

EFFECTOS FISIOLÓGICOS DE GIP EN CONDICIONES NORMALES,

DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y OBESIDAD

DANIELA LARA BAUTISTA

TRABAJO DE GRADO

Presentado como requisito parcial para optar al título de

NUTRICIONISTA DIETISTA

JOSÉ ALFREDO IGLESIAS JIMENEZ

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA

FACULTAD DE CIENCIAS

CARRERA DE NUTRICIÓN Y DIETÉTICA

BOGOTÁ D.C.

17 de noviembre de 2018

NOTA DE ADVERTENCIA

Artículo 23 de la Resolución N° 13 de Julio de 1946

“La Universidad no se hace responsable por los conceptos emitidos por sus alumnos en sus trabajos de tesis. Solo velará por qué no se publique nada contrario al dogma y a la moral católica y por qué las tesis no contengan ataques personales contra persona alguna, antes bien se vea en ellas el anhelo de buscar la verdad y la justicia”.

Dedicatoria:

A mis padres, quienes formaron la persona que soy ahora,
por siempre apoyarme a lograr cada una de mis metas, pero
sobre todas las cosas a luchar por mi felicidad.

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN.....	9
2. MARCO TEÓRICO.....	9
2.1. Concepto de incretina.....	9
2.1.1. Péptido similar al glucagón de tipo I (GLP-1).....	10
2.1.2. Péptido insulíntrópico dependiente de glucosa (GIP).....	10
2.2. Relación entre el receptor activado de proliferador de peroxisomas (PPAR β/δ) y las incretinas GLP-1 y GIP.....	11
3. PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA.....	12
3.1. Planteamiento del problema.....	12
3.2. Justificación.....	13
4. OBJETIVOS Y ACTIVIDADES ESPECÍFICAS.....	15
4.1. Objetivo general.....	15
4.2. Objetivos específicos.....	15
4.3. Actividades específicas.....	15
5. METODOLOGÍA.....	15
5.1. Tipo de estudio.....	15
5.2. Población y muestra.....	16
5.3. Criterios de inclusión	16
5.4. Métodos.....	16
5.4.1. Exploración y selección.....	16
5.4.2. Clasificación.....	16
5.4.3. Evaluación.....	17
5.5. Recolección de información.....	17
5.6. Ética.....	17
6. RESULTADOS.....	17
6.1. Concepto de incretina.....	17
6.2. Estructura del péptido insulíntrópico dependiente de glucosa (GIP).....	18
6.3. Funciones , secreción y mecanismos de acción de GIP.....	19
6.3.1. Funciones pancreáticas.....	19
6.3.1.1. Efecto de la secreción de GIP sobre las células beta del páncreas.....	19
6.3.1.2. Degradación del péptido insulíntrópico dependiente de glucosa.....	22
6.3.1.3. Papel de GIP en diabetes mellitus tipo 2.....	22
6.3.2. Funciones extra- pancreáticas.....	24

6.3.2.1. Funciones de GIP sobre el tejido adiposo.....	24
6.3.2.1.1. Mecanismo de acción del péptido insulínico dependiente de glucosa en tejido adiposo.....	25
6.3.2.2. Papel de GIP en obesidad.....	27
6.3.2.3. Otras funciones.....	29
6.3.2.3.1. Funciones de GIP en el tejido óseo.....	29
6.3.2.4.2 Funciones de GIP en el sistema nervioso central.....	29
7. Regulación del gen de GIP.....	31
7.1. Factores reguladores del gen GIP.....	31
7.1.1. Insulin enhancer protein (Isl-1).....	31
7.1.2. GATA-4.....	32
7.1.3. Proteína de unión a ácidos grasos (FABP5).....	32
7.1.4. Receptor acoplado a proteínas G (GPR120).....	33
7.1.5. Factor pancreático duodenal homeobox PDX-1.....	33
7.1.6. Gen Paired Box 6 (Pax6).....	33
7.1.7. Receptor activado de proliferador de peroxisomas PPAR β/δ	34
8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	35
9. CONCLUSIONES.....	36
10. RECOMENDACIONES.....	37
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38
12. ANEXOS.....	44

INDICE DE ANEXOS

ANEXO 1. Estructura del gen de proGIP y las formas activas de GIP.....	44
ANEXO 2. Mecanismo de acción de DPP4 sobre el gen de GIP.....	44
ANEXO 3. Mecanismo de secreción de GIP por medio del estímulo del receptor SGLT-1.....	45
ANEXO 4. Mecanismo molecular de los efectos del péptido insulínico dependiente de glucosa sobre las células beta del páncreas.....	45
ANEXO 5. Señalización de GIP en tejido adiposo.....	46
ANEXO 6. Efectos del agonista de PPAR β/δ (GW501516 en la secreción de GIP en el tratamiento con glucosa	46

Resumen

El péptido insulínotropo dependiente de glucosa (GIP) es una incretina secretada tras el consumo oral de alimentos tras un estímulo intraluminal. Esta incretina está implicada en el desarrollo de patologías como diabetes y obesidad, las cuales se encuentran dentro de las principales causantes de muerte a nivel mundial. El objetivo de esta investigación fue revisar literatura que reportara las funciones que tiene GIP en condiciones normales, en condiciones de DM2, obesidad, y finalmente investigar sobre la modulación de la expresión del gen de GIP. Los estudios se encuentran disponibles en las bases de datos de PUBMED, SCIENCE DIRECT, MEDLINE. Se eligieron 51 artículos que demostraban evidencia fuerte sobre el tema. La evidencia reportó que GIP en sujetos sanos promueve principalmente la secreción de insulina y la redistribución del tejido adiposo. Mientras que en diabetes tipo 2 se encontró que su función es nula dada la baja actividad de su receptor en células beta y mutaciones en su receptor. En cuanto a obesidad, se observó que contribuye con el estado pro-inflamatorio mediante la activación de citoquinas como resistina IL-1 e IL-6, como también la disminución de adiponectina aumentando el riesgo de desarrollo de DM2. Dentro de los principales hallazgos del estudio se evidenció que la glucosa tiene efectos sobre la liberación de GIP independiente de PPAR β/δ . Por lo tanto el uso de un antagonista del mismo puede utilizarse como posible tratamiento a largo plazo, asegurando que no se inhiban las funciones esenciales de GIP de manera posprandial como lo es mantener la integridad de las células beta, y a su vez de manera crónica promover la disminución del riesgo de padecer obesidad.

Abstract

Glucose dependent insulinotropic polypeptide (GIP) is a gut hormone released mainly by a nutritional stimuli mediated by oral ingestion. It has been related to the development of T2D and obesity, conditions which are on the list of the leading causes of death. The objective of this study was to find literature that reported the modulation of GIP's gene and also to investigate the functions of GIP during normal conditions and during T2D and obesity. Available studies can be found in PUBMED, SCIENCE DIRECT, MEDLINE. There were 51 of studies selected that demonstrated strong evidence about the topic. Evidence shows that GIP on normal states has the function of promote insulin secretion and adipose tissue redistribution. While in type 2 diabetes it's been found that it does not work due to the inactivity of its receptor on beta cells. During the obese state, GIP contributes to the inflammatory state through the activation of cytokines like resistin, IL-1 and IL-6, and also decreases the concentration of adiponectin. One of the main findings of this study was the fact that glucose has effects on GIP's secretion independently of the transcription factor PPAR β/δ , the use of an antagonist of PPAR β/δ wouldn't affect the essential functions of GIP, and could be a possible treatment in the long term against T2D and obesity.

1. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo II y la obesidad han sido problemas de salud pública en los últimos años y como causa principal de su desarrollo, es el poco control y prevención que se realiza frente a estos aspectos que vienen abrumando al sistema de salud. Debido a que las cifras de individuos que presentan este tipo de enfermedades no transmisibles, es factor causal además, de los altos costos que su tratamiento genera para el estado. El uso de tratamientos farmacológicos en la actualidad para el tratamiento de dichas enfermedades, han sido objeto de cuestionamientos dados los efectos que estos presentan sobre la salud y sobre otros efectos fisiológicos posibles que pueden causar a largo plazo.

Es por esto, que en el presente estudio, se investiga sobre de lo que se conoce acerca de la incretina, conocida como péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) dentro de lo cual se contextualiza acerca de sus funciones, su mecanismo de acción y los efectos que esta tiene sobre condiciones alteradas en el metabolismo. Además de presentar una parte importante acerca de la modulación de GIP por medio de factores de transcripción, a través de lo que se da a conocer una nueva regulación del gen por medio del receptor nuclear *PPAR β/δ* que está implicado en numerosos fenómenos metabólicos, con el fin de realizar investigaciones consecuentes a la misma presentada en este estudio. De tal manera que se pudiese en el futuro realizar la formulación de un tratamiento farmacológico en donde implique la inhibición de la incretina GIP por medio de *PPAR β/δ* como método de prevención de diabetes mellitus tipo II y Obesidad, problemas que son causas de muerte a diario.

2. MARCO TEÓRICO.

A continuación se presentará de manera breve el concepto de incretina para su posterior entendimiento, acerca de las funciones principales que tiene GIP en el organismo y posteriormente, explicar su relación con factores de transcripción que modulan su expresión.

2.1. **Concepto de incretina:**

Las incretinas son hormonas producidas como respuesta al consumo de alimentos las cuales juegan un papel fundamental en el control de la glicemia. Las hormonas más destacadas por desempeñar este efecto incretina son: el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) y son secretadas por el intestino por las células 'K' y células 'L' respectivamente (Quintanilla-García, Zúñiga-Guajardo, González, & Zúñiga-Guajardo, 2010). Estas hormonas se liberan tras la ingestión de alimentos que contengan principalmente glucosa, glutamina, o ácido linoléico, además de ciertos edulcorantes como lo es la sucralosa (Cho & Kieffer, 2010).

2.1.1. Péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1)

Es un péptido que contiene 32 aminoácidos y se secreta a nivel del intestino delgado distal y colon tras una ingesta de carbohidratos , grasas y proteínas. Esta incretina es secretada tras el proceso post- traduccional del gen 'proglucagón' y presenta múltiples tejidos blanco entre los que se encuentran los pulmones, el sistema nervioso central y los islotes pancreáticos (Daoudi et al., 2011). Esta hormona tiene la función de estimular la liberación de insulina así como también intervenir en la transcripción del gen de esta misma. Este proceso se lleva a cabo bajo la regulación del factor de transcripción 'factor pancreático duodenal homeobox' (PDX-1), el cual activa una cascada de señalización celular que promueve la neogénesis, diferenciación y proliferación de células beta de los islotes pancreáticos. El péptido similar al glucagón tipo I presenta además un efecto benéfico en la reducción de la secreción de glucagón, retrasa el vaciamiento gástrico y actúa como un potente supresor del apetito el cual puede ser importante en estrategias de reducción de peso (Macdonald et al., 2002).

2.1.2. Péptido insulínotropo dependiente de glucosa (GIP)

Es un péptido de 42 aminoácidos liberado como respuesta intraluminal al consumo de nutrientes, en especial grasas y carbohidratos y algunos aminoácidos como la glutamina. Es el producto de la traducción de su precursor proGIP y se secreta a nivel proximal del duodeno por parte de las células K. Estas células se encuentran a lo largo del canal capilar de la lámina propia del intestino, teniendo en cuenta la morfología de dichas células, la liberación de GIP está mediada por estímulos intraluminales , neurales y hormonales (Cho & Kieffer, 2010). Desde el punto de vista nutricional, es importante recordar que los niveles de GIP aumentan solamente cuando los nutrientes son administrados vía oral. Estudios han comprobado que cuando se administran dosis de glucosa intravenosa no se incrementan los niveles de esta incretina y por lo tanto no desempeña su papel insulínotropo (Cho & Kieffer, 2010)

Esta hormona tiene tejidos blanco como la corteza adrenal, el tejido adiposo, el timo, la tráquea, la hipófisis, el corazón, los pulmones, el riñón , la glándula tiroides, células endoteliales y múltiples células a nivel del sistema nervioso central. A su vez, GIP presenta diversos receptores a nivel de las células beta del páncreas. Es por esto que cumple un papel fundamental en inducir la secreción de insulina , además de contribuir con proliferación y preservación de estas células. Sin embargo se ha encontrado que los niveles plasmáticos

de GIP aumentados están asociados a sujetos que presentan obesidad, debido a que una de sus características principales es participar en el aumento de la actividad de la enzima lipasa de lipoproteínas y contribuir al almacenamiento de tejido adiposo (Widenmaier et al., 2010).

2.2. Relación entre el receptor activado de proliferador de peroxisomas (PPAR β/δ) y las incretinas GLP-1 y GIP.

GIP al igual que GLP-1 se encuentran modulados por la activación de factores de transcripción conocidos como receptores activados de peroxisomas (PPAR) , los cuales promueven su producción a nivel entero-endocrino y juegan un papel fundamental en la homeostasis de lípidos, control de la glicemia y procesos de inflamación. Estos factores de transcripción presentan varias isoformas entre las que se encuentran PPAR α , PPAR β/δ y PPAR γ (Han, Shen, Bittner, Kraemer, & Azhar, 2017)

Estos receptores son miembros de una superfamilia de receptores nucleares, estos isotipos desempeñan funciones diferentes dadas la localización que presentan. PPAR α se expresa principalmente en : hígado, corazón, tejido adiposo pardo y riñón. Por otro lado, PPAR γ se encuentra en tejidos como el cerebro, células inmunes, tejido adiposo y células vasculares . Del mismo modo que la actividad de PPAR β/δ se lleva a cabo en casi todos los tejidos corporales (Grygiel-górniak, 2014). Este último es importante puesto que en modelos animales ha demostrado tener un efecto en la reducción de peso corporal, homeostasis de la glucosa y mejora la función de los islotes pancreáticos en sujetos diabéticos (Daoudi et al., 2011).

Estos resultados han sido bien documentados en experimentos que utilizan agonistas de este receptor como GW501516 o GW0742, los cuales al ser utilizados en ratones tienen efectos en el aumento del efecto incretina sobretodo del péptido similar al glucagón tipo I (GLP-1). Estos estudios concluyen que existe un incremento en el precursor proglucagón y por lo tanto aumentan los niveles de dicha incretina , disminuyen los niveles de glucosa en plasma y se inhibe la apoptosis de las células beta del páncreas (Daoudi et al., 2011). Por otro lado, se ha encontrado que este factor de transcripción tiene la capacidad de redistribuir la grasa visceral a grasa subcutánea, además de que la activación de este, aumenta los niveles de adiponectina , disminuye los niveles de FFAs (ácidos grasos libres) principales causantes de la resistencia a la insulina en sujetos obesos (Papers, Rosen, & Spiegelman, 2001).

Aunque muchos de estos efectos han sido asociados con la incretina GLP-1, se desconoce acerca del efecto que este receptor tiene sobre la incretina GIP. Estudios recientes han demostrado que el tratamiento con el agonista de PPAR β/δ (GW501516) provoca un aumento en la expresión de GIP en células STC-1, y con el uso de su antagonista presenta una disminución de GIP. Esta es una herramienta importante para la investigación acerca del efecto que pueda tener sobre la reversión o tratamiento de distintos problemas metabólicos como lo son obesidad y diabetes mellitus tipo II (DMII).

3. PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

3.1. Planteamiento del problema

La prevalencia global de diabetes y obesidad ha venido incrementando en las últimas tres décadas. Por lo que a nivel de atención primaria en salud se les atribuye los altos costos para su manejo y prevención (OMS, 2018). Considerando que, actualmente existen dudas sobre la eficacia que tienen los fármacos que contribuyen al tratamiento de estas patologías ya que no proporcionan una solución definitiva y fallan en su adherencia a largo plazo. Muchos de los fármacos más utilizados están basados en el uso de metformina asociada a compuestos como: sulfonilureas, tiazolidinedionas, inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) e inhibidores del transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). Estos a pesar de tener un papel hipoglicemiante, han tenido desenlaces críticos en las personas, tales como hipoglucemia, ganancia de peso y en consecuencia poca adherencia al tratamiento (Carmen & Aylwin, 2016). Dado que son sustancias que pueden interferir a la pérdida de peso y contribuir a la conservación de tejido adiposo, el cual al actuar como órgano endocrino promueve un estado pro-inflamatorio permanente que puede causar graves consecuencias a largo plazo (Coope, Torsoni, & Velloso, 2016)

Actualmente, ha surgido un gran interés a nivel mundial hacia el uso de sustancias agonistas o antagonistas de las incretinas GLP-1 y GIP (Seino, Fukushima, & Yabe, 2010). Estas sustancias son útiles en el tratamiento de la diabetes Mellitus tipo II (DMII) y de manera indirecta pueden contribuir a la pérdida de peso (Skow, Bergmann, & Knop, 2016)

El péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1) ha sido el más estudiado hasta la actualidad por los efectos benéficos que ofrecen los fármacos que contienen agonistas de dicha hormona. Estos efectos han sido comprobados tanto en modelos animales como en seres humanos y han sido objeto de estudio a nivel farmacéutico y a nivel de tratamientos de

atención primaria en salud. Ya que entre los beneficios que se conocen se encuentran: la inhibición de la liberación de glucagón, disminución del vaciamiento gástrico y reducción del apetito (Skow et al., 2016). Uno de los mecanismos por los cuales GLP-1 se secreta es por medio de la modulación que tiene el receptor activado de proliferador de peroxisomas (PPAR) en especial la isoforma PPAR β/δ , este es un factor de transcripción que está involucrado en la regulación de procesos metabólicos de carbohidratos, ácidos grasos y colesterol (Daoudi et al., 2011)

No existe evidencia acerca del control que el factor de transcripción PPAR β/δ tiene sobre el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP). Debido a que este ha sido objeto de controversia ya que presenta propiedades opuestas a GLP-1, entre las cuales se reporta en la literatura el desarrollo de obesidad en modelos animales (Cho & Kieffer, 2010). GIP a su vez, presenta funciones implicadas en procesos metabólicos como la lipogénesis, aumenta la secreción de glucagón y secreción de resistina, lo cual se ve estrechamente relacionado con el desarrollo de resistencia a la insulina y la obesidad (Nasteska et al., 2014). Sin embargo, esta hormona también ofrece propiedades benéficas en el mantenimiento de la integridad de las células beta y por lo tanto reducir el riesgo de padecer DM 2 (Cho & Kieffer, 2010).

De tal manera que recientes estudios han propuesto que al combinar la acción tanto de GLP-1 como de GIP se potenciaría el efecto incretina, mejoraría la función de las células beta y se disminuiría el riesgo de presentar los efectos secundarios que ocurren tras la administración de agonistas de GLP-1 solamente (Skow et al., 2016). De acuerdo a lo planteado surge la siguiente pregunta: **¿Cuál es el efecto fisiológico que tiene la producción péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) en condiciones normales y en estados patológicos de obesidad y diabetes mellitus tipo 2?**

3.2. Justificación

Teniendo en cuenta que la obesidad es una de las causas potenciales del desarrollo de DMII se reporta que a nivel mundial mueren 2,8 millones de personas al año por exceso de peso (OMS, 2018) y a su vez, 371 millones de adultos viven con diabetes. Es por esto que son considerados los mayores problemas para el sector salud en la región de América latina ya que durante el año 2011, según la asociación latinoamericana de diabetes (ALAD), de los adultos que viven con diabetes en el mundo, 26 millones se encuentran residiendo en esta región. Esta prevalencia se estima que aumente a 39.9 millones para 2030, dato preocupante para el ente gubernamental en cuanto a costos en salud (ALAD, 2013).

En vista de que es un problema serio para el gobierno y el sistema de salud, es necesario investigar sobre los diferentes mecanismos que contribuyan a disminuir el riesgo de presentar diabetes mellitus tipo II y obesidad. Dada la relación que existe entre el estado inflamatorio crónico, caracterizado por la obesidad y la diabetes, se han propuesto varias estrategias para su control y prevención. Sin embargo, estos métodos han demostrado no perdurar en el tiempo y fracasan para que el paciente logre adherirse al tratamiento (Carmen & Aylwin, 2016).

Actualmente, se encuentran algunos fármacos que han demostrado ser útiles, a pesar de que se requiere aún más investigación para que estos logren el objetivo principal de ser eficaces para el control y prevención de dichas enfermedades. Entre los fármacos que se encuentran están los inhibidores de citoquinas, de enzimas y de factores de transcripción, los cuales están enfocados en el tratamiento terapéutico de DMII específicamente, pero indirectamente logran tener impacto sobre la obesidad (Carmen & Aylwin, 2016). Por ejemplo, el uso de agonistas de PPAR β/δ como sustancia farmacológica, ha demostrado que induce la secreción de la incretina GLP-1 y la acción de esta a su vez se comprueba a través de estudios realizados con seguimiento de dos años en sujetos ha mostrado que logra promover la disminución del peso corporal y mejoría en los niveles de hemoglobina glicosilada (Grygiel-górniak, 2014).

A pesar de que PPAR β/δ es utilizado como inductor de la incretina GLP-1, genera gran interés profundizar acerca de los efectos ya sea benéficos o perjudiciales que tiene GIP cuando es secretado y conocer la modulación que tiene PPAR β/δ sobre la activación del gen de GIP. Esto con el fin de encontrar nuevas estrategias terapéuticas que aporten en el desarrollo de fármacos integrales, los cuales sean útiles para la prevención, control y tratamiento de la obesidad y la diabetes tipo II. De tal modo que se pueda contribuir a una disminución de los costos a nivel de atención primaria en salud.

4. OBJETIVOS Y ACTIVIDADES ESPECÍFICAS

4.1. Objetivos

4.1.1. Objetivo General

- Determinar los efectos fisiológicos que tiene la producción péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) en condiciones normales y en estados patológicos de obesidad y diabetes mellitus tipo 2.

4.1.2. Objetivos específicos

- Describir el efecto de GIP en la homeostasis de la glucosa y lípidos tanto en sujetos sanos como en estados de diabetes mellitus tipo II y obesidad
- Reconocer los mecanismos de regulación de la producción del péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP).

5. METODOLOGÍA

5.1. Tipo de estudio

Para dar respuesta a la pregunta y a los objetivos planteados, se realizó una Revisión Bibliográfica. Ésta es una investigación secundaria, ya que se desarrolló a partir de la búsqueda en bases de datos como PUBMED, SCIENCE DIRECT, MEDLINE, con un rango de tiempo establecido entre 1999-2018, debido a que es una temática que ha sido poco estudiada.

5.2. Población y muestra

- Se encontraron 1207 encontrados en la base de datos principal PUBMED en donde se filtró por medio de rango de tiempo dentro de los años 1999-2018. Lo cual posteriormente se procedió a filtrar aquellos que fueran netamente experimentales o revisiones sistemáticas que trataran acerca del tema de investigación, en donde obtuvieron aproximadamente 156 artículos. Finalmente tras la lectura y revisión de sus títulos y abstracts, se escogieron 51 que eran pertinentes para la discusión de esta temática.
- Adicionalmente se incluyeron resultados experimentales no publicados realizados en el laboratorio Centre Integratif of Genomique De la Univesite de Lausanne, Suiza.

5.3. Criterios de inclusión y exclusión

- Artículos científicos que se encuentren dentro de la brecha de tiempo establecida (1999-2018).
- Artículos que muestren resultados experimentales de tratamientos con GIP realizados en células, ratones (modelos murinos).
- Artículos de experimentos realizados en seres humanos en condiciones normales, diabéticos, y obesos.
- Artículos que mencionaran la administración de agonistas o antagonistas de GIP donde reportaran biomarcadores como glucosa plasmática , ácidos grasos no esterificados, hemoglobina glicosilada, flujo de tejido adiposo (ATBF) así como también el porcentaje de tejido adiposo visceral y subcutáneo.

Nota: Los artículos más antiguos fueron escogidos dada la poca evidencia y estudio que se conoce sobre el tema. Estos datos fueron seleccionados ya que son conceptos que se siguen manejando hasta la actualidad.

5.4. Métodos

Para la presente revisión bibliográfica se organizó de manera ordenada la respectiva búsqueda y selección de los documentos pertinentes utilizando una serie de tres filtros.

5.4.1. Exploración y selección

Teniendo en cuenta los temas globales a tratar en la revisión se toman en cuenta los estudios descritos en los criterios de inclusión y posteriormente a revisar sus títulos se seleccionan los más relevantes por medio de la descripción de sus respectivos abstract y conclusiones.

5.4.2. Clasificación

Se escogieron 51 artículos en donde se realizaban estudios experimentales con GIP y el efecto que esta incretina tenía sobre el perfil lipídico, integridad de las células pancreáticas, cambios en el peso corporal y cambios en la distribución de grasa corporal . Además de lo anterior se pretendió encontrar diferencias con el uso de antagonistas de GIP , lo cual se sintetizó por medio de una tabla de conocimiento de la cual se toman los datos más importantes para su posterior análisis.

5.4.3. Evaluación

Se seleccionaron los documentos pertinentes para su posterior análisis y discusión acerca de lo encontrado en la literatura acerca de lo que compete en cuanto a lo que se sabe hasta la actualidad acerca de la incretina de GIP y sus efectos fisiológicos.

5.5. Recolección de información

Dentro de las cuales las palabras de búsqueda utilizadas fueron: *Incretin, GLP-1, GIP, Glucose dependent insulintropic polypeptide, PPAR, Incretina, Péptido similar al glucagón tipo I, diabetes mellitus tipo II, obesidad.*

5.6. Ética

Para seguir los criterios de ética a tener en cuenta a pesar de ser una revisión de literatura, se siguen los lineamientos presentados en la Resolución 8430 de 1993 teniendo en cuenta que los documentos revisados presentaban las categorías analíticas que relacionaban los procedimientos, principios y participantes en la investigación, las entidades reguladoras, poblaciones, códigos de ética profesional, y su aprobación bajo el uso de consentimientos informados en caso de estudios donde se trataban humanos. Además los modelos animales regidos por comités de ética de regulación experimental.

5.7. Análisis de información

Se realiza la lectura detallada de cada documento obteniendo información acerca de lo que compete en la regulación, función y mecanismo de acción de GIP en condiciones normales y condiciones DM2 y obesidad. Posteriormente se investiga acerca de los posibles efectos que tiene el uso antagonistas de esta incretina. A partir de lo anterior, se genera una tabla de conocimiento en donde se sintetizó los datos más relevantes y posteriormente se procedió a realizar el análisis de los resultados de estos estudios encontrados.

6. RESULTADOS

6.1. Concepto de incretina y GIP

El concepto de incretina se define como una hormona que bajo condiciones fisiológicas, estimula la secreción de células pancreáticas tales como insulina, glucagón, polipéptido pancreático, y somatostatina pancreática, GLP-1 y GIP (Rehfeld, 2018). Este término se acuñó en el año 1932 por el fisiólogo Belga Jean La Barre quien hizo los primeros intentos en examinar extractos *in vitro* de la mucosa duodenal de perros obteniendo dos sustancias

principales: secretina y otra sustancia que al parecer provocaba el estímulo del páncreas exocrino. (Rehfeld, 2018)

Años más tarde tras el desarrollo de la biomedicina en 1964, se logra medir la insulina plasmática y otras hormonas por medio del (RIA) 'radioimmunoassay' por sus siglas en inglés. Dados los antecedentes sobre el estudio de las incretinas, más tarde se hicieron pruebas *in vivo* en humanos para comprobar si todas las hipótesis planteadas en el pasado eran verdaderas (Cho & Kieffer, 2010). Estas pruebas realizadas por Perley y Kipnis demostraron que el efecto incretina que ejerce una carga oral de glucosa llegaba a ser tres cuartas partes de la respuesta total de la liberación de insulina en sujetos sanos, aunque este estudio solo incluyó el efecto de la secretina, gastrina y colecistoquinina (Rehfeld, 2018). No obstante, GIP no es la única incretina que explica todo el efecto que ocurre para la secreción de insulina ya que se conoce también la incretina GLP-1 que funciona de manera sinérgica con GIP (Seino et al., 2010). GIP tiene una isoforma activa la cual ejerce sus funciones de acuerdo a su estructura, de la cual se hablará a continuación.

6.2. Estructura del péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

El péptido insulínico dependiente de glucosa es un péptido de 42 aminoácidos secretado por las células K del duodeno, y en una proporción menor en yeyuno e íleon. Esta hormona es liberada tras la ingesta oral de alimentos cuyo contenido de macronutrientes principal está constituido por carbohidratos y grasa, en una muy pequeña proporción se da por medio del consumo de aminoácidos (Cho & Kieffer, 2010).

Su estructura molecular contiene un péptido señal N-terminal y un extremo C-terminal, y es codificado por su precursor ProGIP y traducido por medio de las convertasas de prohormonas o pro-convertasas 1 y 3 (PC1/3). Estudios realizados en ratones knockout de estas convertasas, demuestran que la forma bioactiva de la hormona es GIP (1-42). Por otro lado, de un 5-15% de las células K del intestino liberan una sustancia similar: GIP (1-30 NH₂), debido a la presencia de la pro-convertasa tipo 2 (Anexo 1). A diferencia de GIP (1-42), el efecto insulínico de GIP (1-30 NH₂) tiene una menor capacidad en incrementar la actividad de la lipasa de lipoproteínas o LPL por sus siglas en inglés, en adipocitos aunque su efecto insulínico se equipara con GIP (1-42). (Cho & Kieffer, 2010).

6.3. Secreción, funciones, y degradación de GIP

A continuación se presentará de manera detallada, el mecanismo por el cual GIP es secretado , los tejidos en donde este ejerce su función, y finalmente se explicará de qué manera este es degradado una vez ha ejercido su función en los tejidos blanco.

6.3.1. Secreción de GIP

La secreción de GIP mediada por la ingestión oral de carbohidratos se da por medio de la absorción de la glucosa derivada de la hidrólisis del almidón o de la sacarosa. Dicha absorción da lugar en la membrana apical del intestino donde se encuentran las proteínas de transporte sodio-glucosa (SGLT-1) .Esta proteína transporte tiene como función característica el paso de glucosa del espacio extracelular hacia el citosol de la célula K en donde se lleva a cabo su metabolismo y secreción a través de la membrana basolateral llevándola hacia el torrente sanguíneo (Röder et al., 2014). Este mecanismo de acción de salida de glucosa está mediado por canales GLUT-2 , así como también en estados donde la glicemia incrementa , se secreta la incretina GIP para que ejerza su función principal en las células beta del páncreas y en adipocitos en estados posprandiales. Esto pudo ser comprobado en modelos animales de roedores en donde la administración de un sustrato oral de un agonista de SGLT-1 (alpha-metil-D-glucopiranos) que induce la captación de sodio al interior de la célula intestinal sin ser metabolizada, estimula la secreción de GIP (Gorboulev et al., 2012).

Por otro lado, cuando se usa el inhibidor de SGLT-1 (-/-) en roedores se inhibe la secreción de GIP así como también en aquellos a los que se les ha sido retirado completamente este transportador (Gorboulev et al., 2012). Con base en lo anterior, el experimento concluyó que esta proteína de transporte funciona como un sensor enteroendocrino tras la ingestión de glucosa lo cual contribuye a la secreción de la incretina GIP como se observa en el Anexo 3.

6.3.2. Funciones pancreáticas

GIP tiene dos funciones que presentan una relevancia biológica importante por lo que se pueden agrupar en dos grandes grupos: funciones pancreáticas y extra pancreáticas. Teniendo en cuenta que su acción principal es ejercer el efecto incretina como se mencionó anteriormente, esta incretina también cumple otro papel fundamental dentro del organismo, teniendo como órganos blanco otros tejidos como el tejido adiposo , el tejido óseo y el tejido nervioso. (Seino et al., 2010)

Esta hormona cumple un papel importante ya que estimula a las células beta para que la insulina sea liberada y de tal modo esta ejerza su función de mantener la homeostasis de la glucosa (Nasteska et al., 2014). Por otro lado, es fundamental la presencia de GIP en los islotes pancreáticos puesto que es un factor importante en la replicación y protección de las células beta promoviendo su proliferación y manteniendo su integridad (Coope et al., 2016).

Además, previene la apoptosis de estas células siendo un agente importante para la prevención de DMII en donde existe una disminución en el número de células beta (Widenmaier et al., 2010). Esta disminución puede conllevar a un retardo en la liberación de insulina y causando un estado de hiperglicemia permanente.(Seino et al., 2010). Estos datos han podido corroborarse en estudios que indican que sujetos diabéticos tenían solamente el 50% de células beta funcionantes. Además, GIP parece no tener el efecto secretagogo dado que el alelo A de GIPR 'rs10423928' presenta una mutación ,dato mostrado en 19,091 casos de individuos diabéticos (Saxena, et.al, 2010)

6.3.2.1. Efecto de la secreción de GIP sobre las células beta del páncreas

GIP presenta una vida media de 7 minutos, y es liberado como resultado de la ingestión oral de nutrientes tales como carbohidratos, grasa y proteínas por medio las células K duodenales. Estas células tienen como característica principal el estar asociadas con la red capilar , además de estar localizadas cerca de las fibras nerviosas lo cual provoca que su secreción sea regulada por varios factores: nutricional, nervioso, hormonal e intracelular (Cho & Kieffer, 2010).

El mecanismo de GIP es bien conocido sobre las células beta del páncreas encargadas de la liberación de insulina como un proceso importante en la estabilización de la glicemia plasmática (Pais, Gribble, & Reimann, 2016). Una vez , los niveles de GIP alcanzan un pico mayor cuando una comida es alta en grasa (~50g) , lo cual es tres veces más que cuando un sujeto es sometido a un OGTT (Oral Glucose Tolerance Test) recibiendo 75g de glucosa vía oral. De tal forma que una comida que contenga gran cantidad de grasa, potencialmente eleva los niveles de GIP en plasma.(Yamane et al., 2012). Es decir que su secreción se ve mayoritariamente influida por el consumo de una comida alta en grasa , esto se comprobó respecto a la secreción de GIP que se dió posteriormente a una comida que contenía 450 Kcal en donde 33.3% correspondía a la grasa contenida en ella. Este estudio afirmó que las dietas actuales contienen un porcentaje aproximado de grasa similar al que se tomó como

ejemplo, por tanto una dieta tradicional en macronutrientes potencia la liberación de GIP en proporción mayor (Yamane, Harada, & Inagaki, 2016).

El estímulo para que GIP sea liberado se lleva a cabo 10 a 20 minutos tras la ingestión oral de nutrientes como glucosa, glutamina, y ácido linolénico. El blanco principal de estos compuestos son las células K duodenales las cuales presentan transportadores específicos para cada uno de los nutrientes que se encuentran a nivel luminal (Pais et al., 2016). En el caso de la glucosa se requiere la presencia de un transportador sodio dependiente (SGLT-1) (Ogata et al., 2014) , por otro lado la liberación de GIP inducida por los lípidos se realiza por medio de proteínas G receptoras de lípidos específicamente receptores acoplados a proteínas G de tipo 120, (GPR 120) y transportado proteínas de unión a ácidos grasos (FABP-5) , las cuales se encuentran en las células K del duodeno (Yamane et al., 2016). Así como también se reporta en la literatura la existencia de receptores GPR40 los cuales están implicados en la regulación hormonal de dicha incretina (Dragano et al., 2017).

Posteriormente, tras ser liberado través de las células K, GIP va al torrente sanguíneo hacia sus respectivas células blanco que tras ser alcanzadas, GIP se une a su respectivo receptor (GIPR) . Lo que posteriormente incrementa los niveles de AMPc y conlleva a la activación tanto de la proteína de intercambio EPAC2 y de la proteína quinasa A (PKA) en su receptor de sulfonilurea en la subunidad SUR1. Esta última proteína tiene la función de inducir el cierre de canales de potasio sensibles de ATP , de tal manera que causa la despolarización de la membrana de la célula beta, lo que provoca la apertura de canales de voltaje dependientes de calcio como se observa en el Anexo 4 (Seino et al., 2010). La entrada de calcio causa la fusión de los gránulos que contienen insulina con la membrana plasmática de tal manera que este proceso induce la liberación de insulina por parte de las células beta. (Cho & Kieffer, 2010).

6.3.2.2. Degradación del péptido insulínico dependiente de glucosa.

Una vez secretado, GIP está sujeto a degradación de una forma rápida por medio de la enzima dipeptidil- peptidasa 4 (DPP4 o CD26) en un tiempo no mayor a 7 minutos. Esta enzima se encuentra ubicada en las células endoteliales del intestino y también puede ser encontrada en el hígado. La función de esta enzima, es disminuir el efecto incretina por medio del corte del amino terminal oligopéptidos y proteínas que contienen cierto tipo de aminoácidos entre los que se conocen prolina, alanina, y tirosina (Klemann, Wagner,

Stephan, & von Hörsten, 2016). En el caso de GIP realiza los cortes en los aminoácidos tirosina o alanina en la posición número dos formando GIP (3-42), la cual es la forma inactiva de tal manera inhibe la actividad de la hormona o modifica su función (Anexo 2).

Una vez degradado este péptido es llevado a los riñones donde procede su excreción (Baggio & Drucker, 2007). Esto fue comprobado en estudios realizados en pacientes renales donde los niveles de GIP (3-42) eran mayores que en sujetos normales. (Deacon, 2004). Sin embargo, en sujetos tanto diabéticos este mecanismo se encuentra alterado como se mencionará de manera concreta en el siguiente título.

6.3.2.3. Papel de GIP en Diabetes tipo 2

La Diabetes tipo 2 es definida como una enfermedad crónica en donde se ve implicado el metabolismo de la glucosa, y se caracteriza por un incremento en los niveles de glucosa plasmática o "hiperglicemia". Esta patología se caracteriza principalmente por la resistencia a la insulina y la reducción en la masa de las células beta, que son las encargadas de la secreción de insulina. Esto fue comprobado en la literatura por medio de estudios que reportaron la realización de autopsias en pacientes con esta enfermedad donde se encontró que los pacientes obesos o no obesos presentaron una masa reducida de células beta y por lo tanto esto se relacionó con un desequilibrio en la glucosa plasmática (Widenmaier et al., 2010)

Además, esta enfermedad tiene como causa principal la obesidad, debido a que el tejido adiposo actúa como órgano endocrino en el cual se liberan una gran variedad de citoquinas pro-inflamatorias que empeoran el cuadro del sujeto diabético. Entre las citoquinas moduladoras de la masa de las células beta se encuentran : leptina, NF-kB , IL-1B, IL-1Ra, IL-6 y TNFa, las cuales pueden verse implicadas en la reducción de la acción de la insulina, promover una respuesta inmune que causa el estado de inflamación (Fonseca, 2009)

Por otro lado, entre las causas más conocidas además de la obesidad y los estilos de vida, se encuentra una predisposición genética de base , bien sea por variaciones en el ADN como resultado de influencias por parte de la madre, o su estilo de vida que conlleva a cambios epigenéticos en la vida intrauterina (Redondo, Steck, & Pugliese, 2018). Si bien se sabe que la susceptibilidad genética como concepto es definida como "Aumento heredado del riesgo de padecer una enfermedad", las alteraciones en genes como GIP o GIPR se ven estrechamente relacionadas con el desarrollo de esta patología (NCI, 2018). Según la

Genome-wide Association (GWAS) en un meta-análisis reciente, se reporta que aproximadamente se han descubierto alrededor de 35 locus de susceptibilidad con respecto al padecimiento de Diabetes tipo 2 y alteraciones en cuanto al metabolismo de la glucosa (Scott et al., 2017). Un estudio realizado con pacientes diabéticos y no diabéticos reportó que aquellos sujetos que presentan diabetes, tenían una alteración sobre el gen del receptor del péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), caracterizada por un polimorfismo en el cromosoma 19q denominado "rs1042392.". Por tanto, la asociación con este alelo está relacionada con un desequilibrio en la liberación de insulina por parte de las células beta ya que existe una menor expresión del receptor de GIP en islotes pancreáticos, debido a un incremento en la apoptosis de las mismas. (Scott et al., 2017)

Dados los antecedentes de la baja expresión de GIPR y el estado alterado de los niveles de GIP en diabetes dado el estado de hiperglicemia, se puede afirmar que la utilización de un agonista de GIP podría ser nulo. Esto se reporta en la literatura como una disminución en la respuesta de GIP en sujetos con Diabetes Mellitus Tipo 2, después de la infusión por bolo del péptido, en especial en un estado hiperglicémico, pierde su efecto incretina dada la alteración en la integridad de las células beta para secretar insulina. Por otro lado, en otro estudio, se comprueba que la infusión de GIP en tiempo posprandial aumenta los niveles de glucosa plasmática de 2-4 horas, si bien aumenta los niveles de insulina de 0-60 minutos, ésta no cumple la función hipoglicémica en los sujetos diabéticos por su antecedente de resistencia a la insulina.

Por otro lado, el uso de antagonistas de GIP parece no solucionar el problema dado que en estudios con ratones inducidos con estreptomicina (STZ) tratados con (Pro3) GIP, una molécula que actúa como inhibidor de la acción de GIP, agrava el problema de hiperglicemia. El uso del antagonista de GIP según los resultados presentados en estudios realizados, resulta siendo uno de los tratamientos que deberían ser abolidos en este tipo de enfermedades. Por otro lado el uso de un agonista no soluciona el problema, esto se observó en un estudio en donde el tratamiento crónico de GIP (1 dosis, por 16 días) aumentó marcadores bioquímicos tales como niveles de hemoglobina glicosilada, glucosa en plasma, y posteriormente destrucción de células beta debido a la inhibición de todas las funciones en las que esta incretina se encuentra implicada (McClellan, Gault, Irwin, McCluskey, & Flatt, 2008)

6.3.3. Funciones extra- pancreáticas

GIP además de ejercer su papel principal sobre las células beta del páncreas, actúa sobre células como los adipocitos y los osteoblastos . La importancia que se le ha dado a nivel farmacológico en los últimos años, depende de su concentración el desarrollo de normal de los mecanismos que mantienen el equilibrio del metabolismo (Skow et al., 2016)

6.3.3.1. Funciones de GIP sobre el tejido adiposo.

GIP es conocido por sus acciones lipogénicas puesto que actúa sobre la enzima LPL la cual es la encargada de hidrolizar los triglicéridos en el plasma e inducir la captación hacia el interior del adipocito para ser almacenados (lipogénesis) (Cho & Kieffer, 2010). De las isoformas activas de GIP, la que tiene la capacidad de modular la actividad de dicha enzima es GIP (1-42), ya que aumenta la captación de ácidos grasos hacia el interior del adipocito. Adicionalmente, presenta una acción importante en cuanto a la redistribución de la grasa corporal promoviendo la circulación de tejido adiposo subcutáneo, lo cual es un fenómeno normal en sujetos sanos tras el estímulo nutricional. Del mismo modo que la literatura sugiere que la liberación de esta incretina sirve como mecanismo protector contra el acúmulo de grasa en órganos del cuerpo cuando existe una exposición de concentraciones altas de lípidos en la fase postprandial, lo cual puede ser peligroso (Asmar et al., 2016)

Por esta razón se encuentra fuertemente asociado con el desarrollo de obesidad ya que estudios realizados demuestran que existe una relación directamente proporcional entre los niveles circulantes de GIP y el peso corporal de ratones a los cuales se ha inducido la obesidad por medio de una dieta alta en grasa de la misma forma que ocurre en experimentos realizados en seres humanos obesos. Estos niveles elevados de GIP también se asocian con una disminución en la tasa metabólica basal y una disminución en los niveles de adiponectina, factores característicos de la etiopatogenia de la obesidad (Skow et al., 2016).

Así mismo, GIP cumple una función anabólica sobre el tejido adiposo subcutáneo, es decir, que contribuye en la captación de triglicéridos a través de la reesterificación de ácidos grasos no esterificados (NEFAs) que se encuentran en plasma. El efecto agudo (2 horas) de la infusión con GIP en sujetos obesos bajo condiciones de hiperinsulinemia e hiperglicemia incrementa el flujo de tejido adiposo en plasma, disminuye los niveles de enzimas lipolíticas

como: la lipasa sensible a hormonas (HSL) , y la hormona lipogénica como la 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11B-HSD1) de tipo 1. Un estudio reportó también que en GIP induce la expresión de la enzima lipolítica ATGL en células adipocíticas 3T3L1 de un 70-80% por medio de una infusión de GIP en 2 horas, en comparación con la inhibición de la expresión de 11B-HSD1 que en dicho estudio sólo disminuye en un 50%(Gögebakan et al., 2012).

La inhibición de la hormona 11B-HSD1 es importante dentro de las funciones de GIP ,ya que este podría proteger de los efectos nocivos que tiene la actividad que tiene esta hormona cuando sus niveles están elevados, dentro de los cuales se encuentran el acúmulo de grasa a nivel visceral que se relaciona con desarrollo de hiperlipidemia, hiperfagia , resistencia a la insulina, diabetes e hiperleptinemia. En estados de obesidad 11B-HSD1 se encuentra aumentada dado que los adipocitos de la grasa a nivel visceral, responden en mayor proporción a las catecolaminas y su respuesta a la insulina se ve opacada se ve explicado el por qué en el estado de obesidad existe un predominio de la lipólisis sobre la lipogénesis en estas condiciones de obesidad. Dicho proceso podría ser un proceso anormal que implica que se liberen ácidos grasos a la sangre. (De Lucia Rolfe, Ong, Sleight, Dunger, & Norris, 2015).

6.3.3.2. Mecanismo de acción del péptido insulínico dependiente de glucosa en tejido adiposo

Al ser liberado GIP al torrente sanguíneo este se dirige hacia el tejido adiposo en donde es reconocido por su respectivo receptor, en este caso el receptor de GIP (GIPR) el cual es conocido como un receptor transmembrana acoplado a proteínas G. El cual tras reconocer la molécula de acople, activa una serie de cascadas de señalización en este tejido, muchos de estos mecanismos se realizan de la misma manera que la insulina ,es decir, GIP funciona como un mimético de esta hormona. Sin embargo, es claro que algunas son dependientes de insulina y otras que son independientes a ella. (S. Mohammad et al., 2014)

GIP induce la fosforilación de la Proteína Quinasa B (Akt/PKB) de Serina / Treonina de tal manera que se promueve la translocación de los transportadores de glucosa GLUT-4 a la membrana de la célula con el fin de inducir la captación de glucosa al adipocito y desencadenar otras vías de señalización importantes (Sameer Mohammad et al., 2011)

La fosforilación de Akt se lleva a cabo por medio de la Fosfoinositida-3-quinasa (PI3K) lo cual se comprobó en estudios experimentales por medio de la infusión de GIP junto con el

respectivo inhibidor de PI3K en adipocitos de tipo 3T3-1L , una vez finalizado el estudio , demostraron que la función de GIP sobre Akt se atenúa en presencia de este inhibidor. Es decir que estas proteínas son dependientes de los niveles de GIP para llevar a cabo su función de realizar su papel de señalización (Widenmaier, Sampaio, Underhill, & McIntosh, 2009). En complemento con el mecanismo anterior, la activación de Akt/PKB se ha demostrado en otros estudios en donde se trataron adipocitos 3T3L1 (una línea de preadipocitos) en donde se incrementaron los niveles de esta proteína quinasa B. Lo cual en conclusión se afirmó que la vía PI3K/Akt tenía un papel importante en cuanto a procesos de supervivencia y proliferación celular por lo que pudo ser atribuido el papel lipogénico de GIP y contribuyendo a un aumento de las células adiposas y por consiguiente al aumento de peso (Widenmaier et al., 2010)

Sin embargo, esta acción lipogénica de GIP además de ser dependiente de insulina, depende de otro factor importante que modula la activación de la lipasa de lipoproteínas . Dicho factor es una citoquina pro-inflamatoria conocida como resistina. Un estudio experimental confirmó que al ser incubado GIP e insulina en adipocitos de ratones con el gen Retn (+/+) (agonista de Resistina) ,se pudo observar que la concentración en la secreción de resistina aumentaba significativamente y directamente proporcional a la actividad de LPL frente al efecto nulo que ejercía en ratones que no presentaban el gen, los cuales estaban clasificados como :Retn (+/-) y Retn (-/-)(S. J. Kim, Nian, & McIntosh, 2013). La secreción de resistina está mediada por la vía de proteína quinasa activada por mitógenos p38 "MAPK p38" , proteína quinasa activada por estrés "SAPK" y la quinasa c-Jun N- terminal "JNK", esto ocurre una vez GIP se une a GIPR en la célula adiposa. De una forma paracrina o autocrina la resistina actúa fosforilando Akt y posteriormente induciendo la actividad de la LPL tras la vía PI3K/Akt (Widenmaier et al., 2010).

Es importante recordar que una función de la proteína quinasa B o Akt sustentada en la literatura, es aumentar los niveles de la hormona lipasa de lipoproteínas por lo que se asocia directamente la actividad lipogénica de GIP. El proceso mediante el cual esta lipasa se expresa se da por medio de la vía resistina/PI3K/Akt la cual induce la reducción de LKB-1 (quinasa hepática B1) en la serina 428 y de AMPK (quinasa activada por monofosfato de adenina) en la treonina 172, como se muestra en el Anexo 5 (S.-J. Kim, Nian, & McIntosh, 2010).

No obstante, se ha creado confusión en torno a su papel lipogénico ya que se pone en duda su verdadera función según el resultado obtenido en el laboratorio de biomedicina de la Universidad de Basel, Suiza, debido a que se encontró que GIP puede activar AMPc (Adenosín monofosfato cíclico). AMPc es conocido como un segundo mensajero que actúa dentro de vías importantes como la lipólisis, la vía por medio de la cual GIP interviene en este proceso es la vía AMPc/PKA/HSL. Ya que en adipocitos 3T3-L1 diferenciados se identificó que GIP aumentó las concentraciones de AMPc además de inducir la actividad de la HSL (Lipasa sensible a hormonas) por medio de su fosforilación en la serina 552 . Otra posible hipótesis es la explicación de que cuando existe un aumento en la reesterificación de ácidos grasos se disminuye la concentración de acil-CoA ligasa (LC-CoA) la cual es la encargada de bloquear la actividad de la HSL. Por tal motivo a la disminución de LC-CoA aumentaron las concentraciones de HSL de tal manera que incrementó la lipólisis en situaciones no adrenérgicas. Además de lo anterior, este estudio confirma que la función de GIP de reesterificar ácidos grasos libres predomina más que la función de inhibir la lipólisis y por tanto esta hipótesis sigue siendo sujeta a estudio dado que las condiciones bajo las cuales se realizó este experimento no se equiparan a las condiciones normales (Getty-Kaushik, Song, Boylan, Corkey, & Wolfe, 2006).

6.3.3.3. Papel de GIP en Obesidad

La obesidad es definida clínicamente como un proceso inflamatorio crónico, de complejidad leve y con características similares a los procesos inflamatorios propios del organismo. Sin embargo, estos mecanismos alteran la homeostasis hormonal y puede llegar a causar daños severos a largo plazo. En los últimos años, se han descubierto diferentes funciones del tejido adiposo no solamente como un tejido termo aislante y de almacenamiento de energía. Este a su vez interviene en el metabolismo de hormonas y secreción de citoquinas, mediante procesos endocrinos que explican su papel fundamental en la regulación de la homeostasis energética.

A diferencia de lo que se puede encontrar en condiciones normales la expresión de RNAm de GIPR en tejido adiposo visceral no disminuye, de tal modo que existe una asociación fuerte entre el acúmulo anormal de ácidos grasos en estos adipocitos, empeorando la situación de los sujetos obesos y distorsionando la función de esta incretina. Esto se comprobó a través del uso de la sustancia antagonista SKL-14959 en ratones de 20 semanas en un tratamiento crónico de 96 días, en donde se observó que el uso de esta

sustancia contribuía a la disminución en la actividad de la Beta hidroxiacil deshidrogenasa (B-HAD) en tejidos como hígado y músculo. En dicho modo que se pudo concluir que el antagonista de GIP contribuye a una disminución en el tejido adiposo visceral y aumentando la captación de glucosa en tejidos periféricos (Nakamura et al., 2018)

Por medio del uso de este antagonista SKL-14959 se demuestra una de las funciones de GIP en donde hubo un aumento en el peso corporal mediado por la ingesta energética de grasa , ya que GIP se incrementa de manera significativa con el consumo de este tipo de macronutriente específicamente. En ratones tratados con la sustancia antagonista observaron que tras 20 semanas en donde los ratones consumían una dieta alta en grasa junto con SKL-14959 se suprimió la ganancia de peso independientemente de la ingesta calórica. Este estudio posteriormente pudo clarificar que tras el uso de un knockout del gen GIP conocido como GIP (gfp/gfp), el cual es un derivado del truncamiento del gen pre-proGIP ,en donde al ser usado como tratamiento crónico de 8 semanas demostró ser efectivo. En cuanto a los resultados observaron un aumento de la oxidación de grasa , aumento del gasto energético mediado por aumento de la actividad locomotora y disminución en la deposición de grasa en el adipocito (Shimazu-Kuwahara et al., 2017)

Asimismo, GIP se encuentra estrechamente relacionado con la obesidad debido a que las altas concentraciones de este se encuentran presentes, sobretodo, en sujetos con un IMC aumentado. Estos sujetos con un incremento en niveles de GIP son más propensos a sufrir un estado de hiperinsulinemia debido a la función que cumple esta incretina. De tal forma que una ingesta calórica en exceso, causa una secreción aumentada de GIP y consecuente a esto una elevada secreción de insulina, y en efecto, un aumento de la actividad de esta hormona, sobretodo, en la deposición de ácidos grasos en las células adiposas. Adicionalmente para empeorar esta situación , estos niveles elevados de GIP incrementan la afinidad de la insulina a su receptor en los adipocitos y en consecuencia , aumentan los efectos lipogénicos mediados por esta hormona (Macdonald et al., 2002)

GIP, por otro lado, puede inhibir la acción lipolítica de glucagón , por lo que las hipótesis demuestran que GIP puede competir con el receptor de esta hormona catabólica a tal grado que contribuye a un aumento en la actividad lipogénica y consecuentemente agravando la situación de obesidad (Sameer Mohammad et al., 2011). Aunque en ayuno y en condiciones de hipoglicemia , aumenta la actividad del glucagón comprobado en especímenes de sangre de sujetos sanos, después de 30 minutos posterior la infusión de GIP (Christensen, Vedtofte,

Holst, Vilsbøll, & Knop, 2011). Hoy en día han sido manejadas hipótesis alternas en las cuales se plantea la posible actividad lipolítica de GIP, en donde experimentos realizados en pre-adipocitos humanos cultivados *in vitro*, apoyan que existe un aumento de glicerol y liberación de ácidos grasos libres, cuando se infunde GIP explicando esta actividad lipolítica y además uno de los causantes de la resistencia a la insulina en pacientes obesos (Timper et al., 2013).

En cuanto al desequilibrio de homeostasis de la glucosa, GIP aumenta la secreción de resistina, la cual es una citoquina pro-inflamatoria y es uno de los factores principales del desarrollo de resistencia a la insulina. Esto se afirmó por medio de un estudio realizado por medio de ratones knockout de GIP lo cual contribuyó a la disminución en la secreción de esta citoquina disminuyendo el riesgo de padecer esta situación metabólica de resistencia cuando los ratones consumían una dieta alta en grasa (Tanya et al., 2007).

Otro factor importante observado en situaciones de inflamación, es que GIP aumenta la señalización de la vía HIF-1a en ratones sanos que recibieron un tratamiento con GIP durante 4 semanas. Se mostró un aumento tanto de la cascada de señalización de HIF-1a así como también de la expresión de ARNm de GIPR, como resultado se presentaba una mayor infiltración de macrófagos en el tejido adiposo, ya que aumentaban niveles tanto de MCP-1 y de IL-6 lo que se veía correlacionado directamente con una alteración en el control de la glicemia y resistencia a la insulina. Diferente a lo que podría pasar en sujetos obesos diabéticos donde el efecto de GIP era nulo (Chen, Okahara, Osaki, & Shimotoyodome, 2015)

En el mismo estudio se confirmó que las funciones de GIP, tras el uso de agonistas de manera crónica (24h), se promovía mayor captación de glucosa en adipocitos tanto de sujetos sanos como en sujetos obesos. Sin embargo, al exponer estas células de tejido adiposo a estados de normoxia e hipoxia se pudo observar que el efecto de GIP es inhibido en un estado de ausencia de oxígeno, situación que ocurre en un estado de inflamación, en dicho modo que estos estudios realizados en condiciones normales, no demuestran ningún beneficio que equipare el ambiente de hipoxia en el cual se desarrolla la obesidad. (Chen et al., 2015)

6.3.3.4. Otras funciones de GIP

6.3.3.4.1 Funciones de GIP en el tejido óseo

La osteoporosis es un desorden causado por la disminución en la masa ósea se encuentra asociada principalmente al desarrollo de fracturas. Su incidencia se encuentra mayoritariamente en población blanca, y es mayor en mujeres que en hombres. Además se dice que en mujeres post- menopáusicas aumenta el riesgo de desarrollar dicha enfermedad y por lo tanto llegar a causar fracturas irremediables (Sozen, Ozisik, & Calik Basaran, 2017) Dentro de los mecanismos patogénicos más implicados está la constante resorción ósea e inadecuada formación de hueso, ya sea por una inapropiada liberación de citoquinas a nivel local o un desequilibrio hormonal . GIP juega un papel fundamental en inhibir la constante resorción ósea debido a las funciones hormonales que este ejerce sobre este tejido. La evidencia demuestra que existen receptores de GIP a nivel de los osteoblastos encargados de la renovación ósea , ya que en experimentos realizados en ratones con un knock out de GIPR tenían una menor densidad ósea e inestabilidad en la microarquitectura de los huesos. Además en estos estudios realizados, se demostró que la infusión de GIP posprandial en hombres sanos inhibió la degradación de enlaces cruzados de colágeno carboxi terminales ‘ CTX’ por sus siglas en inglés. Las cuales constituyen 90% de las proteínas contenidas en el hueso y son proteínas utilizadas como marcadores bioquímicos de resorción ósea a nivel plasmático. La literatura reportó que un estado de hiperglicemia y la presencia de GIP es más favorable para disminuir la degradación de estas proteínas en casi un 50% (Nissen et al., 2014).

6.3.3.4.2 Funciones de GIP en el sistema nervioso central

El péptido insulínico dependiente de glucosa además presenta receptores en el sistema nervioso central de roedores distribuidos en el bulbo olfatorio, hipocampo, cerebelo, y sustancia negra y cumple una función importante en cuanto génesis y proliferación celular en estos tejidos. Además de ser un factor fundamental en la plasticidad sináptica y neuroprotección , aunque estos mecanismos no se encuentran en la actualidad totalmente dilucidados en seres humanos (Duffy & Hölscher, 2013). Un estudio realizado en modelos caninos ha sugerido que GIP puede estar implicado en efectos neurotróficos y aumento en la plasticidad sináptica. De esta manera lo corroboraron por medio de la administración tanto crónica y aguda de agonistas de GIP en donde pudieron observar que existía un incremento en la plasticidad neuronal, progresión y mejora cognitiva, y disminución del estrés oxidativo. Teniendo en cuenta que adicionalmente se sabe que el sistema nervioso central cumple una

influencia de secreción indirecta sobre las células K duodenales ya que las estimula de manera independiente al estímulo nutricional. Ya que el tratamiento en caninos demostró que el sistema enteroendocrino puede modular las concentraciones de GIP por medio de un estímulo eferente (Ji, Xue, Li, Li, & Hölscher, 2016).

7. Regulación del gen de GIP

Debido a que en estudios in vitro las células K no han podido ser aisladas, se buscó un modelo de células con características similares en donde se pudiera evaluar la expresión directa de GIP. Esta línea celular se conoce como STC-1 que son líneas celulares neuroendocrinas de ratón las cuales son utilizadas para el estudio de eventos moleculares que modulan procesos relacionados con la digestión y la ingesta de alimentos (Jepeal et al., 2005). Por lo tanto el uso de estas ha podido contribuir a la investigación sobre el gen de GIP y los factores reguladores de su secreción.

La secreción de GIP tiene como implicación la unión de proteínas y factores de transcripción sobre sitios específicos dentro de su promotor. Estudios realizados en células STC-1 afirman que el sitio de inicio de la transcripción de este gen se produce en la parte distal del promotor en las primeras 193 pares de bases (193 bp), lo que hace un sitio suficiente para la expresión directa de GIP en estas células. Por otro lado en estudios realizados en roedores mostraron que las primeras 2500 bp promueve la secreción de GIP y su respectiva función sobre la liberación de insulina (Davison & Birch, 2008).

La literatura refiere que es suficiente la regulación sobre el sitio de iniciación de transcripción de GIP para inducir su expresión consecuentemente. Esta afirmación se concretó a través de la caracterización y análisis del promotor del gen por medio del uso de células STC-1 las cuales son conocidas por su expresión de GIP. De este modo la expresión inicia en las primeras 193 proteínas de unión (bp) en el sitio de inicio de su transcripción al ser eliminadas 11bp la transcripción del gen GIP se perdía en un 90%. En este promotor se encuentran como consenso el motivo AGATAA sobre el cual se unen factores de transcripción como el GATA-4, *insulin enhancer protein (Isl-1)*, *homeobox-1 pancreático duodenal (PDX-1)*, *gen paired box (PAX-4/6)*, *receptores acoplados a proteínas G de lípidos como el GPR 119 y GPR 120* encontrados a nivel intestinal, reguladores de la proliferación de células K como el FABP5 y finalmente el factor de transcripción que recientemente ha

sido estudiado regulador de proliferador de peroxisomas delta (PPAR β/δ) (Davison & Birch, 2008).

7.1. Factores reguladores del gen GIP

7.1.1. Insulin enhancer protein (Isl-1)

Es una secuencia de aminoácidos de genes homéoticos u homeodominio expresado en un grupo de células endocrinas intestinales incluyendo las células secretoras de incretinas. La importancia de este factor de transcripción sobre la modulación de GIP se pudo determinar por medio del uso de modelos de ratones obtenidos por medio del cruce entre ratones Wild Type (WT) Isl-1 y ratones transgénicos Villin-Cre Isl-1LoxP. Donde en este estudio se utilizó un tratamiento en el cual se removió el factor de transcripción Isl-1 y como resultado se demostró que hubo pérdidas importantes de células intestinales secretoras de GIP junto con hormonas como GLP-1, CCK y somatostatina. Además de lo anterior, se concluyó que la ausencia de este factor causó alteraciones en el metabolismo de la glucosa, ya que como respuesta se mostró que tenían un estado hiperglicémico posprandial después de 15-20min. Como consecuencia la ausencia de Isl-1 llegó a provocar una mayor susceptibilidad de estos animales a desarrollar Diabetes Mellitus (Terry, Walp, Lee, Kaestner, & Lee, 2014)

7.1.2. GATA-4

La proteína GATA-4 es una proteína que proviene de la familia de factores de transcripción GATA las cuales tienen la capacidad de unirse a una secuencia del ADN conocida como 'GATA'. Según Jepeal un estudio realizado en células STC-1 se encontró que el factor GATA-4 cumple un rol importante en la expresión de GIP dado que tras ser reconocido este gen, se pudieron descubrir una serie de sitios en los cuales es crucial la regulación de la transcripción de GIP. Al reconocer el sitio 'A' del gen de GIP se encontró que entre los sitios -190 y -185 justamente en el lugar donde se encuentra la secuencia AGATAA, la regulación de la expresión de GIP juega un papel fundamental. Ya que al usar modelos mutados de estos sitios (pGL193,pGL182), es decir, inhibiendo la actividad del factor GATA-4, disminuyó un 90% en la actividad transcripcional del gen de GIP. Adicionalmente, dentro de estos modelos realizados también se reconoció que justo en el constructo pGL193 y su mutación hizo que se perdiera el 85% de la actividad de las células STC-1 demostrando que la presencia de este componente es crucial en cuanto la secreción de GIP por parte de las células K del intestino. (Jepeal et al., 2005)

7.1.3 Proteína de unión a ácidos grasos (FABP5)

Esta proteína ha tenido gran relevancia en cuanto al mantenimiento de los niveles normales de GIP. Se conoce como una proteína chaperona de lípidos importante en la proliferación de células neuronales, sin embargo, también es importante en la proliferación de la línea de células K intestinales por ser reconocidas como células enteroendocrinas. La diferenciación de las células K se pudo ver modulada tras experimentos realizados en ratones que fueron tratados con el Knockout de FABP5. En el cual se pudo concluir que la secreción de GIP disminuyó notablemente y tras el uso de GIP-GFP junto con FABP5 (+/+) existió un aumento en la expresión del péptido insulínico dependiente de glucosa sobretodo en células K totalmente diferenciadas. Por lo tanto existe una relación directa entre FABP5 y la proliferación y diferenciación de las células K y de manera indirecta afectando los niveles circulantes de GIP. (Sommer & Mostoslavsky, 2014)

7.1.4. Receptor acoplado a proteínas G (GPR120)

La expresión de GIP por medio de estos receptores en células con el Knock- In de GIP se mostró una relación positiva en cuanto a la expresión de GIP. De tal manera que se pudo mostrar una modulación tanto en las células K , como también el efecto que tiene GPR120 en la expresión de RNAm de GIP. Al usar un tratamiento agudo con aceite en ratones con un Knock-out de GPR120 se redujo el contenido de GIP por un 25%. Siendo uno de los factores principales en la expresión aguda de este gen ya que los ácidos grasos contenidos en el aceite estimulan la secreción de GIP por medio de la señalización de GPR120 (Terry, Walp, Lee, Kaestner, & Lee, 2015)

7.1.5. Factor pancreático duodenal homeobox PDX-1

Es un factor de transcripción implicado en procesos como proliferación de células beta y secreción de hormonas como somatostatina. Adicionalmente se ha descubierto que está implicado en la modulación de la expresión de GIP. Este experimento se realizó por medio del uso de un knockout de PDX-1 (-/-) en donde se pudo observar que existía un 97% de reducción en la concentración de las células secretoras de GIP , comprobado por medio del ensayo de luciferasa que muestra la actividad de los genes por medio de luz. Además , la sobreexpresión de este factor de transcripción hizo que incrementara la unión en los constructos pGL193 y pGL173 (Jepeal et al., 2005)

7.1.6. Paired Box 6 (Pax6)

Es una proteína proveniente de una familia de genes encargados del desarrollo embrionario de tejidos y posterior a este período contribuyen a mantener la integridad de los mismos. Pax6 se encuentra principalmente asociado a la modulación del promotor del gen proglucagón y actualmente también se encuentra relacionado con el promotor de GIP. El uso del método de inmunoreactividad en células STC-1 positivas con GIP demostró la expresión de Pax6 en células del intestino delgado de roedores y usando el método de inmunofluorescencia demostrando la presencia de Pax6 en duodeno humano. Este factor de transcripción se observó que presenta un 70% de influencia sobre la actividad del promotor de GIP esto se demostró usando un alelo dominante negativo de Pax6 (DN-Pax6) que inhibió de manera significativa la expresión de la incretina (Gosmain et al., 2012).

7.1.7. Receptor activado de proliferador de peroxisomas PPAR β/δ

Es un factor de transcripción perteneciente a la gran familia de receptores activados de peroxisomas (PPAR), los cuales se unen a elementos de secuencias de ADN receptoras de PPARs conocidas como PPRES. Estos factores de transcripción son conocidos por ser sensores de lípidos específicamente y por lo tanto su función principal es convertir procesos nutricionales en procesos metabólicos. Aunque es muy poco lo conocido acerca del factor PPAR β/δ , dentro de los mecanismos en los que se encuentra relacionado se encuentran la homeostasis energética, el metabolismo lipídico y finalmente es reconocido por estimular la adipogénesis. Este proceso lo realiza mediante la activación de la expresión de PPAR y de tal manera que se activan procesos de diferenciación de adipocitos causando adipogénesis. Esto pudo ser comprobado en estudios *in vitro* cuando PPAR y era cultivado junto con líneas pre-adipocíticas en donde provocaba este proceso de diferenciación y por tanto promoviendo la lipogénesis en estas células (Grygiel-górniak, 2014)

Por otro lado estudios recientes realizados, no publicados, en el laboratorio Centre Integratif of Genomique De la Univesite de Lausanne, Suiza, por el Doctor Walter Wahli y colaboradores demostraron que existió una estrecha relación entre el tema que compete en esta revisión y es la activación de la expresión del gen de GIP por medio del factor PPAR β/δ de manera directa. De tal modo que al ser utilizado un antagonista *in vitro* de este factor de transcripción sobre células STC-1 en un estado crónico de 8 semanas disminuyó la expresión de GIP plasmático (Anexo 6.). Teniendo en cuenta los resultados anteriores, se realizó también una prueba postprandial *in vivo* en ratones knockout de PPAR β/δ ,

realizando una carga de glucosa como el oral glucose tolerance test (OGTT) que demostraba que dentro del intervalo de tiempo de 60 a 120 minutos, se perdía el efecto incretina, aumentando de tal forma la glicemia y disminuyendo la tolerancia a la glucosa. Esto puede extrapolarse a lo que sucede en la condición de DM2 donde se afirma que en estados hiperglicémicos se pierde el efecto incretina que ejerce GIP. Además se encontró que PPAR β/δ modula la expresión de GIP por medio de la unión a la secuencia consenso a -271bp que preceden del sitio de inicio de la transcripción de este gen y un elemento de respuesta de PPAR β/δ (PPRE) a 271bp del sitio de transcripción (NuBiscan), lo que sugiere que GIP es un gen blanco de PPAR β/δ .

Por otro lado , estos mismos estudios *in vivo* realizados en ratones tratados con el agonista de PPAR β/δ durante 10 días, validaron la información ya recolectada en el estudio realizado sobre células STC-1. El tratamiento con el agonista de PPAR β/δ durante condiciones de hiperglicemia no tiene efecto sobre la liberación de GIP, por tanto que se demuestra que la glucosa tiene efectos sobre la liberación de GIP independiente de PPAR β/δ (Anexo 7). Lo cual se puede inferir que PPAR β/δ es estimulado posiblemente por ácidos grasos y su efecto sobre la secreción de GIP se produce de manera crónica .

8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La obesidad se define como un exceso de peso especialmente un exceso de adiposidad corporal. Esta condición se asocia a un estado crónico de inflamación debido a que el tejido adiposo actúa como un tejido endocrino capaz de funcionar en cascadas vasoactivas, antifibrinolíticas e inflamatorias. La obesidad presenta repercusiones a nivel local y sistémico tales como: hiperlipidemia, enfermedad cardiovascular, resistencia a la insulina, y diabetes mellitus tipo 2. La obesidad conlleva a dichas situaciones por medio del desequilibrio en la señalización del tejido adiposo y en gran medida por modificaciones de la hormonas encargadas de regular el balance energético. De tal manera que al estar fuertemente asociada al desarrollo de DMII puede causar un desbalance en cuanto a la respuesta de las células frente a la captación de glucosa a nivel tisular causando un estado de hiperglicemia permanente (Skow, M. A., Bergmann, N. C., & Knop, F. K. ,2016).

En el presente trabajo se identifica de manera global el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) , aspectos relevantes como su modulación, funciones pancreáticas y extra-pancreáticas y posteriormente el papel que cumple dentro de situaciones patológicas. Estos estudios revisados para realizar la investigación son realizados tanto *in vivo* como *in vitro*

para corroborar la veracidad de la información, sin embargo se logra demostrar por qué muchos de ellos no explican de manera correcta la función de GIP dado que son experimentos realizados en condiciones diferentes a las condiciones fisiológicas normales del organismo. Dentro de lo que se englobó como objetivo general el profundizar el conocimiento acerca de los efectos que GIP ejerce en condiciones como obesidad y DMII.

Como primer hallazgo al revisar los marcadores de ADN alterados en DM2, se observa que dentro de los genes alterados se encuentra el gen del receptor de GIP ' GIPR' . GIP por sí sólo no puede, no posee la capacidad de actuar en ausencia de su receptor . Teniendo en cuenta esto, en DMII el uso tanto de una sustancia agonista como de una sustancia antagonista como uso de un tratamiento para esta enfermedad, es una alternativa poco favorable ya que en cualquiera de los casos se pueden agravar las alteraciones de hiperglicemia, hiperinsulinemia, además de aumentar niveles de hemoglobina glicosilada. De tal modo que el uso de un agonista de GIP dentro de un contexto de DM2 de manera crónica, no sería de utilidad; sin embargo puede funcionar en pro de activar la incretina GLP-1 la cual si presenta efectos benéficos en esta condición dentro de lo reportado en la literatura, y ejercer la función básica de promover la neogénesis y proliferación de células beta del páncreas.

En cuanto al estado de obesidad, si bien se sabe que GIP ejerce un efecto netamente lipogénico, en el metabolismo favorece la síntesis de tejido adiposo siendo predominante su liberación proveniente de una dieta alta en grasa. Comúnmente se conocen que las dietas actuales presentan una cantidad significativa de grasa, la cual puede conllevar a un aumento de GIP como mecanismo dentro de la regulación de la glucosa plasmática. Debido a que en el estado de obesidad, este proceso se encuentra alterado, la elevación de GIP se produce de manera desequilibrada provocando un aumento de la cascada de señalización de MAPK y la posterior activación de la actividad de la Resistina, la cual conlleva a un aumento en la actividad de la LPL ,aumento en la liberación de citoquinas pro-inflamatorias. Además de esto GIP tiene la capacidad de aumentar la señalización de la vía de HIF1a incrementando la infiltración de macrófagos y contribuyendo de esta manera al desarrollo de resistencia a la insulina (Chen et al., 2015). El uso de antagonistas de GIP pudo mostrar una relación inversamente proporcional entre el balance energético, la actividad locomotora, la oxidación de grasa frente a las concentraciones de GIP en plasma. Es decir que a un aumento de la actividad de la incretina y mayor presencia de sus receptores se encuentra una actividad locomotora menor, lo cual expone al individuo a una disminución en su actividad física y posteriormente que contribuya a que exista un balance energético positivo mientras el

individuo continúe con la ingesta de una dieta alta en grasa como se expuso anteriormente y como consecuencia un aumento de peso.

Dicho esto , posteriormente al proceder con el estudio de la modulación de esta incretina se ha podido explicar la actividad que tienen los factores de transcripción sobre la expresión del gen de GIP dentro de las cuales la más importante a resaltar en este trabajo, es la acción que ejerce PPAR β/δ sobre la expresión de GIP, en tanto a que puede ser uno de los principales factores que contribuyan a disminuir esta incretina de una forma directa y de manera crónica, que pueda funcionar en tratamientos contra la obesidad y disminuyendo por otro lado que se empeore el estado de DMII. Usando el knockout de PPAR β/δ como tratamiento podría de una forma importante, mantener las funciones pancreáticas de GIP de manera aguda, manteniendo la integridad de las células beta. Previendo en comparación con el uso de antagonistas de GIPR , la destrucción en la arquitectura de estas células y asegurar la liberación de insulina de manera adecuada. Además, que siendo este un tratamiento crónico puede afectar el estímulo que GIP ejerce sobre el metabolismo de ácidos grasos, el cual es el principal causante que esta incretina sea nociva en la condición de obesidad.

9. CONCLUSIONES

GIP no debería ser utilizado como tratamiento de DMI teniendo en cuenta que por una parte la integridad de las células beta del páncreas se encuentra alterada y por otro lado que bajo las condiciones de hiperglicemia el efecto de GIP se encuentra inhibido. Adicionalmente GIP contribuye a la secreción de la citoquina Resistina, la cual es uno de los principales factores causales de resistencia a la insulina. Por otro lado, GIP se encuentra elevado en personas obesas más que en personas delgadas debido a que existe un mecanismo de compensación que contribuye a una redistribución de grasa visceral a grasa subcutánea. Sin embargo, el efecto de GIP en estos individuos, se encuentra alterado dado que bajo condiciones de hipoxia se aumentan vías de señalización que contribuyen al incremento de la actividad de GIP y hace que ejerza funciones diferentes a las observadas en condiciones normales. Además de que GIP aumenta la secreción de citoquinas pro-inflamatorias como IL-1a, IL-6 y la lipogénesis en adipocitos, lo que aumenta el riesgo de resistencia a la insulina y aumento en el riesgo de obesidad.

Finalmente, se encontró que PPAR β/δ modula directamente la transcripción del GIP por medio de los ácidos grasos, y es independiente de glucosa de manera postprandial (2h).

Dentro de las cuales se destaca la regulación de la homeostasis de la glucosa, mantenimiento de la integridad de las células beta , y proliferación de las mismas. Por otro lado, la inhibición crónica de PPAR β/δ disminuye los efectos a largo plazo de GIP los cuales principalmente se encuentran relacionados con el aumento de marcadores inflamatorios que conllevan al desarrollo de resistencia a insulina, DM2 y obesidad. Además de que la liberación de GIP con glucosa es independiente de PPAR β/δ y tiene un efecto agudo benéfico , mientras que posiblemente, la activación de GIP por medio de ácidos grasos ser dependiente de PPAR β/δ y tiene efectos nocivos. De tal modo que el knockout de PPAR β/δ puede ser blanco de posibles formulaciones farmacológicas en el futuro, bajo lo que se encontró dentro del marco investigativo de esta revisión.

10. RECOMENDACIONES

Se propone realizar un experimento en donde se puedan tratar ratones con una dieta alta en grasa usando tanto antagonistas de GIP como el agonista de PPAR β/δ , con el fin de probar las siguientes hipótesis:

- Secreción de GIP por los ácidos grasos es dependiente de PPAR β/δ
- Mostrar que esa activación de la secreción de GIP es deletérea
- Disminuir los efectos de GIP a través de PPAR β/δ presenta mayores ventajas, comparado con el uso de antagonistas que bloquean totalmente la función de GIP por medio de la inhibición de su receptor.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALAD. (2013). Sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en evidencia. *Revista de La ALAD*, 1–142.
- Asmar, M., Arngrim, N., Simonsen, L., Asmar, A., Nordby, P., Holst, J. J., & Bülow, J. (2016). The blunted effect of glucose-dependent insulinotropic polypeptide in subcutaneous abdominal adipose tissue in obese subjects is partly reversed by weight loss, (March), 1–7. <https://doi.org/10.1038/nutd.2016.15>
- Baggio, L. L., & Drucker, D. J. (2007). Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*, 132(6), 2131–2157. <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2007.03.054>
- Carmen, D. R. A., & Aylwin, G. (2016). Nuevos fármacos en diabetes mellitus , New drugs for treatment of diabetes mellitus. *Revista Clínica Las Condes*, 27(2), 235–256. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.04.013>
- Chen, S., Okahara, F., Osaki, N., & Shimotoyodome, A. (2015). Increased GIP signaling induces adipose inflammation via a HIF-1 α -dependent pathway and impairs insulin sensitivity in mice. *American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism*, 308(5), E414–E425. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00418.2014>
- Cho, Y. M., & Kieffer, T. J. (2010). *K-cells and Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide in Health and Disease*. *Vitamins and Hormones* (1st ed., Vol. 84). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381517-0.00004-7>
- Christensen, M., Vedtofte, L., Holst, J. J., Vilsbøll, T., & Knop, F. K. (2011). Glucose-dependent insulinotropic polypeptide: A bifunctional glucose-dependent regulator of glucagon and insulin secretion in humans. *Diabetes*, 60(12), 3103–3109. <https://doi.org/10.2337/db11-0979>
- Coope, A., Torsoni, A. S., & Velloso, L. A. (2016). Metabolic and inflammatory pathways on the pathogenesis of type 2 diabetes, 175–187. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-1065>
- Daoudi, M., Hennuyer, N., Borland, M. G., Touche, V., Duhem, C., Gross, B., ... Lestavel, S. (2011). PPAR β/δ Activation Induces Enteroendocrine L Cell GLP-1 Production. *YGA*, 140(5), 1564–1574. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.01.045>
- Davison, K. K., & Birch, L. L. (2008). NIH Public Access, 64(12), 2391–2404. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- De Lucia Rolfe, E., Ong, K. K., Sleight, A., Dunger, D. B., & Norris, S. A. (2015). Abdominal fat depots associated with insulin resistance and metabolic syndrome risk factors in black African young adults Chronic Disease epidemiology. *BMC Public Health*, 15(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-2147-x>

- Deacon, C. F. (2004). Circulation and degradation of GIP and GLP-1. *Hormone and Metabolic Research*, 36(11–12), 761–765. <https://doi.org/10.1055/s-2004-826160>
- Dragano, N. R. V., Solon, C., Ramalho, A. F., de Moura, R. F., Razolli, D. S., Christiansen, E., ... Velloso, L. A. (2017). Polyunsaturated fatty acid receptors, GPR40 and GPR120, are expressed in the hypothalamus and control energy homeostasis and inflammation. *Journal of Neuroinflammation*, 14(1), 1–16. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0869-7>
- Duffy, A. M., & Hölscher, C. (2013). The incretin analogue D-Ala2GIP reduces plaque load, astrogliosis and oxidative stress in an APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 228, 294–300. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.10.045>
- Fonseca, V. A. (2009). Defining and characterizing the progression of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 32 Suppl 2. <https://doi.org/10.1177/1474651408100520>
- Fujita, Y., Yanagimachi, T., Takeda, Y., Honjo, J., Takiyama, Y., Abiko, A., ... Haneda, M. (2016). Alternative form of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and its physiology. *Journal of Diabetes Investigation*, 7(April), 33–37. <https://doi.org/10.1111/jdi.12445>
- Getty-Kaushik, L., Song, D. H., Boylan, M. O., Corkey, B. E., & Wolfe, M. M. (2006). Glucose-dependent insulinotropic polypeptide modulates adipocyte lipolysis and reesterification. *Obesity*, 14(7), 1124–1131. <https://doi.org/10.1038/oby.2006.129>
- Gögebakan, Ö., Andres, J., Biedasek, K., Mai, K., Kühnen, P., Krude, H., ... Glucose-dependent. (2012). Glucose-Dependent Insulinotropic polypeptide reduces Fat-Specific wxpression and activity of 11b-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and inhibits release of free fatty acids. *Diabetes Journals*, 61, 292–299. <https://doi.org/10.2337/db10-0902>.
- Gorboulev, V., Schürmann, A., Vallon, V., Kipp, H., Jaschke, A., Klessen, D., ... Koepsell, H. (2012). Na⁺-D-glucose cotransporter SGLT1 is pivotal for intestinal glucose absorption and glucose-dependent incretin secretion. *Diabetes*, 61(1), 187–196. <https://doi.org/10.2337/db11-1029>
- Gosmain, Y., Cheyssac, C., Masson, M. H., Guérardel, A., Poisson, C., & Philippe, J. (2012). Pax6 is a key component of regulated glucagon secretion. *Endocrinology*, 153(9), 4204–4215. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1425>
- Grygiel-górniak, B. (2014). Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands : nutritional and clinical implications – a review, 1–10. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-17>
- Han, L., Shen, W.-J., Bittner, S., Kraemer, F. B., & Azhar, S. (2017). PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part II: PPAR-β/δ and

- PPAR- γ . *Future Cardiology*, 13(3), 279–296. <https://doi.org/10.2217/fca-2017-0019>
- Jepeal, L. I., Fujitani, Y., Boylan, M. O., Wilson, C. N., Wright, C. V., & Wolfe, M. M. (2005). Cell-specific expression of glucose-dependent-insulinotropic polypeptide is regulated by the transcription factor PDX-1. *Endocrinology*, 146(1), 383–391. <https://doi.org/10.1210/en.2004-0223>
- Ji, C., Xue, G. F., Li, G., Li, D., & Hölscher, C. (2016). Neuroprotective effects of glucose-dependent insulinotropic polypeptide in Alzheimer's disease. *Reviews in the Neurosciences*, 27(1), 61–70. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2015-0021>
- Kim, S.-J., Nian, C., & McIntosh, C. H. S. (2010). GIP increases human adipocyte LPL expression through CREB and TORC2-mediated *trans*-activation of the *LPL* gene. *Journal of Lipid Research*, 51(11), 3145–3157. <https://doi.org/10.1194/jlr.M006841>
- Kim, S. J., Nian, C., & McIntosh, C. H. S. (2013). Resistin knockout mice exhibit impaired adipocyte glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor (GIPR) expression. *Diabetes*, 62(2), 471–477. <https://doi.org/10.2337/db12-0257>
- Klemann, C., Wagner, L., Stephan, M., & von Hörsten, S. (2016). Cut to the chase: a review of CD26/dipeptidyl peptidase-4's (DPP4) entanglement in the immune system. *Clinical and Experimental Immunology*, 185(1), 1–21. <https://doi.org/10.1111/cei.12781>
- Macdonald, P. E., El-kholy, W., Riedel, M. J., Salapatek, A. M. F., Light, P. E., & Wheeler, M. B. (2002). The Multiple Actions of GLP-1 on the Process of Glucose-Stimulated Insulin Secretion, 51(December).
- Mcclean, P. L., Gault, V. A., Irwin, N., McCluskey, J. T., & Flatt, P. R. (2008). Daily administration of the GIP-R antagonist (Pro3)GIP in streptozotocin-induced diabetes suggests that insulin-dependent mechanisms are critical to anti-obesity-diabetes actions of (Pro3)GIP. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 10(4), 336–342. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2007.00712.x>
- Mohammad, S., Patel, R. T., Bruno, J., Panhwar, M. S., Wen, J., & McGraw, T. E. (2014). A Naturally Occurring GIP Receptor Variant Undergoes Enhanced Agonist-Induced Desensitization, Which Impairs GIP Control of Adipose Insulin Sensitivity. *Molecular and Cellular Biology*, 34(19), 3618–3629. <https://doi.org/10.1128/MCB.00256-14>
- Mohammad, S., Ramos, L. S., Buck, J., Levin, L. R., Rubino, F., & McGraw, T. E. (2011). Gastric inhibitory peptide controls adipose insulin sensitivity via activation of cAMP-response element-binding protein and p110 α isoform of phosphatidylinositol 3-kinase. *Journal of Biological Chemistry*, 286(50), 43062–43070. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.289009>
- Nakamura, T., Tanimoto, H., Mizuno, Y., Okamoto, M., Takeuchi, M., Tsubamoto, Y., &

- Noda, H. (2018). Gastric inhibitory polypeptide receptor antagonist, SKL-14959, suppressed body weight gain on diet-induced obesity mice. *Obesity Science & Practice*, 4(2), 194–203. <https://doi.org/10.1002/osp4.164>
- Nasteska, D., Harada, N., Suzuki, K., Yamane, S., Hamasaki, A., Joo, E., ... Inagaki, N. (2014). Chronic reduction of GIP secretion alleviates obesity and insulin resistance under high-fat diet conditions. *Diabetes*, 63(7), 2332–2343. <https://doi.org/10.2337/db13-1563>
- NCI. (2018). Genetic susceptibility. Retrieved from <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/genetic-susceptibility>
- Nissen, A., Christensen, M., Knop, F. K., Vilsbøll, T., Holst, J. J., & Hartmann, B. (2014). Glucose-dependent insulinotropic polypeptide inhibits bone resorption in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(11), E2325–E2329. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2547>
- Ogata, H., Seino, Y., Harada, N., Iida, A., Suzuki, K., Izumoto, T., ... Oiso, Y. (2014). KATPchannel as well as SGLT1 participates in GIP secretion in the diabetic state. *Journal of Endocrinology*, 222(2), 191–200. <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0161>
- OMS. (2018). Obesidad y sobrepeso. Retrieved from <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Pais, R., Gribble, F. M., & Reimann, F. (2016). Stimulation of incretin secreting cells. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 7(1), 24–42. <https://doi.org/10.1177/2042018815618177>
- Papers, J. B. C., Rosen, E. D., & Spiegelman, B. M. (2001). PPAR γ : a Nuclear Regulator of Metabolism , Differentiation , and Cell Growth *, (26), 37731–37735. <https://doi.org/10.1074/jbc.R100034200>
- Quintanilla-García, C., Zúñiga-Guajardo, S., González, J. E., & Zúñiga-Guajardo. (2010). El efecto incretina y su participación en la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 48(5), 509–520.
- Redondo, M. J., Steck, A. K., & Pugliese, A. (2018). Genetics of type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*, 19(3), 346–353. <https://doi.org/10.1111/pedi.12597>
- Rehfeld, J. F. (2018). The origin and understanding of the incretin concept. *Frontiers in Endocrinology*, 9(JUL), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00387>
- Röder, P. V., Geillinger, K. E., Zietek, T. S., Thorens, B., Koepsell, H., & Daniel, H. (2014). The role of SGLT1 and GLUT2 in intestinal glucose transport and sensing. *PLoS ONE*, 9(2), 20–22. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089977>
- Scott, R. A., Scott, L. J., Mägi, R., Marullo, L., Gaulton, K. J., Kaakinen, M., ... Prokopenko, I.

- (2017). An Expanded Genome-Wide Association Study of Type 2 Diabetes in Europeans. *Diabetes*, 66(11), 2888–2902. <https://doi.org/10.2337/db16-1253>
- Seino, Y., Fukushima, M., & Yabe, D. (2010). GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. *Journal of Diabetes Investigation*, 1(1–2), 8–23. <https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2010.00022.x>
- Shimazu-Kuwahara, S., Harada, N., Yamane, S., Joo, E., Sankoda, A., Kieffer, T. J., & Inagaki, N. (2017). Attenuated secretion of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) does not alleviate hyperphagic obesity and insulin resistance in ob/ob mice. *Molecular Metabolism*, 6(3), 288–294. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.01.006>
- Skow, M. A., Bergmann, N. C., & Knop, F. K. (2016). Diabetes and obesity treatment based on dual incretin receptor activation : ‘ twincretins , ’ 847–854.
- Sommer, C. A., & Mostoslavsky, G. (2014). RNA-Seq Analysis of Enteroendocrine Cells Reveals a Role for FABP5 in the Control of GIP Secretion. *Molecular Endocrinology*, 28(11), 1855–1865. <https://doi.org/10.1210/me.2014-1194>
- Sozen, T., Ozisik, L., & Calik Basaran, N. (2017). An overview and management of osteoporosis. *European Journal of Rheumatology*, 4(1), 46–56. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2016.048>
- Tanya, H., Adriano, M., Grac, F., Yuichiro, Y., Katsushi, T., Yutaka, S., & Drucker, D. (2007). Extrapancreatic incretin receptors modulate glucose homeostasis, body weight, and energy expenditure, 117(1), 143–152. <https://doi.org/10.1172/JCI25483DS1>
- Terry, N., Walp, E., Lee, R., Kaestner, K., & Lee, C. (2014). Impaired enteroendocrine development in intestinal-specific Islet1 mouse mutants causes impaired glucose homeostasis. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 307(10)(5), 979–991. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00390.2013>
- Terry, N., Walp, E., Lee, R., Kaestner, K., & Lee, C. (2015). Impaired enteroendocrine development in intestinal-specific Islet1 mouse mutants causes impaired glucose homeostasis. *Endocrinology*, 156(3), 837–846. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1653>
- Timper, K., Grisouard, J., Sauter, N. S., Herzog-Radimerski, T., Dembinski, K., Peterli, R., ... Christ-Crain, M. (2013). Glucose-dependent insulinotropic polypeptide induces cytokine expression, lipolysis, and insulin resistance in human adipocytes. *AJP: Endocrinology and Metabolism*, 304(1), E1–E13. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00100.2012>
- Widenmaier, S. B., Kim, S. J., Yang, G. K., De Los Reyes, T., Nian, C., Asadi, A., ... McIntosh, C. H. S. (2010). A GIP receptor agonist exhibits β -cell anti-apoptotic actions in rat models of diabetes resulting in improved β -cell function and glycemic control.

PLoS ONE, 5(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009590>

Widenmaier, S. B., Sampaio, A. V., Underhill, T. M., & McIntosh, C. H. S. (2009).

Noncanonical activation of Akt/protein kinase B in β -cells by the incretin hormone glucose-dependent insulinotropic polypeptide. *Journal of Biological Chemistry*, 284(16), 10764–10773. <https://doi.org/10.1074/jbc.M809116200>

Yabe, D., & Seino, Y. (2011). Two incretin hormones GLP-1 and GIP: Comparison of their actions in insulin secretion and β cell preservation. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 107(2), 248–256.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2011.07.010>

Yamane, S., Harada, N., Hamasaki, A., Muraoka, A., Joo, E., Suzuki, K., ... Inagaki, N.

(2012). Effects of glucose and meal ingestion on incretin secretion in Japanese subjects with normal glucose tolerance. *Journal of Diabetes Investigation*, 3(1), 80–85.

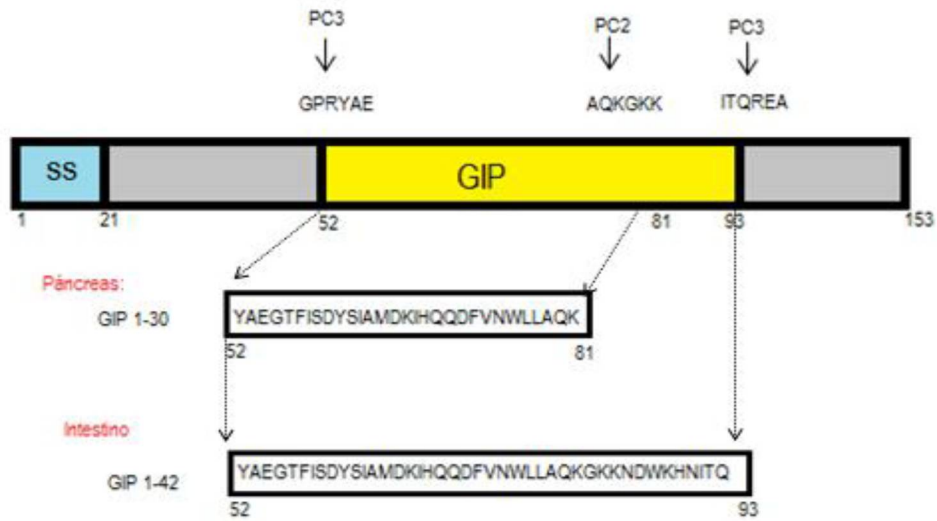
<https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2011.00143.x>

Yamane, S., Harada, N., & Inagaki, N. (2016). Mechanisms of fat-induced gastric inhibitory polypeptide/glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion from K cells.

Journal of Diabetes Investigation, 7(April), 20–26. <https://doi.org/10.1111/jdi.12467>

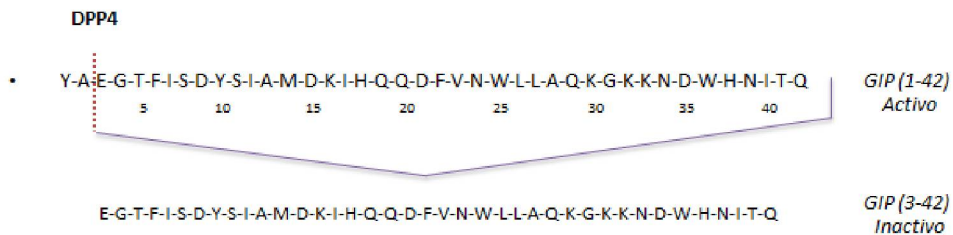
12. ANEXOS

ANEXO 1. Estructura del gen de proGIP y las formas activas de GIP



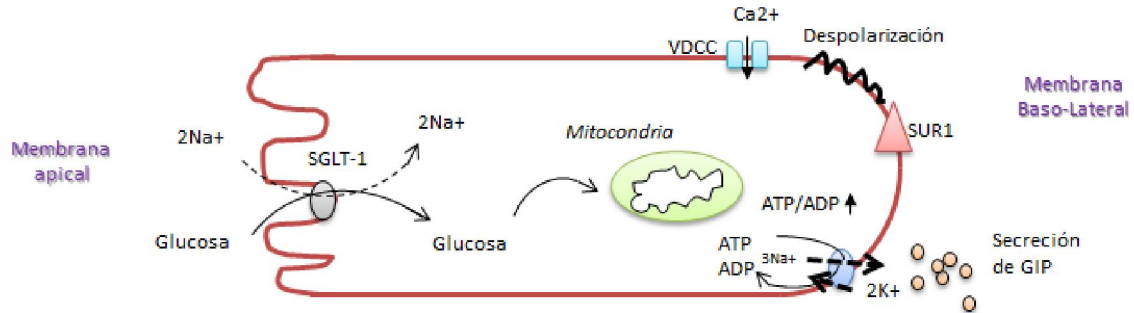
Adaptado de: (Yabe & Seino, 2011)

ANEXO 2. Mecanismo de acción de DPP4 sobre el gen de GIP



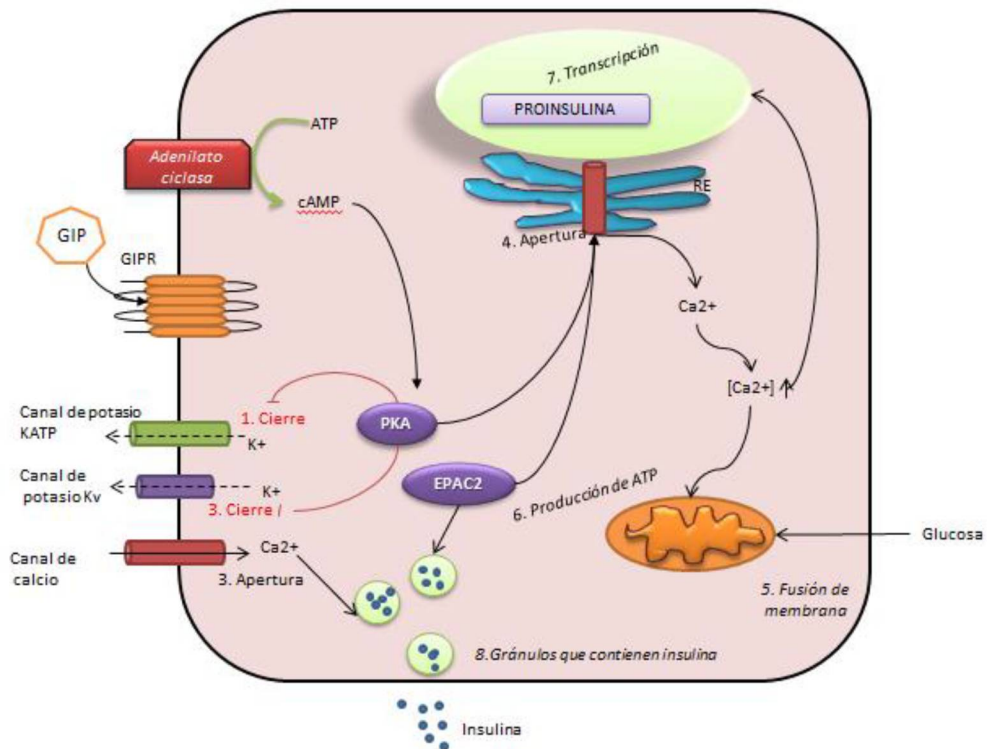
Tomado y adaptado de : (Cho & Kieffer, 2010)

ANEXO 3. Mecanismo de secreción de GIP por medio del estímulo del receptor SGLT-1



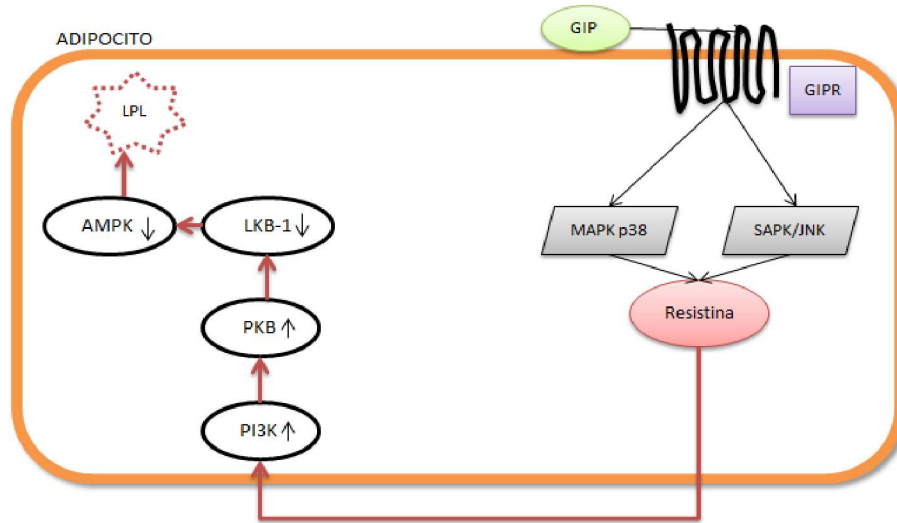
Adaptado de : (Röder et al., 2014)

ANEXO 4. Mecanismo molecular de los efectos del péptido insulínico dependiente de glucosa sobre las células beta del páncreas.



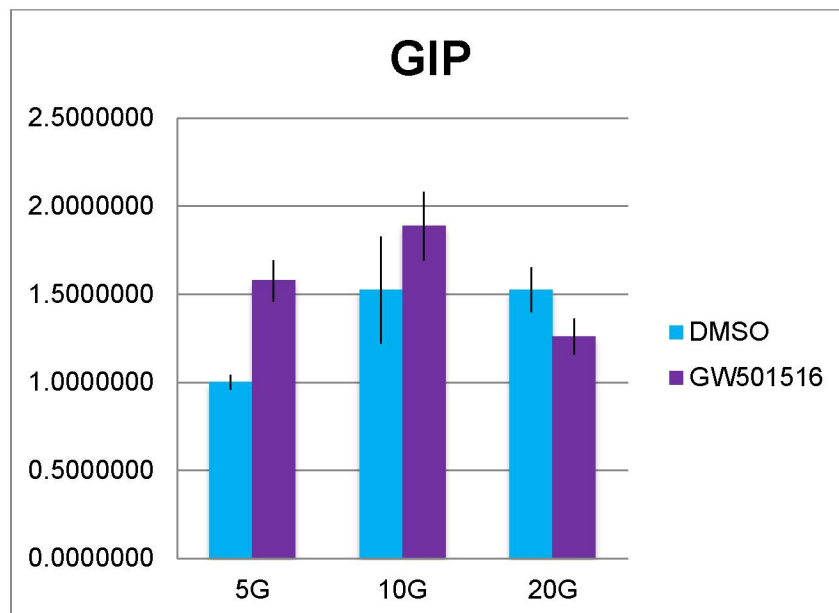
Adaptado de : (Seino et al., 2010)

ANEXO 5. Señalización de GIP en tejido adiposo



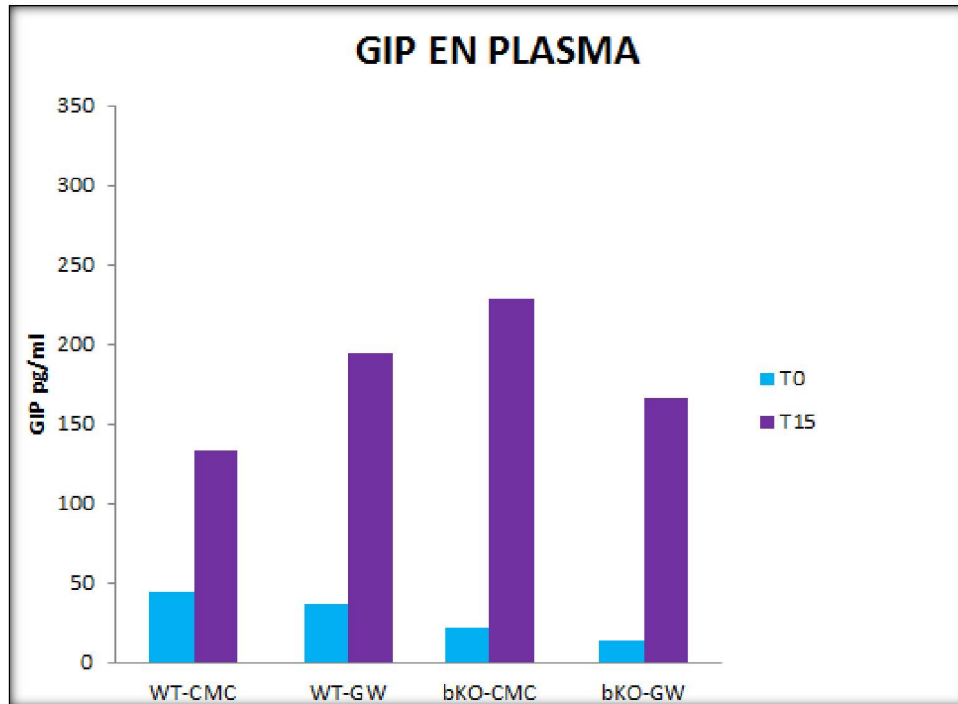
Adaptado de : (S. J. Kim et al., 2013).

ANEXO 6. Efectos del agonista de PPAR β/δ (GW501516 en la secreción de GIP en el tratamiento con glucosa .



Nota: Resultados experimentales no publicados , bajo permiso de Doctor Walter Wahli y José Iglesias , laboratorio Centre Integratif of Genomique De la Univesite de Lausanne

ANEXO 7. Efecto del uso del antagonista PPAR β/δ sobre la secreción de GIP en estado de ayuno y estado postprandial 15 minutos.



Nota: Resultados experimentales no publicados , bajo permiso de Doctor Walter Wahli y José Iglesias , laboratorio Centre Integratif of Genomique De la Univesite de Lausanne.

1. Donde T0 es igual al tiempo cero o estado de ayuno 12 horas
 2. Donde T15 es 15 minutos después del bolo de glucosa a gavaje.
- El efecto del KO de PPARB se disminuye en la liberación de GIP cuando se adiciona el bolo de glucosa (línea morada)