

Acciones extrahepáticas del glucagón: regulación de la ingesta, gasto energético y obesidad

*Mar Quiñones^{1,2}, Luisa María Seoane^{1,2}, *Omar Al-Massadi^{2,3}

¹ Grupo Fisiopatología Endocrina, Área de Endocrinología, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS/SERGAS), Santiago de Compostela.

² CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Santiago de Compostela, España.

³ Translational Endocrinology Group, Endocrinology Section, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (IDIS/CHUS), España.

INTRODUCCIÓN

En 1923 Charles Kimball y John Murlin descubrieron que extractos de tejido pancreático producían una respuesta hiperglucémica, debido a un factor circulante desconocido hasta el momento y que ellos denominaron “agonista de la glucosa”, o en su forma abreviada del inglés “glucagón”. Estudios posteriores realizados por Earl Sutherland y Christian de Duve identificaron las células α -pancreáticas como el sitio de secreción de glucagón en el organismo. El glucagón y los péptidos similares al glucagón se transcriben a partir de un gen común, el proglucagón, un péptido precursor de 160 aminoácidos. La regulación postraduccional del gen del proglucagón genera una serie de hormonas bien conocidas, como el glucagón y el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), y también otros péptidos bioactivos como el péptido 2 similar al glucagón, la glicentina, el polipéptido pancreático relacionado con la glicentina y la oxintomodulina.

Una vez que el glucagón se secreta en la circulación, se une a su receptor (GCGR) principalmente en el hígado, donde el GCGR está presente principalmente. Fuera del hígado sólo se encuentran trazas del GCGR, en tejidos como el riñón, el tejido adiposo, el páncreas, el bazo, el cerebro, el tracto gastrointestinal y la glándula adrenal.

El glucagón fue inicialmente descrito como un factor hormonal que contrarrestaba los efectos hipoglucémicos de la insulina. Sin embargo, en los últimos años se le han atribuido otras funciones importantes, como la modulación de la saciedad, la regulación de la termogénesis o el control del gasto

energético, por lo que su interés para la comunidad científica ha aumentado considerablemente.

EL EFECTO DEL GLUCAGÓN SOBRE LA SACIEDAD Y LA SUPRESIÓN DEL APETITO

La acción anorexigénica del glucagón se inicia en el hígado, el cual posee la capacidad de detectar los niveles de glucagón en la vena porta hepática y enviar la información a través de las aferencias vagales al área postrema (AP) y al núcleo del tracto solitario (NTS) y desde allí la señal neuronal viaja al hipotálamo. La existencia de este circuito neuronal subyacente a las acciones anorexigénicas del glucagón, está respaldada por experimentos en ratas, donde la administración de glucagón en la vena porta no pudo inducir saciedad después de una vagotomía hepática. De la misma manera, la lesión específica del AP o el NTS también puede bloquear la acción anorexigénica del glucagón. Recientemente, otro estudio identificó por primera vez, la vía neuronal que regula la acción anorexigénica del glucagón en el hipotálamo. Así se determinó que una administración aguda intracerebroventricular de glucagón disminuía de forma dosis dependiente la ingesta en ratas macho alimentadas con dieta estándar. En este mismo trabajo se determinó que esta acción se produce por una inhibición del péptido asociado a agouti (AgRP) en el núcleo arcuato hipotalámico, a través de la vía de señalización compuesta por el GCGR, la proteína quinasa A, la proteína quinasa β dependiente de calcio/calmodulina (CaMKK β) y la proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina (AMPK) (Figura 1). Curiosamente, se ha descrito previamente que modelos de obesidad de experimentación animal exhiben una relación alterada en los niveles de insulina/glucagón con

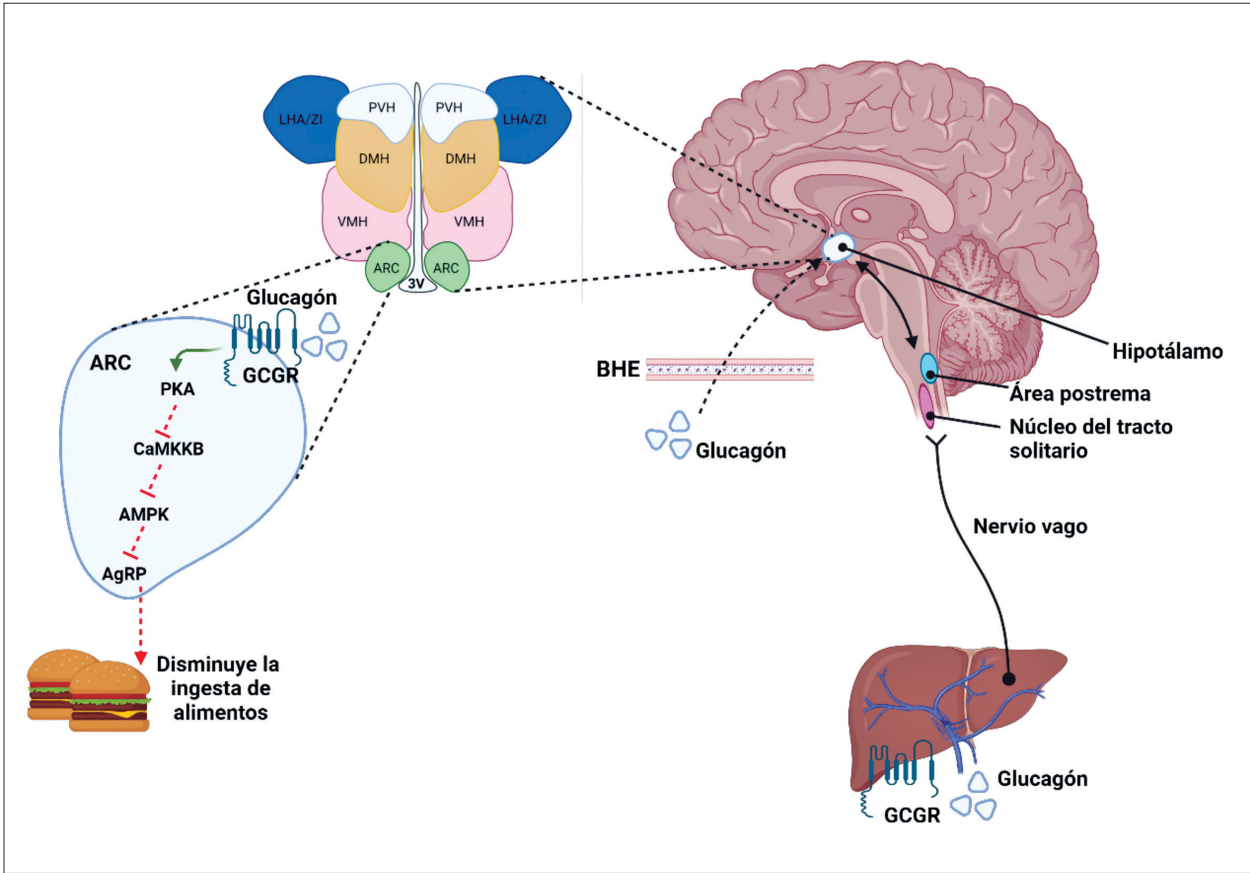


Figura 1
Regulación de glucagón sobre la ingesta de alimentos. Diagrama de la vía neuronal que regula la acción anorexigénica del glucagón. Las flechas verdes indican activación, mientras que las flechas rojas indican inhibición. AgRP: péptido relacionado con Agouti; AMPK: proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina; ARC: Núcleo arcuato hipotalámico; BHE: Barrera hematoencefálica; CaMKKB: Proteína quinasa β dependiente de calcio/calmodulina; DMH: Núcleo hipotalámico dorsomedial; GCGR: receptor de glucagón; LHA/ZI: área hipotalámica lateral/Zona incerta; PKA: Proteína quinasa A; PVN: Núcleo hipotalámico paraventricular; VMH: núcleo hipotalámico ventromedial; 3V: Tercer ventrículo.

respecto a modelos sanos, y además, estos modelos obesos son resistentes a las acciones hipotalámicas del glucagón en lo que se refiere a la producción de glucosa, lo que sugiere que esta resistencia puede contribuir de forma importante a la hiperglucemia que aparece en condiciones patológicas. Así mismo, un efecto similar se ha descrito sobre el control de la ingesta para el glucagón en ratas obesas, ya que la administración central de glucagón no modificó los niveles de CaMKK β ni pAMPK en el hipotálamo y como consecuencia no se produjo una inhibición de la ingesta. Sin embargo, en este mismo estudio, se demuestra que la acción anoréxica del glucagón en ratas obesas se restaura mediante la inhibición virogénica de CaMKK β en el núcleo arcuato hipotalámico, lo que sugiere que la resistencia hipotalámica inducida por la obesidad sobre la función anorexigénica del glucagón puede explicarse por un defecto en la regulación de CaMKK β .

Por otra parte, se ha demostrado previamente que la administración crónica de un agonista sintético del glucagón (IUB288) que presenta una acción mejorada, reduce la ingesta en ratones obesos. De la misma manera en animales modificados genéticamente en los que se suprime el GCGR, se muestra una resistencia a la obesidad inducida por la dieta, principalmente por una disminución del apetito, lo que apoya el hecho de que el glucagón presenta un papel importante en la obesidad. El hecho de que activando la señalización del GCGR pueda o no tener efecto en modelos de obesidad puede parecer contradictorio en un primer momento, pero hay que señalar que estos estudios se han desarrollado bajo diferentes abordajes experimentales. Por ejemplo, la vía de administración, la naturaleza del péptido, el uso de modelos modificados genéticamente o no, o la especie usada son variables que pueden influir de forma importante en la acción del glucagón.

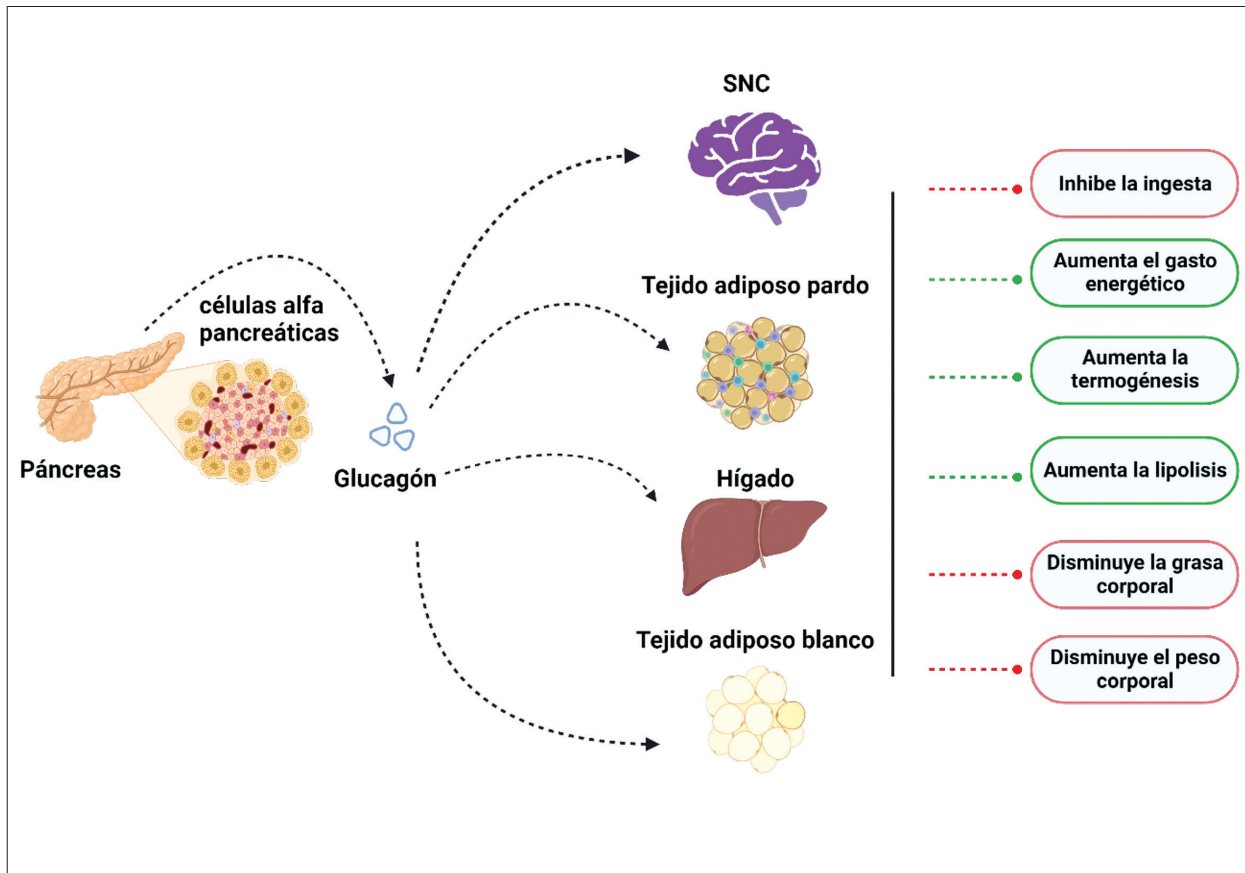


Figura 2

Efectos del glucagón sobre el balance energético. Descripción esquemática de los efectos del glucagón sobre el equilibrio energético que finalmente conducen a la pérdida de peso corporal. Las flechas verdes indican un aumento, mientras que las flechas rojas indican una disminución o inhibición. SNC: Sistema nervioso central..

A nivel fisiológico los niveles circulantes de glucagón aumentan durante la ingesta de alimentos y la inhibición durante el ayuno de la señalización del glucagón, o el bloqueo de la acción del glucagón mediante anticuerpos específicos, aumentan la cantidad de comida ingerida en cada ingesta. De la misma manera la estimulación de la señalización del glucagón durante la comida reduce el tiempo de la ingesta, sin afectar al número de comidas. Estos hechos apoyan la idea de un papel fisiológico del glucagón en la terminación de las comidas o saciedad posprandial.

GLUCAGÓN Y CONTROL DEL PESO CORPORAL

Además del papel modulador del glucagón sobre la saciedad, el glucagón también controla el peso corporal promoviendo la pérdida de peso en estados fisiológicos y patológicos en humanos y roedores. En este sentido modelos genéticos de pérdida de función para el GCGR (GCGR (-/-)) nos dan información relevante. De forma específica, los ratones GCGR

(-/-) tienen un peso corporal similar a los controles cuando están alimentados con dieta estándar. Sin embargo, presentan niveles más bajos de glucosa en sangre, hiperglucagonemia e hiperplasia de las células α -pancreáticas. Por otra parte, cuando estos mismos ratones se alimentan con dieta alta en grasa, desarrollan resistencia a la obesidad inducida por la dieta. En concreto, muestran una disminución del peso corporal de alrededor de un 30%, una ingesta de alimentos menor, una mejor tolerancia a la glucosa y un menor vaciado gástrico. Además, los ratones GCGR (-/-) alimentados con una dieta alta en grasa exhiben una masa de tejido adiposo blanco y tejido adiposo pardo significativamente menor que los ratones control. De forma consistente con esta reducción de tejido adiposo, los niveles plasmáticos de leptina también fueron significativamente más bajos en estos ratones. Por otra parte, otro estudio evaluó el efecto del glucagón sobre el peso corporal en ratas Zucker, un modelo genético de obesidad que presenta una disminución de la liberación de glucagón de los islotes pancreáticos, como consecuencia de

la mutación del receptor de leptina. En estas ratas, el glucagón provocó una marcada reducción del peso corporal independientemente de la ingesta de alimentos. Estos datos sugieren que la acción del glucagón sobre el peso corporal es compleja e implica mecanismos dependientes e independientes de la ingesta de alimentos.

De hecho, el glucagón también actúa directamente sobre los principales tejidos de almacenamiento de grasa para controlar el metabolismo lipídico, efecto que también contribuye a la modulación del peso corporal. Está claro que el glucagón tiene un efecto hipolipemiante mediado por su acción sobre el tejido adiposo blanco, sin embargo, sus acciones sobre la esteatosis hepática y la cetogénesis son controvertidas. Por tanto, el glucagón se posiciona como una hormona clave en el control del metabolismo lipídico como un mecanismo para reducir el peso corporal.

GLUCAGÓN Y GASTO ENERGÉTICO

En 1957 se demostró por primera vez en ratas, que el glucagón aumenta el gasto energético y desde esa fecha este hecho se ha confirmado en diferentes estudios en humanos. Curiosamente, el efecto en el gasto de energía en los pacientes es rápido, con un consumo de oxígeno elevado minutos después de la administración intravenosa de glucagón. Estudios posteriores respaldan el efecto del glucagón sobre el gasto energético, por ejemplo, ratas tratadas con glucagón ganan menos peso y menos grasa en comparación con las ratas que han ingerido la misma cantidad de comida y son tratadas con vehículo. Así mismo, también se observó que la administración prolongada de glucagón en roedores redujo alrededor del 20% el peso corporal sin cambios en la ingesta, lo que sugiere que la reducción del peso corporal está relacionada con un aumento en el gasto energético. Por tanto, parece claro que el glucagón influye en el peso corporal a través de diferentes mecanismos, muy probablemente estimulando el gasto energético y la oxidación de grasas.

GLUCAGÓN Y TERMOGÉNESIS DEL TEJIDO ADIPOSO PARDO

Por otra parte, además de mejorar la tasa metabólica en ratas, medida por una elevación significativa del consumo oxígeno, la administración de glucagón también puede aumentar la masa del tejido adiposo pardo y estimular la capacidad termogénica de este tejido. Esta afirmación se basa en estudios que muestran que el glucagón aumenta el consumo de oxígeno en células aisladas y en explantes de tejido adiposo pardo de ratas. Por otra parte, el glucagón eleva la temperatura en el tejido adiposo pardo

y aumenta el flujo sanguíneo hacia el mismo en diferentes modelos animales. Además, en ratones adaptados al frío, que tienen más tejido adiposo pardo, se potencia el efecto del glucagón sobre el gasto energético. En consecuencia, después de la exposición al frío, los niveles de glucagón circulantes se elevan significativamente en humanos y ratas, lo que sugiere que el glucagón participa en la termogénesis inducida por el frío. Estudios farmacológicos en roedores proporcionan evidencia de una acción del glucagón dependiente del sistema nervioso simpático sobre la termogénesis del tejido adiposo pardo. De hecho, el uso del inhibidor adrenérgico propanolol o la denervación quirúrgica de tejido adiposo pardo mitigaron los efectos termogénicos del glucagón en roedores. Sin embargo, Salem et al. describieron los efectos de la infusión de glucagón en humanos sobre el gasto energético a través de un mecanismo independiente de tejido adiposo pardo. Además, la activación del gasto energético inducida por el glucagón también se produce en un ratón deficiente para la proteína 1 desacoplante de protones, el principal marcador molecular de la termogénesis, y en un ratón deficiente para el GCGR específicamente en el tejido adiposo pardo, así como en otras especies animales que muestran una capacidad reducida para activar el tejido adiposo pardo o incluso nula como el perro adulto o el cerdo. Por tanto, la importancia de este tejido en la acción termogénica del glucagón es un tema aún controvertido que necesita ser más estudiado, pero parece claro que más allá de inducir saciedad, el glucagón disminuye el peso corporal activando el gasto energético y la termogénesis.

GLUCAGÓN COMO OPCIÓN TERAPÉUTICA

En los últimos años el uso de una nueva terapia combinada denominada polifarmacia unimolecular, se desarrolló con el objetivo de obtener un tratamiento más efectivo para la obesidad y el síndrome metabólico. En 2009 los grupos de Richard di Marchi y Matthias Tschöp desarrollaron el primer compuesto basado en este concepto, un co-agonista de los receptores de GLP-1/Glucagón. En este sentido, este compuesto ha demostrado disminuir el peso corporal y la adiposidad, al tiempo que estimula la lipólisis y mejora la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la leptina en ratones obesos. Es importante destacar que este compuesto ha mostrado una gran traslacionalidad debido a que además de disminuir el peso corporal en roedores también mostró beneficios importantes en primates no humanos y humanos.

Debido al gran éxito de los agonistas duales en el tratamiento del peso corporal posteriormente se



desarrollaron péptidos con capacidad de actuar sobre tres dianas al mismo tiempo. En 2015, Finan et al. describieron por primera vez un péptido dirigido a los receptores GLP-1/Glucagón/péptido insulínico dependiente de la glucosa. Este triagonista redujo el peso corporal en roedores alrededor de un 30%. Es de destacar que esta reducción del peso corporal se debe principalmente a una disminución de la masa grasa. Además, este compuesto mejoró la tolerancia a la glucosa y redujo los niveles de glucosa en sangre. Es importante señalar que recientemente un triagonista que presenta una acción combinada de estas tres moléculas con el nombre de retrautide, redujo el peso corporal y la glucemia de forma considerable en pacientes con diabetes tipo 2.

Todos estos datos justifican ensayos clínicos aleatorios a gran escala para evaluar si el enfoque basado en la polifarmacia unimolecular se traduce en futuros tratamientos seguros y eficaces para la obesidad y sus comorbilidades.

CONCLUSIÓN

En resumen, el glucagón que fue una hormona cuyo protagonismo fue enmascarado durante un largo espacio de tiempo debido a la gran relevancia de las acciones y funciones de la insulina, ha tenido un gran resurgir científico en los últimos años, sobre todo por sus acciones sobre el balance energético (Figura 2). De hecho, debido a la relevancia en el control del peso corporal de los péptidos de última generación basados en agonistas del GCGR, han posicionado a esta hormona en la primera línea de salida para el desarrollo de futuros fármacos antiobesidad. ■

PARA LEER MÁS

- Anja Zeigerer, Revathi Sekar, Maximilian Kleinert, Shelly Nason, Kirk M Habegger, Timo D Müller. Glucagon's Metabolic Action in Health and Disease. *Compr Physiol*. 2021 Apr 1;11(2):1759-83.
- Omar Al-Massadi, Johan Fernø, Carlos Diéguez, Ruben Nogueiras, Mar Quiñones. Glucagon control of food intake and energy balance. *Int J Mol Sci*. 2019 Aug 11;20(16).
- T D Müller, B Finan, C Clemmensen, R D DiMarchi, M H Tschöp. The New Biology and Pharmacology of Glucagon. *Physiol Rev*. 2017 Apr;97(2):721-66.
- Mar Quiñones, Omar Al-Massadi, Rosalía Gallego, Johan Fernø, Carlos Diéguez, Miguel López, Rubén Nogueiras. Hypothalamic CaMKK β mediates glucagon anorectic effect and its diet-induced resistance. *Mol Metab*. 2015. Oct 22;4(12):961-70.
- Finan B, Yang B, Ottaway N, Smiley DL, Ma T, Clemmensen C, Chabenne J, Zhang L, Habegger KM, Fischer K, Campbell JE, Sandoval D, Seeley RJ, Bleicher K, Uhles S, Riboulet W, Funk J, Hertel C, Belli S, Sebokova E, Conde-Knape K, Konkar A, Drucker DJ, Gelfanov V, Pfluger PT, Müller TD, Perez-Tilve D, DiMarchi RD, Tschöp MH. A rationally designed monomeric peptide triagonist corrects obesity and diabetes in rodents. *Nat Med*. 2015 Jan;21(1):27-36.
- Jonathan W Day 1, Nickki Ottaway, James T Patterson, Vasily Gelfanov, David Smiley, Jas Gidda, Hannes Findeisen, Dennis Bruemmer, Daniel J Drucker, Nilika Chaudhary, Jenna Holland, Jazzminn Hembree, William Abplanalp, Erin Grant, Jennifer Ruehl, Hilary Wilson, Henriette Kirchner, Sarah Haas Lockie, Susanna Hofmann, Stephen C Woods, Ruben Nogueiras, Paul T Pfluger, Diego Perez-Tilve, Richard DiMarchi, Matthias H Tschöp. A new glucagon and GLP-1 coagonist eliminates obesity in rodents. *Nat Chem Biol*. 2009 Oct;5(10):749-57.