratamiento crónico. Este acortamiento de la vida media del GLP-1 puede ser limitado inhibiendo el DPP-4 o administrando agonistas del receptor GLP-1 resistente al DPP-4 (figura 4).

Los inhibidores de DPP-4 (por ejemplo, sitagliptina, vildagliptina) han sido desarrollados satisfactoriamente para uso clínico<sup>2</sup>. La magnitud de sus efectos sobre la actividad GLP-1 es limitada a los niveles endógenos utilizables de la hormona. De forma típica, los inhibidores DPP-4 incrementan dos veces los valores de GLP-1, por ejemplo; se trata de cambios dentro del rango fisiológico<sup>59</sup>. Los inhibidores del DPP-1 han demostrado reducciones de la HbA1c de hasta 1%

y son generalmente neutros sobre el peso<sup>60</sup>. La DPP-4 es una enzima ubicua con muchos sustratos, incluyendo neuropéptidos, citoquinas, otras hormonas gastrointestinales y quemoquinas; por tanto, ha generado cierta preocupación con respecto a los posibles efectos de la inhibición de la DPP-4 sobre otros sistemas y funciones fisiológicas: por ejemplo, la DPP-4 es expresada sobre linfocitos hace temer algunos efectos adversos sobre la función inmune<sup>2,61</sup>. Sin embargo, los ensayos clínicos disponibles hasta ahora indican que los inhibidores de la DPP-4 son bien tolerados<sup>4</sup>.

En contraste con los inhibidores de la DPP-4, los agonistas de los receptores del GLP-1 pueden ser

Figura 4. FAMILIA DE TERAPIAS BASADAS EN INCRETINAS

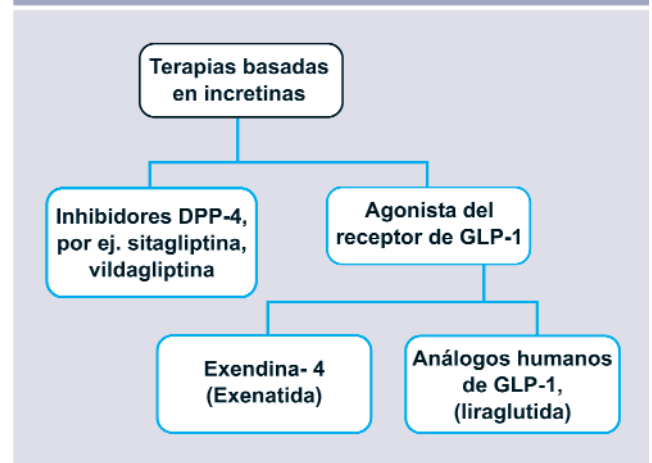
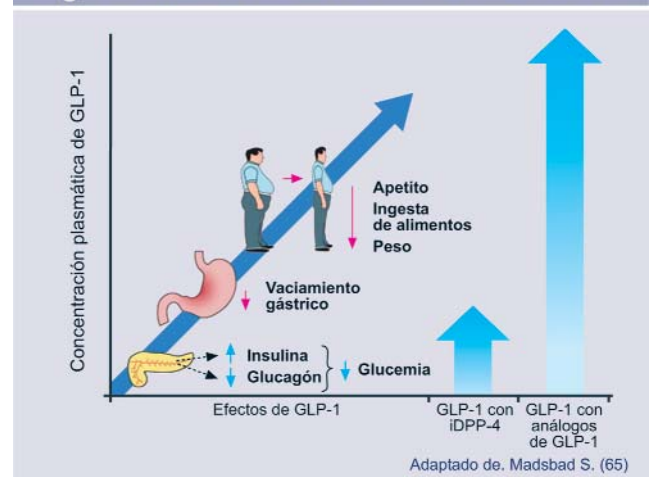


Figura 5. GLP-1: EFECTO DOSIS-RESPUESTA



administrados en mayores concentraciones farmacológicas para alcanzar una mayor estimulación del receptor de GLP-1 y mayor respuesta de la célula beta. El agonista del receptor de GLP-1 exenatida ha demostrado reducciones de la HbA1c de aproximadamente 1,14% y reducción de peso de hasta 3,1 Kg<sup>4,37,62</sup>. La exenatida es un péptido sintético de 39 aminoácidos idéntico a la molécula de exendina-4, primeramente aislado de las secreciones de la glándula salival del monstruo de Gila. La exenatida muestra aproximadamente 53% de homología con el GLP-1 mamífero, pero es estructuralmente resistente al metabolismo por la DPP-4<sup>63</sup>. Es administrada por inyección subcutánea dos veces al día alrededor de 60 minutos antes de las comidas de la mañana y la noche. Existe una formulación de liberación retardada administrada una vez a la semana.

Otro fármaco basado en la GLP-1 actualmente en el mercado es la liraglutida, un análogo de GLP-1 humano que se administra una vez al día y casi completamente

homólogo al péptido nativo. El acoplamiento de un grupo acil ácido graso al GLP-1 humano prolonga la vida media del péptido hasta 13 horas debido a la unión no covalente a la albúmina. Liraglutida se administra por vía subcutánea<sup>63</sup>.

Estudios de grandes ensayos clínicos, que valoran los agonistas de receptores del GLP-1 en pacientes con diabetes de tipo 2, han demostrado que estos agentes exhiben muchas de las acciones del GLP-1 nativo, incrementan la secreción de insulina estimulada por glucosa, reducen de forma significativa la HbA1c (cuando son utilizados en monoterapia o en combinación con otros agentes), producen pérdida de peso y disminuyen las presiones arteriales sistólica y diastólica. Recientemente se ha demostrado que liraglutida disminuye más la HbA1c que exenatida y presenta menos episodios de hipoglucemia que la misma exenatida<sup>64</sup>, lo que, unido a su pauta posológica, le confiere potencialmente cierta ventaja respecto al otro análogo de GLP-1.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Nauck MA, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeld W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29:46-52
2. Baggio LI, Drucker DJ. Biology of Incretins:GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132:2131-2157
3. Drucker DJ. Enhancing incretin action for treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2929-2940.
4. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonist and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1996-1705
5. Nauck MA, Bartels E, Orskov C, Ebert R, Creutzfeldt W. Additive insulinotropic effects of exogenous synthetic human gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1 (7-36) amide infused at near-physiological insulinotropic hormone and glucose concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:912-917
6. Vilsbøll T, Knop FK, Krarup T, et al. 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
7. Yavropoulou MP, Kotsa K, Anastasiou O, O'Dorisio TM, Pappas TN, Yovos JG. Effect of intracerebroventricular infusion of insulin on glucose-dependent insulinotropic peptide in dogs. *Neurosci Lett* 2009; 460 (2): 148-151.
8. Meier JJ, Goetze O, Anstipp J, et al. Gastric inhibitory polypeptide does not inhibit gastric emptying in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286: E621-E625.
9. Nauck MA, Heimesaat MM, Ørskov 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; 301: 301-309
10. Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S, Holst JJ. Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese Type II diabetes patients. *Diabetologia* 2002; 45: 1111-1119
11. Nauck MA, Baller B, Meier JJ. Gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1 in the pathogenesis of type 2 . *Diabetes* 2004; 53 (suppl3): S190-196.
12. Meier JJ, Gallwitz B, Kask B, et al . Stimulation of insulin secretion by intravenous bolus injection and continuous infusion of gastric inhibitory polypeptide in patients with type 2 diabetes and healthy control subjects. *Diabetes* 2004; 53 (suppl 3): S220-224
13. Chia CH, Carlson OD, Kim W, et al. exogenous glucose-

## BIBLIOGRAFÍA

- dependent insulinotropic polypeptide worsens postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes* 2009; 58: 1342-1349.
14. Eissele R, Goke R, Willemer S, et al. Glucagon-like peptide-1 cells in the gastrointestinal tract and pancreas rat, pig and man. *Eur J Clin Invest* 1992; 22: 283-291
  15. Orskov C, Rabenhøj L, Wettersgren A, Kofod H, Holst JJ. Tissue and plasma concentrations of amidated and glycine-extended glucagon-like peptide 1 in humans. *Diabetes* 1994; 43: 535-535-9
  16. Iwai T, Suzuki M, Kobayashi K, Mori K, Mogi Y, Oka J. The influences of juvenile diabetes on memory and hippocampal plasticity in rats: improving effects of glucagon-like peptide-1. *Neurosci Res*. 2009; 64: 67-74.
  17. Deacon CF, Johnsen AH, Holst JJ. Degradation of Glucagon-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 952-957.
  18. Wang Y, Perfetti R, Greig NH, et al. Glucagon-like peptide-1 can reverse the age-related decline in glucose tolerance in rats. *J Clin Invest* 1997; 99: 2883-2889.
  19. Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, et al. Glucagon-like peptide inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology* 2003; 144: 5149-5158.
  20. List JF, Habener JF. Glucagon-like peptide 1 agonist and the development and growth of pancreatic  $\beta$  cell. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286: E875-E881.
  21. Nauck MA, Niedereichholz U, Ettl R, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol* 1997; 273: E981-988.
  22. Meier JJ, Gallwitz B, Salmen S, et al. Normalizations 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.
  23. Elahi D, Naloon-Dyke M, Fukagawa NK, et al. The insulinotropic actions of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (7-37) in normal and diabetic subjects. *Regulatory Peptides* 1994; 51: 63-74.
  24. Quddusi S, Vahl TP, Hanson K, Prigeon RL, D'Alessio DA. Differential effects of acute and extended infusions of glucagon-like peptide-1 on first- and second-phase insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Diabetes Care* 2003; 26: 791-798.
  25. Zhang CH, Katoh M, Shibasaki T et al. The cAMP sensor Epac2 is a direct target of antidiabetic sulfonilurea drugs. *Science* 2009; 325: 607-610.
  26. Drucker DJ. Minireview: the glucagon-like peptides. *Endocrinology* 2001; 142: 521-527.
  27. Buteau J, Roduit R, Susini S, Prentki M. Glucagon-like peptide-1 promotes DNA synthesis, activates phosphatidylinositol 3 kinase and increases transcription factor pancreatic and duodenal homeobox gene 1 (PDX-1) DNA binding activity in  $\beta$  (INS-1) cells. *Diabetologia* 1999; 42: 856-864.
  28. Byrne MM, Gliem K, Wank U, et al. Glucagon-like peptide 1 improves the ability of the  $\beta$ -cells to sense and respond to glucose in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes* 1998; 47: 1259-1265.
  29. Zhou J, Wang X, Pineyro MA, Egan JM. Glucagon-like peptide and exendin 4 convert pancreatic AR42J cells into glucagon and insulin-producing cells. *Diabetes* 1999; 48: 2658-2366.
  30. Abraham EJ, Leech CA, Lin JC, Zulewsky H, Habener JF. Insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1 differentiation of human pancreatic islet-derived progenitor cells into insulin-producing cells. *Endocrinology* 2002; 143: 3152-3166.
  31. Buteau J, El-Asaad W, Rhodes CJ, Rosemberg L, Joly E, Prentki M. Glucagon-like peptide-1 prevents beta cell glucocorticoid toxicity. *Diabetologia* 2004; 47: 806-815.
  32. Ahrén B. GLP-1 and extra-islets effects. *Horm Metab Res* 2004; 36: 842-845.
  33. Valverde I, Morales M, Clemente F, et al. Glucagon-like peptide 1: a potent glycogenic hormone. *FEBS* 1994; Lett 349: 313-316.
  34. Villanueva-Peñacarrillo ML, Alcantara AI, Clemente F, Delgado E, Valverde I. Potent glycogenic effect of GLP-1 (7-36) amide in rat skeletal muscle. *Diabetologia* 1994; 37: 1163-1166.
  35. Galera C, Clemente F, Alcantara A, et al. Inositolphosphoglycans and diacylglycerol are possible.
  36. Wheeler MB, Lu M, Dillon JS, Leng XH; Chen C, Boyd 3rd AE. Functional expression of the rat glucagon-like peptide I receptor, evidence for a coupling to both adenylyl cyclase and phospholipase-C. *Endocrinology* 1993; 133: 57-62.
  37. Garber A, Henry R, Ratner R, et al. LEAD-3 (Mono) Study Group. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono). A randomised, 52 week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009; 373: 473-481.
  38. Yoder SM, Yang Q, Kindel TL, Tso P. Stimulation of incretin secretion by dietary lipid: is it dose dependent?. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 297: G299-305.
  39. Willms B, Werner J, Holst JJ, Ørskov C, Creutzfeld 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: 327-332.



## BIBLIOGRAFÍA

40. Meier JJ, Kemmeries G, Holst JJ, Nauck MA. Erythromycin antagonizes the deceleration of gastric emptying by glucagon-like peptide 1 and unmask its insulinotropic effect in health subjects. *Diabetes* 2005; 54: 2212-2218.
41. Näslund 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.
42. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effects of 6-weeks course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and  $\beta$ -cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002; 359: 824-830.
43. Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K, et al. Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretions during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1239-1246.
44. Villanueva-Peñacarillo ML, Márquez L, González N, Díaz-Miguel M, Valverde I. Effects of GLP-1 on lipid metabolism in human adipocytes. *Horm Metab Res* 2001; 33: 73-77.
45. Knauf C, Cani PD, Perrin C, et al. Brain glucagon-like peptide-1 increases insulin secretion and muscle insulin resistance to favor hepatic glycogen storage. *J Clin Invest* 2005; 115: 3554-3563.
46. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Brand CL, Yellon DM. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes* 2005; 54: 146-151.
47. Nyström T, Gutniak MK, Zhang Q, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287: E1209-1215.
48. Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, et al. GLP-1 agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes* 2009; 58: 975-983.
49. 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.
50. Yu M, Moreno C, Hoagland KM, et al. Antihypertensive effects of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens* 2003; 21: 11-25-1135.
51. Mudaliar S, Henry RR. Incretin therapies: effects beyond glycemic control. *Am J Med* 2009; 122 (suppl); S25-36.
52. Vilsbøl 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.
53. Vollmer K, Holst JJ, Baller B, et al. Predictor of incretin concentration in subjects with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. *Diabetes* 2008; 57: 678-687.
54. Xu G, Kaneto H, Laybutt DR, et al. Downregulation of GLP-1 and GIP receptor expression by hyperglucemia: possible contribution to impaired incretin effects in diabetes. *Diabetes* 2007; 56: 1551-1558.
55. Shu L, Matveyenko AV, Kerr-Conte J, Cho JH, McIntosh CH, Maedlar K. Decreased TCF7L2 protein levels in type 2 diabetes mellitus correlate with downregulation of GIP- and GLP-1 receptors and impaired beta-cell function. *Hum Mol Gen* 2009; 18: 2388-2389.
56. Knop FK, Vilsbøl T, Hojberg PV. Et al. Reduced incretin effect in type 2 diabetes: cause or a consequence of the diabetic state? *Diabetes* 2007; 56: 1951-1959.
57. Vollmer K, Gardiwal H, Bjoern A, et al. Hyperglycemia acutely lowers the postprandial excursions of glucagon-like peptide-1 and gastric inhibitory polypeptide in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1379-1385.
58. Toff-Nielsen MB, Madsbad S, Holst JJ. Continuous subcutaneous infusion of glucagon-like peptide 1 lowers plasma glucose and reduces appetite in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22: 1137-1143.
59. Herman GA, Bergman A, Stevens C, et al. Effect of single oral dosis 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: 4612-4619.
60. Schweizer A, Couturier A, Foley JE, Dejager S. Comparison between vildagliptina and metformin to sustain reduction in HbA1c over 1 year in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2007; 24: 955-961.
61. Boonacker E, Van Noorden CJ. The multifunctional or moonlighting protein CD26/ DPPIV. *Eur J Cell Biol* 2003; 82: 53-73.
62. Moretto TJ, Milton DR, Ridge TD, et al. Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy over 24 weeks in antidiabetic drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-group control, parallel-group study. *Clin Ther* 2008;30:1448-1460.
63. Van Gaal LF, Gutkin SW, Nauck MA. Exploiting the antidiabetic properties of incretins to treat type 2 diabetes mellitus: glucagon-like agonist or insulin for patients with inadequate glycemic control. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 773-784.
64. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26 week, randomized, parallel group, multinational, open-labeled trial (LEAD-6). *Lancet* 2009; 374: 39-47.
65. Madsbad S. Treatment of type 2 diabetes with incretin-based therapies. *Lancet*. 2009 Feb 7;373(9662):438-9.