

## ARTÍCULO DE EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

# ACCIONES BIOLÓGICAS Y FISIOLÓGICAS DEL GLP-1

Camacho Vargas, Shirley<sup>1,2</sup>; González Castellón, Carolina Abigail<sup>1</sup>; Solís Vargas, Montserrat<sup>1</sup>; Fernández Ramírez, Aileen<sup>1</sup> y Alvarado Fernández, Víctor<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica

<sup>2</sup>Laboratorio de Quimiosensibilidad Tumoral, CIET, Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica.

<sup>3</sup>Hospital Metropolitano. Guanacaste, Costa Rica.

**Resumen:** El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) derivado del proglucagón, consta de 42 aminoácidos y es liberado en respuesta a estímulos hormonales, neuronales y nutricionales. Este es producido por las células enteroendocrinas tipo L del tracto intestinal, células  $\alpha$  del páncreas y en neuronas del núcleo del tracto solitario. El GLP-1 actúa sobre los receptores de GLP-1 y es degradado rápidamente por la dipeptidil peptidasa 4. El GLP-1, es una de las incretinas que promueve la transcripción de la insulina y su secreción; adicionalmente se ha demostrado que es un factor trófico de las células  $\beta$  pancreáticas. Este péptido también presenta efectos en el sistema nervioso central, donde actúa como agente neuroprotector y anorexígeno, gastrointestinales, cardiovasculares, renales, óseos y a nivel metabólico. Los cambios metabólicos observados posterior a una cirugía bariátrica, se consideran mediados por la acción del GLP-1. En la actualidad, se han desarrollado múltiples agonistas del receptor de GLP-1, los cuales están siendo utilizados principalmente como tratamiento hipoglicemiante en los pacientes que padecen diabetes mellitus tipo 2.

**Palabras clave:** péptido similar al glucagón tipo 1, receptor del péptido similar al glucagón tipo 1, incretina, agente hipoglicemiante. Fuente: MeSH.

Recibido: 8 Enero 2019. Aceptado: 4 Marzo 2019. Publicado: 25 Abril 2019.

Revista electrónica publicada por el Departamento de Farmacología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica, 2060 San José, Costa Rica. © All rights reserved. Licensed under a Creative Commons Unported License.



Contáctenos: [rev.med.ucr@gmail.com](mailto:rev.med.ucr@gmail.com). Tel: (506) 25-11 4492, Fax: 25-11-4489.

## BIOLOGIC AND PHYSIOLOGIC ACTIONS OF GLP-1

**Abstract:** The glucagon-like peptide 1 (GLP-1) derived from proglucagon, consists of 42 amino acids and it is released in response to hormonal, neuronal and nutritional stimuli. This peptide is produced by the L-type enteroendocrine cells of the intestinal tract, in  $\alpha$  cells of the pancreas and in neurons of the nucleus of the solitary tract. GLP-1 acts on GLP-1 receptors and it is rapidly degraded by dipeptidyl peptidase 4. GLP-1, is one of the incretins that promotes the transcription of insulin and its secretion, additionally it has been demonstrated that it serves as a trophic factor on pancreatic  $\beta$  cells. This peptide functions on the central nervous system as a neuroprotector agent and as an anorectic. It also has gastrointestinal, cardiovascular, renal, skeletal and metabolic effects. The metabolic changes observed after bariatric surgery are considered mediated by the action of GLP-1. Currently, multiple GLP-1 receptor agonists have been developed which are being used mainly as a hypoglycemic treatment in patients suffering from type 2 diabetes mellitus.

**Key words:** glucagon-like peptide 1, glucagon-like peptide-1 receptor, incretins, hypoglycemic agents.  
Source: MeSH.

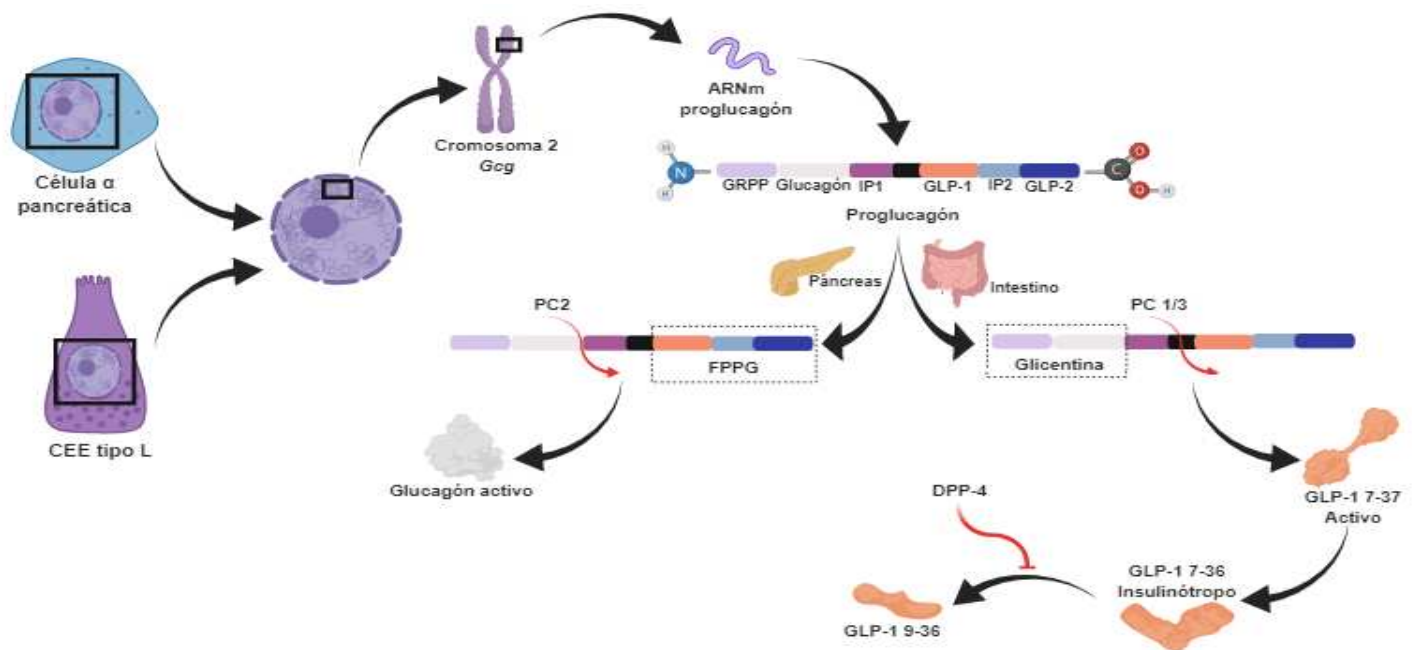
### INTRODUCCIÓN

Estudios inmunohistoquímicos en 1968, sentaron las bases de investigaciones que evidenciaron cómo varía la respuesta pancreática por los cambios en la glicemia y determinaron la formación de una molécula llamada *proglucagón*; la cual experimenta modificaciones post-transduccionales en el páncreas, intestino y cerebro, dando origen a distintos mensajeros químicos [1]. Con la decodificación del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) traducido durante la biosíntesis de glucagón en mamíferos, se describieron algunos de los productos del proglucagón, entre ellos, dos secuencias provenientes del fragmento proglucagón principal (FPPG): los *péptidos similares al glucagón tipo 1 y tipo 2* (GLP-1 y GLP-2) (Figura No. 1) [2]. Tanto estímulos hormonales, neuronales y nutricionales generan liberación de GLP-1 en las CEE tipo L del tracto intestinal, en células  $\alpha$  del páncreas y en algunas neuronas del núcleo del tracto solitario (NTS). El GLP-1 consta de 42 aa, y se difunde a través de la lámina basal hacia la lámina propia y es captado por un capilar [1,3], donde la DPP-4 le degrada rápidamente vía ubiquitinización, por lo que su vida media es de 2-3 minutos [2].

La concentración de GLP-1 bioactivo en plasma presenta su máximo a los 20-30 minutos posprandiales [4].

Las investigaciones de Bayliss y Starling, fueron fundamentales para concluir que las secreciones pancreáticas surgían por estímulos químicos, independientemente de las señales del sistema nervioso; además, que las secreciones del intestino contenían “algo” que se liberaba a la circulación y poseía capacidad de estimular nuevas secreciones en el páncreas, ese “algo” fue llamado secretina [5]. Solo 3 años después, Starling definió el concepto de hormona y se ajustaba a la funcionalidad descrita para la secretina. En 1906, se detalló cómo las secreciones endocrinas intestinales contenían hormonas que regulaban la concentración de azúcar de pacientes diabéticos [6].

Esto permitió 15 años después, la extracción de insulina del páncreas e iniciar con estudios sobre cómo varía su secreción según la glicemia postprandial y cómo favorecía la disminución de la glicemia.



**Figura No. 1.** Procesamiento post-traduccional del gen del glucagón en mamíferos (*Gcg*). El *Gcg* se encuentra en el cromosoma 2; es transcrito y traducido en proglucagón, un péptido de 160 aminoácidos (aa) y sufre escisiones en distintos órganos, por la proconvertasa 2 (PC 2) y la proconvertasa 1/3 (PC 1/3). Las modificaciones realizadas en el páncreas originan al polipéptido pancreático relacionado con la glicentina (GRPP), al glucagón en su forma activa, al péptido interviniendo 1 (IP1) y al FPPG. En las células enteroendocrinas (CEE) tipo L, el proglucagón deriva en productos como la glicentina y las formas de GLP's, además del péptido interviniendo 2 (IP2). La dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) ubiquitina al GLP-1 7-36, forma activa e insulínótropa. Se omite el procesamiento del proglucagón realizado en el cerebro, pero es una vía semejante a la intestinal.

Este comportamiento, lo presentaron algunos extractos de la mucosa duodenal y La Barre acuñó el acrónimo *incretina* (*IN*testine *se*CRETion *Insulin*), para referirse a las secreciones humorales del TGI que estimulan la liberación de insulina y disminuyen la secreción de glucagón dependiente de la glucosa circulante [4].

El GLP-1, es una de las incretinas que promueve la transcripción de la insulina y su secreción. Además, a nivel cerebral, fomenta los mecanismos de saciedad resultando en una nueva diana para el control del peso y el síndrome metabólico [2,7]. El impacto sanitario del tratamiento y prevención del síndrome metabólico ha despertado interés particular en el estudio del GLP-1 [8]. El síndrome metabólico, es un complejo de múltiples factores de riesgo metabólico para enfermedades

cardiovasculares y diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), cuya prevalencia es mundial, siendo un problema clínico y de salud pública [9].

La depleción del GLP-1 en pacientes con obesidad, DM2 y síndrome metabólico, podría relacionarse con una disminución en el potencial insulínotropo e hiposecreción intestinal de GLP-1 o bien, con la degradación enzimática aumentada de esta incretina por la DPP-4 [8]. Actualmente, se emplean agonistas de los receptores de GLP-1 (GLP-1RAs) e inhibidores de la DPP-4 como medicamentos hipoglucemiantes [4].

En este trabajo se revisan distintas características relacionadas con la síntesis, el control génico y post-traduccional así como los efectos fisiológicos que median la secreción del GLP-1 y sus funciones

pleiotrópicas en diferentes sistemas. Finalmente, se abordan aspectos prácticos en cuanto a la farmacoterapia y el papel de este péptido en la cirugía bariátrica (CB).

## MÉTODOS

Para abordar el tema planteado, se realizó una búsqueda bibliográfica, utilizando revistas científicas indexadas en *Pubmed*, con los términos: “*péptido similar al glucagón tipo 1*”, “*receptor del péptido similar al glucagón tipo 1*”, “*funciones del GLP-1*”. Se procuró que las fuentes consultadas fueran de una antigüedad de 5 años, aunque se incluyen algunos artículos clásicos en el tema. Las imágenes de esta revisión se realizó con el programa Biorender.

## CÉLULAS ENTEROENDOCRINAS TIPO L.

### A) CARACTERÍSTICAS GENERALES: FISIOLÓGICAS Y ANATÓMICAS

En el ser humano, la menor densidad de CEE tipo L se encuentra en el duodeno e intestino delgado más proximal y, es mayor en el intestino distal hacia el íleon y colon [10,11]. A pesar de que se desconocen los mecanismos que dirigen la compartimentalización hormonal en el intestino, es claro que las CEE tipo L son las responsables de la expresión del GLP-1, GLP-2 y péptido YY (PYY), y se renuevan cada 4-5 días [10]. Estas secreciones se almacenan en gránulos secretorios y su liberación es regulada por la microbiota intestinal, la saciedad, factores neuronales, humorales y nutricionales [4].

Cada vez aumenta la evidencia que apoya las interacciones entre la microbiota intestinal, las fibras dietéticas y la expresión génica de las CEE tipo L. Por ejemplo, en ausencia de microbiota hay un aumento en los niveles de GLP-1 colónico, por lo tanto, por su acción paracrina disminuye la velocidad del tránsito intestinal permitiendo una mayor absorción de nutrientes [12]. En esta revisión se examinan los mecanismos principales, especialmente en presencia de nutrientes que favorecen la secreción de GLP-1.

### B) SECRECIÓN DE GLP-1

Los principales estímulos que regulan la secreción de GLP-1 son los nutricionales (Tabla No. 1). Carbohidratos, aa, proteínas, ácidos grasos y otros lípidos estimulan la secreción de GLP-1 con diferente intensidad los lípidos logran una mayor estimulación seguida de la glucosa y los aa [4].

### SÍNTESIS Y PROCESAMIENTO DEL GLP-1

El proglucagón en mamíferos es codificado por un único gen, por lo que sus efectos son pleiotrópicos; su transcripción y el control de su expresión difiere entre roedores y humanos, incluso entre modelos celulares y orgánicos [28].

El procesamiento diferencial en los islotes de Langerhans y en las CEE tipo L (Figura No. 1), resulta por la expresión enzimática distinta en ambos linajes celulares. En células  $\alpha$ , se expresan principalmente la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 2, la carboxipeptidasa (CPE) y peptidilglicina monooxigenasa  $\alpha$ -amidante (PAM) y de manera muy baja, la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 1; derivando en la escisión mediada por la PC 2. Por otro lado, en las CEE la expresión de la PC 1/3 domina a la de PC 2 y es la PC 1/3, la enzima responsable de la maduración del GLP-1 [29].

Del proglucagón se originan 3 formas de GLP-1: (1) el GLP-1 de 37 aa, (2) el GLP-1 truncado en el extremo-N (7-37 aa) y (3) una versión amidada de esta forma truncada (7-36 amida), la cual presenta mayor actividad biológica [30]. La amidación del GLP-1 por PAM, parece prescindible en la unión y señalización con el GLP-1R. Por otro lado, la sobreexpresión de CPE en modelos murinos, condujo a un aumento en los niveles de GLP-1 por la acción de esta enzima sobre el extremo C-terminal; además, la CPE procesa el fragmento inhibitorio de 7B2 mediante la eliminación de 2 residuos C-terminales que son críticos en esta inhibición. La 7B2, corresponde a una pequeña proteína neuroendocrina que participa en la producción de PC2, sin embargo, no está claro si modula dinámicamente la producción de péptidos a través de la regulación de la actividad de PC2 o si

**Tabla No. 1.** Estímulos reguladores de la secreción de GLP-1 y mecanismos implicados.

	Estímulo regulador de la secreción de GLP-1	Mecanismo	Respuesta		
		Receptor	Vía de señalización		
Lípidos	Ácidos grasos de cadena media o larga [13].	GRP40 y GRP120	G <sub>q</sub> : ↑ PLC	↑ excitosis	
	Ácidos grasos de cadena corta [14,15].	GPR41 y GRP43	G <sub>i/o</sub> : ↑ Ca <sup>2+</sup> intracelular y G <sub>q</sub> : ↑ PLC	↑ excitosis	
	Monoacilgliceroles y etanolamidas (como oleoileanol) [4,14,16]	GRP119	G <sub>s</sub> : ↑ AMPc	↑ excitosis y ↑ expresión <i>Gcg</i>	
Nutricional	Carbohidratos	Glucosa [14,17–19]	SGLT1 y GLUT2	Despolarización por activación de Cav y por cierre de K <sub>ATP</sub> : ↑ Ca <sup>2+</sup> intracelular	↑ excitosis
		Fructuosa, isomaltulosa y edulcorantes artificiales (xilitol y eritritol) [20–22]	¿Interacción con TAS1R2 y TAS1R3?	Desconocido, posiblemente gustducina	Gα ↑ excitosis
	Di y tripéptidos, aa aromáticos [14,23]	PEPT-1 (requiere Ca <sup>2+</sup> )	Activación de MAPK y CaSR	↑ excitosis	
	Glutamina [24,25]	SLC38A2	¿G <sub>s</sub> ?, ↑ Ca <sup>2+</sup> intracelular, amplificación mediada por AMPc	↑ excitosis	
Proteínas	Oligopéptidos [14]	GPR93 [14] MOR [25]	Desconocido	↑ expresión <i>Gcg</i> ↑ expresión <i>Gcg</i> (efecto sobre saciedad)	
	aa básicos [14,23]	GPRC6a (requiere Ca <sup>2+</sup> )	G <sub>q</sub> , activación CaSR	↑ excitosis	
	Ácidos biliares [11,26]	ASBT, TGR5	G <sub>s</sub> : ↑ PKA	↑ excitosis	
Neuro y endocrino	Retroalimentación autocrina células β [11,27]	GLP-1R y SSTR	G <sub>s</sub> : ↑ PKA y G <sub>i</sub> : ↑ AC	↑ expresión <i>Gcg</i> y ↓ secreción	
	Neurotransmisores [11]	Ionotrópicos para Glicina y GABA	Depende del receptor estimulado.	↑ expresión <i>Gcg</i> y ↓ secreción	
	Hormonas [11]	Receptores de insulina, progesterona, leptina y melanocortina	Depende del receptor estimulado.	↑ expresión <i>Gcg</i> y ↓ secreción	

**Abreviaciones:** AC: adenilato ciclasa; ASBT: transportador de ácido biliar apical-sodio 1; CaSR: receptor sensor de Ca<sup>2+</sup>; GLP-1R: Receptor de GLP-1; GLUT2: transportador acarreador de solutos de la familia 2; GPR93: receptor de la peptona; GPRC6a: receptor acoplado a la proteína G, subtipo A del grupo 6 de la familia C; GRP120: receptor acoplado a proteína G de la familia FFAR4; GRP40: receptor acoplado a proteína G de la familia FFAR1; GRP41: receptor acoplado a proteína G de la familia FFAR3; GRP43: receptor acoplado a proteína G de la familia FFAR2; MAPK: proteína quinasa activada por mitógeno; MOR: receptor μ-opioide; PEPT-1: transportador de di o tri-péptidos de la familia de portadores de solutos SLC15A; PKA: proteína quinasa A; PLC: fosfolipasa C; SGLT1: transportador de glucosa-sodio-1; SLC38A2: transportador de aa neutros acoplado a sodio 2; SSTR: receptor de somatostatina; TAS1R2: receptor acoplado a proteína G,



componente heterodímero del receptor del gusto tipo 1; **TAS1R3**: receptor acoplado a proteína G, componente heterodímero del receptor del gusto tipo 1; **TGR5**: receptor de ácido biliar acoplado a G (GPBAR1).

interfiere en su producción, dado que tiene una doble función como inhibidor de PC2 y como chaperón para la maduración y actividad de PC2 [31].

A pesar de las diferencias en la transcripción del *Gcg* entre roedores y humanos, hay una conservación de sus elementos intensificadores, llamados G2, G3 y G4, y del promotor específico de islotes, el G1, que contiene al promotor del glucagón en ratas [28].

El AMPc, moderaría la transcripción del *Gcg* en CEE tipo L, regulando la unión entre el elemento de respuesta al AMPc (CREB) y el regulador coactivador transcripcional regulado por CREB 2 (CRTC2). Una actividad reducida de CREB/CRTC2, impide el aumento de AMPc citosólico por lo que las investigaciones sugieren que el CREB/CRTC2 interfiere en la expresión de proglucagón y de PC 1/3, de tal manera que modelos murinos *Knock out in vivo*, presentan una expresión reducida de GLP-1 [32].

El aumento del AMPc fosforila en el citosol al CRTC2, lo que le dimeriza con el CREB, de tal manera que ambos ingresan al núcleo y allí activan distintos genes, entre ellos al promotor del *Gcg*, al coactivador 1 $\alpha$  del receptor y activado por proliferadores de peroxisomas (PGC-1 $\alpha$ ), que interactúa con la actividad del CREB y, *Pcsk1* que formará a la PC 1/3 que también promueve el almacenaje vesicular de GLP-1 [32].

Otros estudios han descrito la implicación de genes como *cdx-2/3*, *isl-1*, *brn 4*, *pax 6*, de las proteínas HNF-3 $\alpha$  y HNF-3 $\beta$  en la transcripción del *Gcg*. La comparación en las secuencias promotoras del proglucagón para rata y humano presentan diferencias de nucleótidos, a pesar de estar altamente relacionadas en las secuencias de G2-G4,

en la región CREB y en *pax 6*, HNF-3 $\alpha$  y HNF-3 $\beta$  [28,32-34].

La información sobre la regulación epigenética de corte y empalme alternativo y de factores de transcripción para el proglucagón humano, sigue presentando más interrogantes que respuestas sólidas.

#### MicroARN's.

Actualmente, la regulación post-transduccional, la expresión proteica a nivel celular y sistémica y el papel fisiológico de los microARN's despliegan un área de amplio interés de estudio y aplicaciones terapéuticas. De hecho, en cuanto a las funciones del GLP-1, cada vez más se describe cómo varían según su interacción con distintos microARN's (Tabla No. 2).

#### METABOLISMO Y RECEPTOR DEL GLP-1

El GLP-1 (7-37) se metaboliza en gran medida por la enzima PAM en GLP-1 (7-36) amida, ambas formas son activas. Estos péptidos son degradados por la DPP-4 ubicada en la membrana celular del endotelio del lecho capilar intestinal, en la vena porta y el hígado. Esta peptidasa elimina selectivamente el dipéptido N-terminal, originando un péptido truncado, GLP-1 (9-36) NH<sub>2</sub>. Estos productos sufren escisión por la proteasa ubicua, llamada endopeptidasa neutra 24.11 (NEP 24.11) [39-43]. De modo que, solo el 25% de la cantidad secretada llega a circulación portal; en hígado, se destruye un 40-50% más, por ello, como máximo, solo un 10-15% del GLP-1 secretado, ingresa a la circulación sistémica [1,3,44]. En individuos sanos, los niveles plasmáticos del GLP-1 (7-36) amida en ayunas oscila alrededor de los 5 pM, y 5-10 minutos después de la ingesta de una carga oral de glucosa suben hasta un máximo aproximado de 10 pM y descienden a los valores de referencia tras 150 min [1]. Este aumento postprandial de la secreción de GLP-1 tiene un comportamiento

pulsátil, regulado por factores humorales y neuronales [45–47].

**Tabla No. 2.** Regulación post-traducciona l y de los efectos fisiológicos del GLP-1 mediadas por microARN's.

MicroARN	Modelo	Regulación
↑ miR-192 [35].	<i>In vitro</i> , murino y humano.	Regulación en islotes. ↓ expresión de GLP-1, ↓ proliferación de células β pancreáticas, ↓ secreción de insulina, ↑ apoptosis interfiere en ciclinas D1 y E1 y en la cascada 9.
↓ miR-204 [36].	<i>In vivo</i> , murino y humano.	Regulación en islotes. ↑ expresión de GLP-1R y ↑ capacidad de respuesta de GLP-1RAs.
↑ miR132, ↑ miR212, ↓ miR-338 [37].	<i>In vitro e in vivo</i> , murino y humano.	Regulación sistémica. ↑ secreción de insulina.
↓ miR-758, ↓ miR34a, ↓ miR-21, ↑ miR-200b, ↑ miR-200c [37].	<i>In vitro e in vivo</i> , murino y humano.	Regulación sistémica. ↑ efectos de GLP-1 sobre homeostasis del colesterol: ↓ colesterol, ↓ triglicéridos, ↓ esteatosis hepática, ↓ acumulación de lípidos intracelulares.
↑ miR-19b [38].	<i>In vitro e in vivo</i> , murino.	Regulación sistémica: proteína transportadora de LDL. ↓ efectos de GLP-1 sobre homeostasis del colesterol: ↑ lipotoxicidad, ↑ apoptosis en hepatocitos, ↑ acumulación de lípidos intracelulares.

miR: microRNA.

En 1993, se clonó el GLP-1R humano [48], lo que reveló que posee una secuencia de 463 aa, con siete dominios transmembranales y se clasificó en la familia B de los GPCR [49–51]. Este receptor se ha identificado en pulmón, intestino, estómago,

riñón, corazón, hueso, cerebro y principalmente en células β pancreáticas [50]. Posee un único dominio N-terminal extracelular, que está conectado al dominio transmembranal central, el cual posibilita la unión del GLP-1 (62–64). Además, presenta un tercer bucle intracelular que corresponde al sitio de acople con proteínas G que pueden ser proteínas G<sub>s</sub>, G<sub>i/o</sub> y G<sub>q</sub> [52–54].

## EFFECTOS FISIOLÓGICOS

### PANCREÁTICOS

#### EFFECTO INCRETINA.

El efecto incretina describe el fenómeno por el cual una carga oral de glucosa es más potente en la estimulación de la secreción de insulina, que una misma carga de glucosa administrada por vía intravenosa [55]. Antes se creía que este era causado por la liberación postprandial intestinal de hormonas incretinas y su acción insulínica sobre las células β pancreáticas, en específico el polipéptido insulínico glucosodependiente (GIP) y el GLP-1 [56].

Varios estudios comprobaron la secreción de GLP-1 desde las células α pancreáticas [57,58], considerándose que ejerce un efecto paracrino sobre células β pancreáticas [44,59]. De hecho, en estas los datos sugieren que bajas y altas concentraciones de GLP-1 activan el mismo receptor, pero con vías de señalización intracelular distintas que favorecen la secreción de insulina [60]. A concentraciones nanomolares se activa la proteína G<sub>s</sub>, lo que aumenta el AMPc con la posterior activación de la PKA y del intercambiador de proteínas activado por PKA. Ambos inhiben los canales K<sub>ATP</sub>, despolarizando la membrana celular, favoreciendo la entrada de Ca<sup>2+</sup> por los Ca<sub>v</sub> tipo L y aumentando la exocitosis de insulina [60–62]. Esta vía también modula la actividad de canales de potasio voltaje dependientes (K<sub>v</sub>), canales catiónicos no específicos y promueve la liberación de Ca<sup>2+</sup> inducida por la activación de los receptores de rianodina tipo 2 (RYR-2) o inositol trifostato (IP<sub>3</sub>) [60]. Por otra parte, el GLP-1 a concentraciones



picomolares estimula la proteína  $G_q$ , activándose la PLC; esto produce un aumento de  $IP_3$ , liberando  $Ca^{2+}$  desde las reservas intracelulares. Además, por esta vía se estimula la proteína quinasa C (PKC), la cual aumenta la probabilidad de apertura de los  $Ca_v$  tipo L y regula la actividad de los receptores de potencial transitorio (TRP)

presentes en las células  $\beta$  pancreáticas: TRPM4 y TRPM5 [63,64]. El GLP-1 también aumenta la transcripción y biosíntesis de la insulina, por medio de vías de señalización dependientes e independientes de AMPc, de PKA y de  $Ca^{2+}$  [61,65] (Figura No. 2).

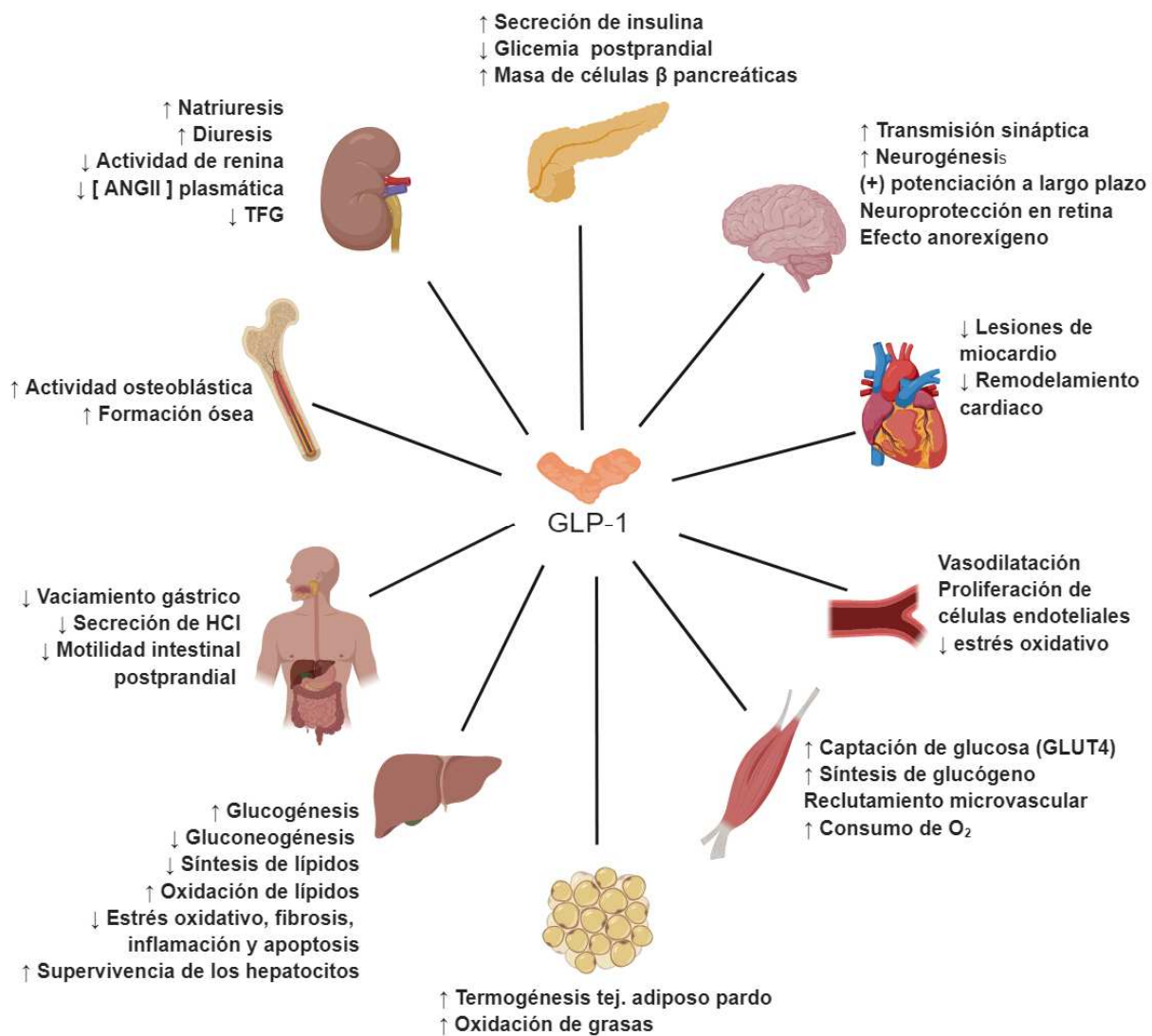


Figura No. 2. Efectos fisiológicos del GLP-1.

### FACTOR TRÓFICO DE CÉLULAS $\beta$ PANCREÁTICAS.

El GLP-1 incrementa la masa de las células  $\beta$

pancreáticas al aumentar la proliferación y diferenciación e inhibir la apoptosis celular [61,65]. Esta regulación requiere de varias



moléculas de señalización como la PI<sub>3</sub> quinasa (PI<sub>3</sub>K), proteín quinasa B (PKB), MAPK, PKC, factor de transcripción epidérmico y el protooncogén *c-Src*, así como la inactivación del factor de transcripción FoxO1 (*"Forkhead box protein O1"*). Igualmente, ocurre la activación de otros factores; el Factor nuclear de activación de células T y el gen *Pdx1* parecen jugar un papel crucial en las acciones del GLP-1 en la expresión de genes precursores de la insulina, ya que se unen al CREB en el promotor de insulina, activando su transcripción [61,65]. El sustrato del receptor de insulina 2 y las vías de señalización del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1, son necesarios para la proliferación de las células β pancreáticas mediada por el GLP-1R [19]. Por otro lado, los efectos antiapoptóticos están regulados por la inducción de proteínas antiapoptóticas como BCL-2 y BCL-XL, al igual que la activación de vías de señalización mediadas por AMPc y PI<sub>3</sub>K y PKB [19] (Figura No. 2).

## NEUROLÓGICOS

### EFFECTO NEUROPROTECTOR.

Diferentes estudios con fármacos agonistas del GLP-1R, han demostrado su capacidad para mejorar la neurogénesis y proteger contra el daño neurológico comúnmente asociado con enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer o Parkinson [66–68]. Se propone que el efecto del GLP-1 sobre su receptor, favorece rápidamente la transmisión sináptica y la liberación de neurotransmisores, por su acción sobre canales iónicos y por aumento de la concentración de Ca<sup>2+</sup> intracelular, vía G<sub>s</sub> (80,82). La vía de las MAPK puede ser activada por el aumento de PI<sub>3</sub>K y por AMPc – proteína intercambiadora de guanina. Esta vía favorece la expresión génica de los péptidos que se requieren para el crecimiento, reparación y diferenciación neuronal, por lo que protegerían y repararían a estas de lesiones degenerativas [67,69].

Además de estos efectos rápidos, la activación de la proteína G<sub>s</sub>, estimula otros mecanismos de señalización intracelular tales como 1) la vía

MAPK/ERK (quinasa regulada por señal extracelular) que promueve la proliferación, diferenciación celular y la plasticidad sináptica e inhibe cascadas pro inflamatorias 2) la vía PI<sub>3</sub>K /AKT (proteín quinasa B) [67,69,70]. La AKT aumenta la síntesis proteica, la biogénesis mitocondrial, la neurogénesis, la formación de sinapsis y la potenciación a largo plazo e inhibe la activación de la microglia, la apoptosis, la autofagia y las citoquinas proinflamatorias [69].

Se ha estudiado el efecto neuroprotector del GLP-1 en la retinopatía diabética. En esta patología se presenta apoptosis del neuroepitelio y activación de las células gliales, asociada a estrés oxidativo. Los estudios demuestran que el GLP-1, podría disminuir la apoptosis de las células nerviosas a través de la vía AKT/ERK, al reducir los niveles de la proteína pro-apoptótica BAX y al aumentar los de la proteína anti-apoptótica BCL-2. Además, el GLP-1 previene la autofagia por especies reactivas de oxígeno, en células de la retina, al disminuir la óxido nítrico sintasa (NOS) inducible, el ligando del CD95, la caspasa 8, la proteína supresora de tumores p53, la superóxido dismutasa 2 y la NADPH oxidasa 3. Adicionalmente, disminuye la activación de las células gliales y previene el daño en la barrera hemoretiniana al favorecer la expresión de proteínas que forman parte de las uniones estrechas presentes entre las células endoteliales que le conforman [71–73]. En los pacientes diabéticos el GLP-1 aumenta los transportadores de glutamato en las células de Müller y por lo tanto, disminuye significativamente la concentración intracelular aumentada de Ca<sup>2+</sup>, evitando la neurotoxicidad [71,72] (Figura No. 2).

### APETITO

El GLP-1 es una hormona anorexigénica que actúa en el cerebro, por una vía indirecta activa aferencias vagales intestinales. Estas estimulan neuronas productoras de GLP-1 en el NTS. También, este péptido actúa directamente sobre el cerebro, ingresando a través de los órganos circunventriculares como el área postrema y el órgano subfornical. Estas neuronas del NTS se proyectan a varias áreas reguladoras de la ingesta,

la mayoría de las cuales contienen GLP-1R. Estas áreas incluyen el área tegmental ventral, el núcleo *accumbens*, el núcleo paraventricular, el hipotálamo dorsomedial y el núcleo arcuado. Existe una mayor densidad de GLP-1R en las neuronas pro-opiomelanocortina (anorexigénicas) que en las neuronas del péptido relacionado con el gen agutí / neuropéptido Y (orexigénicas) [74-76] (Figura No. 2).

### CARDIOVASCULARES

Los GLP-1R se expresan en los ventrículos, los atrios, las células endoteliales y el músculo liso vascular [77-79]. Sus efectos en el sistema cardiovascular se han descrito como acciones terapéuticas con concentraciones farmacológicas de GLP-1 y sus análogos. Los efectos de todas las formas de acción del GLP-1 sobre el sistema cardiovascular están siendo estudiados ampliamente debido a que ejercen un efecto citoprotector en el miocardio y en los vasos sanguíneos. Además, reducen el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular y mortalidad cardiovascular) en los pacientes con diabetes tipo 2 [77,80-85]. Se ha propuesto que sus efectos se producen por medio de una vía dependiente del GLP-1R y otra independiente de este, basada en la elevada rapidez con que se metaboliza el GLP-1 y se forman sus metabolitos, aunque todavía no se han identificado los receptores, ni se conocen claramente los mecanismos de acción [79,86].

El GLP-1 aumenta la frecuencia cardíaca (FC) y la contractilidad del miocardio [87,88]. El cronotropismo positivo podría ser causado por un aumento de la actividad del sistema simpático y una reducción de la actividad parasimpática [89], sin embargo, la elevación de FC es muy variable y depende del agonista involucrado y del tiempo de exposición a este [77,90]. Aunque los aumentos de la FC se han relacionado con un mayor riesgo cardiovascular, no se han reportado efectos negativos que afecten los beneficios producidos por el GLP-1 [91]. El GLP-1 (7-36) amida aumenta el rendimiento cardíaco en pacientes a los que se les sometió a una oclusión coronaria breve y se

presentaron menores reducciones del volumen sistólico, de la fracción de eyección y del gasto cardíaco, en comparación con el grupo control.

Además, de proteger el miocardio contra la disfunción isquémica, también mejoró la recuperación de su función durante la reperfusión [92]. En un meta-análisis de estudios aleatorizados [93] y en uno de estudios clínicos [94] se concluyó que el GLP-1 disminuye la presión arterial sistólica (PAS) y no altera la presión diastólica. La disminución de la PAS podría deberse al efecto positivo del GLP-1 sobre la capacidad vasodilatadora [79,82,95], la función endotelial [96] y la formación de nuevos vasos sanguíneos [97]. La acción hipotensora también podría ser causada por sus efectos renales [98-100] o por la disminución del peso corporal, aunque se ha encontrado que el efecto sobre la presión se inicia antes de que se presente la pérdida de peso [101].

Se ha propuesto que tanto la proliferación de células endoteliales, como la angiogénesis y la mejoría de la capacidad vasodilatadora podrían deberse a un mecanismo dependiente del GLP-1R que activa a la NOS y la formación de óxido nítrico (NO) por medio de la vía de la PKA-P13K/AKT [102,103]. Aunque se ha corroborado que el aumento del flujo coronario correlacionaba con la formación de NO dependiente del guanosín monofosfato cíclico (GMPC), este efecto fue mediado por el GLP-1 (9-36) amida por un mecanismo independiente de la activación del GLP-1R [79]. Otros estudios, han concluido que en condiciones normoglicémicas la relajación del músculo liso vascular de las arterias mesentéricas ramificadas se produce por un mecanismo dependiente del GLP-1R, mientras que el GLP-1 o sus análogos no afectaron a las arterias no ramificadas. En condiciones hiperglicémicas, se encontró que la vasodilatación generada por el GLP-1 estaba asociada a la reducción de la concentración de superóxidos [104,105]. Por lo tanto, los mecanismos que explican la vasodilatación dependen de los segmentos arteriales estudiados, de alteraciones en la pared

del vaso (fuerza de cizalla, lesiones e inflamación) y de la existencia de hipertensión e hiperglicemia [86,105].

En seres humanos sanos, se ha encontrado que el GLP-1 produce una potente vasodilatación en las arterias de conducción, las arteriolas y las arterias terminales, y un aumento del flujo sanguíneo en el músculo esquelético y el músculo cardíaco [106], lo que permite afirmar que este péptido podría regular la perfusión muscular. Además, si se inhibe el GLP-1 se genera senescencia vascular y enfermedad cardiovascular asociada a la disminución de la expresión de la adiponectina y a la generación de inflamación, estrés oxidativo, proteólisis y placas ateroscleróticas [107]. Otro efecto sobre los vasos sanguíneos consiste en la reducción de la proliferación del músculo liso vascular por medio de la vía de señalización de la AMPK-sirtuina (AMPK/SIRT1/FOXO3a)[108,109].

Las acciones descritas, podrían prevenir las complicaciones vasculares que promueven el desarrollo de la aterosclerosis e influir sobre el efecto cardioprotector atribuido al GLP-1. Se ha determinado que este reduce el área de necrosis inducida por el bloqueo experimental de una arteria coronaria, la hipertrofia cardíaca, la fibrosis inducida por angiotensina II en ratas, mejora la perfusión del miocardio y la sobrevivencia de estos animales. También ejerce un efecto protector contra el estrés del miocardio, reduce la producción de especies reactivas de oxígeno, protege las mitocondrias y mejora su capacidad [87]. Algunas hipótesis sobre los mecanismos implicados postulan la activación de receptores muscarínicos M<sub>3</sub> [110], la activación de Gs que induce aumentos de la actividad de la PKA y ERK o por la vía PI<sub>3</sub>K/AKT/PKB en los miocitos cardíacos, el aumento de la captación de glucosa, explicada por el incremento de NOS o de la MAPK p38 y la activación de PKGs y PDEs por GMPc [66,111,112]. La participación del GLP-1 en el preconditionamiento isquémico en los miocitos cardíacos, podría estar mediada por su acción sobre receptores remotos en las células endoteliales o en el músculo liso vascular,

generando respuestas paracrinas que permiten la liberación de factores cardioprotectores o activando quinasas de supervivencia (RISK) y factores de supervivencia (SAFE) [113–115]. Estos hallazgos indican que los GLP-1RAs son esenciales en la reducción de las lesiones del miocardio y el remodelamiento cardíaco (Figura No. 2).

### **METABÓLICOS**

Los GLP-1RAs afectan el metabolismo de todo el organismo al aumentar el aclaramiento de la glucosa y de los ácidos grasos libres, la sensibilidad a la insulina y la termogénesis en el tejido adiposo pardo. En el hígado, el GLP-1 aumenta la síntesis de glucógeno y de GLUT2 [116,117], la oxidación de lípidos [118,119], la sensibilidad a la insulina y la autofagia; mientras que disminuye la síntesis y acumulación de lípidos, el estrés oxidativo, la fibrosis, la inflamación, la apoptosis [116,117] y la gluconeogénesis [120–122]. La vía de señalización es dependiente de la PI<sub>3</sub>K/PKB, p44/42 MAPK, proteína quinasa S6n ribosomal (p70S6K) y de la PKC [123]. Otros mecanismos planteados incluyen el aumento de la actividad de la AC sin que medie el GLP-1R, de las proteínas desacoplantes (UCP) y del PGC-1 $\alpha$ , los cuales son reguladores del metabolismo. Estos cambios contribuyen con el efecto positivo del GLP-1 sobre la supervivencia de los hepatocitos [117,124].

En el músculo esquelético, se ha reportado que el GLP-1 aumenta la síntesis de glucógeno, la actividad de la glucógeno sintasa y la extracción de la glucosa y reduce la actividad de la glucógeno fosforilasa [125–128]. Se ha propuesto que el aumento de la captación de glucosa y de la translocación de GLUT4 son causados por el incremento de la actividad de la AMPK y de la fosforilación de TBC1D1 (independiente de la insulina y de su vía de señalización) [129]. Sin embargo, otras líneas de investigación proponen un mecanismo semejante al de la vía de señalización de la insulina que fue descrita en el hígado [123].

En el músculo, las acciones del GLP-1 también podrían estar mediadas por un receptor acoplado a

proteínas G y por el aumento de la perfusión del músculo por un mecanismo dependiente de la vía de la PKA/NO en el endotelio [125], lo que contribuye con el control glicémico posprandial. Otros estudios concuerdan con que el GLP-1 es un potente estímulo del reclutamiento microvascular en el músculo, pero no encontraron que aumentara por sí mismo la captación de glucosa [130]. Mientras que, en el miocardio de perros se ha obtenido un aumento de la captación de la glucosa mediada por la p38MAPK y dependiente de NO [131]. Se ha planteado que los agonistas de GLP-1, aumentan la sensibilidad a la insulina por medio del incremento del área de intercambio endotelial, debido a su efecto en la capilarización y el reclutamiento de la microvasculatura [125,132], lo que facilita el suministro de insulina, de nutrientes y de oxígeno a los miocitos.

Los agonistas del GLP-1R aumentan el gasto energético del organismo, elevan especialmente el consumo de oxígeno en el músculo esquelético y la oxidación de grasas. Este efecto se ha explicado por una regulación hacia arriba de genes termogénicos como los de la proteína desacoplante 1 (UCP1), los receptores  $\beta_3$  adrenérgicos, el PPAR $\alpha$ , FXR y la activación de la AMPK muscular [133,134]. El incremento de la termogénesis en el tejido adiposo pardo es estimulada por la PGC1- $\alpha$ /UCP1, mientras que la reducción de la acumulación de triglicéridos en el tejido adiposo blanco es mediada por el aumento de la actividad del sistema simpático [134]. También el GLP-1 suprime la proliferación e induce diferenciación adipogénica al activar la vía de la AC/AMPC por medio de cascadas de señalización que incluyen ERK, PKC, AKT, PPAR $\gamma$  y la proteína asociada a yes (Hippo-YAP) [135,136]. Otra acción del GLP-1 que induce la pérdida de peso se debe a la activación de células T asesinas naturales invariantes (iNKT) que aumentan el factor de crecimiento de fibroblastos 21 [137,138] (Figura No. 2).

### GASTROINTESTINALES

El GLP-1 disminuye el vaciamiento gástrico, debido a que prolonga el período de latencia del mismo, inhibe las ondas contráctiles anterógradas y

aumenta el tono del esfínter pilórico [122]. El mecanismo está más relacionado con la activación de reflejos vago-vagales que con la activación directa de GLP-1R gástricos [139]. La implicación clínica de los cambios en el vaciamiento gástrico radica en la modificación de la glicemina postprandial (hasta en un 35%)[140] y la pérdida de peso asociada a la sensación de saciedad [141]. La disminución del vaciamiento gástrico parece explicar las náuseas generadas por los GLP-1RAs, aunque también se ha propuesto la activación de receptores GLP-1 en centros eméticos a nivel central [141,142].

En algunos estudios de análogos de GLP-1, se ha observado que los síntomas de los pacientes con reflujo gastroesofágico empeoran [143]. Esto puede parecer contraintuitivo debido a que el GLP-1 disminuye la presión intragástrica e inhibe la secreción de ácido clorhídrico [144]. Aunque los mecanismos aún no están claros, se hipotetiza que pueden estar relacionados a la influencia de esta hormona sobre el tono del esfínter esofágico inferior [122].

El GLP-1 se considera una enterogastrona, debido a que participa en el "freno ileal" el cual implica la disminución del tránsito cuando aumenta la carga de nutrientes al intestino distal, regulando la carga de nutrientes al mismo y de esta forma modificando su absorción [145]. Un estudio sugiere que el GLP-1 inhibe la motilidad intestinal postprandial, principalmente al actuar en GLP-1R de las neuronas del plexo mientérico [146]. En pacientes diabéticos con síndrome de intestino irritable de predominio de constipación, los síntomas con GLP-1RAs mejoran, lo que podría explicarse por la disminución del tono de la capa circular interna del colon y de la sensibilidad visceral. Un efecto adverso reportado frecuentemente con agonistas de GLP-1 es la diarrea, cuyo mecanismo es aún desconocido [122] (Figura No. 2).

### ÓSEOS

Los estudios que documentan la expresión de los GLP1-R en el tejido óseo animal son inconsistentes.



En algunos se han documentado la presencia de GLP-1R en osteoblastos, osteocitos y osteoclastos murinos [147–149]; en otros, se postula que la interacción del GLP-1 con osteoblastos puede estar mediada por receptores acoplados a glicosilfosfatidilinositoles y/o inositolfosfoglicanos [150]. En humanos se ha documentado la expresión de GLP-1R en la línea celular osteoblástica, describiéndose una relación inversa entre el grado de desarrollo del osteoblasto y la expresión del GLP-1R [151].

En ratones GLP-1R<sup>-/-</sup>, se detalló una mayor cantidad de osteoclastos y de resorción ósea [152], así como menor masa ósea cortical, menor diámetro óseo y fortaleza ósea disminuida, en comparación con los ratones *wild type* [153]. El tratamiento con calcitonina redujo la resorción ósea en los ratones GLP-1R<sup>-/-</sup>, sugiriendo que el efecto del GLP-1 observado sobre el tejido óseo podría involucrar una vía dependiente de calcitonina [152]. Posteriormente, se describió la presencia de GLP-1R en las células C de los roedores. Al administrarles GLP-1RAs, se estimuló la liberación de calcitonina, la regulación positiva de la expresión del gen de la calcitonina y posteriormente la hiperplasia de las células C [154].

Los hallazgos en los estudios clínicos humanos son contradictorios. Una investigación en la cual se empleó exenatide como GLP-1RAs, no evidenció mejoría en la densidad de la masa ósea [155]. De acuerdo con un metaanálisis del 2014, el riesgo de fractura no se modifica pese al tratamiento con GLP-1RAs [156]. Por otra parte, se documentó una recuperación en el contenido mineral óseo posterior al tratamiento con Liraglutide (GLP-1RAs) [157]. Otro metaanálisis indicó que el riesgo de fractura posterior al tratamiento con Liraglutide disminuye, mientras que con Exenatide aumenta [158]. En estudios preclínicos, ambos presentaron efectos anabólicos semejantes sobre el tejido óseo [159].

La evidencia científica sugiere que el metabolismo óseo se ve afectado por el GLP-1, pero el

mecanismo mediante el cual ocurre todavía no está esclarecido en humanos [159]. Si bien en roedores se ha descrito la relación existente entre el GLP-1R y la calcitonina, en humanos no se ha documentado. La administración de liraglutide a humanos, por un período de dos años, no generó alteraciones clínicamente significativas en los valores plasmáticos de calcitonina [154].

Se ha sugerido que la regulación a la baja de la actividad del receptor  $\gamma$  activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR  $\gamma$ ), inducida por GLP-1 podría derivar en mayor diferenciación osteogénica de las células madre de la médula ósea, conllevando a un aumento de la formación ósea [160]. También, se ha propuesto como mecanismo de acción de los GLP-1RAs una mejora en la señalización asociada al gen Wnt [159] (también conocido como “Wingless-related integration site” [161]) vía disminución de los niveles de esclerostina [159], favoreciéndose de esta manera la formación ósea por aumento de la actividad osteoblástica [162].

Dado que existen múltiples variables a considerar en los diferentes estudios preclínicos, clínicos y los hallazgos discrepan entre sí, todavía no es posible establecer una recomendación universal al respecto (Figura No. 2).

## RENALES

En humanos, se ha documentado la presencia de GLP-1R en las células de músculo liso vascular preglomerular (arteriolas renales aferentes, arterias interlobulares y arterias arcuadas), en las células yuxtglomerulares y en el túbulo proximal [78,163].

En 1996, se demostró en ratas que el GLP-1 aumenta la natriuresis y la diuresis de una manera dosis dependiente [164], dato que fue corroborado en humanos tanto sanos (108) como con patologías de fondo [98]. Al inhibir la acción del GLP-1R vía administración de exendin 9, se registró una disminución de la excreción urinaria de sodio y del flujo urinario, implicando esto que el GLP-1 ejerce un efecto tónico a nivel renal. Estos

datos sugieren que en condiciones fisiológicas un ligando del GLP-1R (probablemente el propio GLP-1) es filtrado por el glomérulo. Este péptido se une a su receptor en el túbulo proximal donde activa una cascada de señalización de AMPc/PKA, la fosforilación del intercambiador sodio-hidrogenión 3 y tónicamente se reduce la actividad de dicho antiportador [165].

Otro factor que se ha sugerido como posible mediador del efecto natriurético es la disminución de los niveles circulantes de los componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La aplicación intravenosa de GLP-1 en hombres sanos disminuyó la actividad de la renina plasmática [166], y la concentración plasmática de angiotensina tipo II en aproximadamente un 20% [167]. El involucramiento de vías neuronales también podría jugar un papel en el efecto renal del GLP-1, ya que su administración intracerebroventricular estimula rápidamente la excreción urinaria de agua y sodio [163,164].

La señalización tónica del GLP-1 no solamente actúa a nivel tubular, también modula la función renal mediante la regulación de la hemodinámica renal. Al inhibir la acción del GLP-1R por administración de exendin 9 también se disminuyó la tasa de filtración glomerular (TFG). Esta respuesta hemodinámica no es consistente con la respuesta fisiológica esperada, producto de la retroalimentación túbulo glomerular, al aumentar la reabsorción de sodio [165]. Recientemente, se demostró en ratas que la activación de los GLP-1R expresados en los miocitos de las arteriolas renales aferentes genera vasodilatación, incrementando el flujo sanguíneo renal y por lo tanto la TFG [168] (Figura No. 2).

### GLP-1 Y SUS EFECTOS POST-CB

La CB o metabólica, tiene el objetivo de tratar la obesidad y los procedimientos más comunes como lo son: la manga gástrica (MG) y la derivación gástrica en Y de *roux* (DGYR). Ambas se asocian con mayores tasas de pérdida de peso, control e incluso remisión de la hipertensión arterial y la DM-2 que la terapia médica exclusiva [169-171].

Estudios sugieren que muchos de los cambios fisiológicos y en las conductas alimentarias posterior a una CB, no pueden ser explicados solo por los efectos restrictivos y malabsortivos o por la pérdida de peso. Gran parte de los cambios beneficiosos en el metabolismo de macronutrientes inician antes de los cambios en el peso corporal [172,173]. El perfil posprandial de las hormonas secretadas en el tracto gastrointestinal, incluyendo el GLP-1 cambia posterior a la CB [172,174].

La ghrelina, la CCK y el GIP son candidatos pobres para explicar los efectos metabólicos posterior a la CB [173]. Posterior a la realización de la MG o de la DGYR, la concentración absoluta de GLP-1 incrementa hasta 6 veces, y con esta aumenta hasta 5 veces el efecto incretina; este efecto no se ha observado en controles que tienen la misma tasa de pérdida de peso con terapia nutricional [175]. A pesar de que los datos sugieren una asociación del GLP-1 con los efectos metabólicos posterior a la CB, aún no existe suficiente evidencia para demostrar causalidad y su papel es controversial [173].

La mayor liberación postprandial de hormonas gastrointestinales con la CB es en parte explicada por una entrega más rápida de nutrientes al intestino delgado distal. En el caso de la DGYR los nutrientes son directamente transportados allí, mientras que en la MG este efecto sucede por el aumento en el vaciamiento gástrico [175]. Además, el cambio en la exposición de nutrientes del epitelio intestinal puede favorecer a respuestas adaptativas como la hiperplasia de CEE tipo L y un aumento en la capacidad del epitelio intestinal de sensor nutrientes [176]. La CB, también se ha asociado a una mayor secreción de ácidos biliares lo cual favorece la liberación de GLP-1 (Tabla No. 1).

**Tabla No. 3.** Mecanismo de acción, características farmacocinéticas y uso clínico de los GLP-1RAs e inhibidores de DPP-4 [142,163,177–181].

Fármaco	Mecanismo de acción	Farmacocinética		Uso clínico				
		Vida media (h)	Eliminación	Dosis	Frecuencia de administración	Ventajas	Desventajas y efectos secundarios	Seguridad cardiovascular
<b>GLP-1RAs (inyección subcutánea)</b>								
<i>Acción corta</i>								
Exenatide	Activan el GLP-1R.	2, 4	Principalmente renal	5-10 µg	Dos veces al día	-Pérdida de peso. -Bajo riesgo de generar hipoglicemia (a menos de que se coadministre con SU). -Posibles efectos beneficiosos en la sobrevida de la célula-β pancreática. - Permite	-Se desconoce su seguridad a largo plazo. -Inyectable. -Aumento de la FC. -Efectos adversos gastrointestinales (náusea, vómito y diarrea). -Riesgo aumentado de pancreatitis no confirmado en humanos. -Riesgo aumentado	-Posible efecto beneficioso en estudios aleatorizados. -Lixisenatide no alteró el riesgo de enfermedad cardiovascular en estudios aleatorizados con control.
Lixisenatide		3	Principalmente renal	10-20 µg	Diario			
<i>Acción prolongada</i>								
Exenatide	Activan el GLP-1R.	4-1440*	Principalmente renal	2 mg	Semanal	- Permite	-Riesgo aumentado de pancreatitis no confirmado en humanos. -Riesgo aumentado	-Posible efecto beneficioso en estudios aleatorizados con control.
Liraglutide		11, 6-13	Peptidasas, renal 6%, heces 5%	0,6 mg, 1,2 mg o 1,8 mg	Diario			



Albuglutide		~120	Peptidasas renal y	30-50 mg	Semanal	disminución sostenida de HbA1c.	de cáncer pancreático, tiroideo y pólipos intestinales, no confirmado en humanos.		
Dulaglutide		~112,8	Peptidasas renal y	0,75-1,5 mg	Semanal				
Semaglutide		165-184	Peptidasas renal y	0,5-1 mg	Semanal				
<b>Inhibidores de DPP-4 (oral)</b>									
Sitagliptina	Inhiben 77-99% la actividad de la enzima DPP-4, aumentan niveles endógenos de incretinas.	~12,4	Renal ~87%, heces ~13%	100 mg	Diario	-Peso neutral -Bajo riesgo de generar hipoglicemia (a menos de que se coadministre con SU). -Posibles efectos beneficiosos en la sobrevida de la célula-β pancreática.	-Se desconoce su seguridad a largo plazo. -Riesgo aumentado de pancreatitis. -Angioedema/urticaria y otros efectos dermatológicos inmuno-mediados. -Posible riesgo aumentado de falla hepática con vildagliptina.	No se ha reportado un incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular, excepto mayores hospitalizaciones producto de IC con saxagliptina	
Vildagliptina		~2	Renal ~85%, heces ~15%	50 mg	Dos veces al día				
				50 mg + SU	Diario				
Saxagliptina		~2,5	Renal ~12-29%, heces ~22%	5 mg	Diario				
Alogliptina		~21	Renal ~76%, heces ~13%	25 mg	Diario				
Linagliptina	~12	Renal ~5%, heces ~80%	5 mg	Diario					

\*Vida media presenta amplia variabilidad según los métodos de preparación del fármaco. Abreviaciones: **SU**: sulfonilurea; **FC**: frecuencia cardíaca; **IC**: insuficiencia cardíaca.





## CONCLUSIONES

En esta revisión se describieron los múltiples efectos fisiológicos del GLP-1. Este contribuye con el efecto incretina, funge como agente neuroprotector y anorexígeno, induce vasodilatación y disminuye el remodelamiento cardiaco. El GLP-1, colabora con la natriuresis y diuresis, aumenta la actividad osteoblástica, disminuye el vaciamiento gástrico y la gluconeogénesis hepática.

Si bien actualmente análogos del GLP-1 han sido empleados en el tratamiento de la DM2, la amplia gama de efectos favorables de este péptido amerita una investigación continua y activa en aras de implementar nuevas terapias para patologías como la obesidad, la retinopatía diabética, la hipertensión arterial, la osteoporosis, entre otras.

## FUENTE DE FINANCIAMIENTO

No hay fuentes de financiamiento

## REFERENCIAS

- Holst JJ. The Physiology of Glucagon-like Peptide 1. *Physiol Rev.* 2007. [Consultado en 2019 Ene 30]; 87(4):1409-39. Disponible en: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/physrev.0034.2006>.
- Graaf C de, Donnelly D, Wootten D, Lau J, Sexton PM, Miller LJ, et al. Glucagon-Like Peptide-1 and Its Class B G Protein-Coupled Receptors: A Long March to Therapeutic Successes. *Pharmacol Rev.* 2016. [Consultado en 2019 Feb 9]; 68(4):954-1013. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27630114>
- Steensels S, Depoortere I. Chemoreceptors in the Gut. *Annu Rev Physiol.* 2018. [Consultado en 2019 Feb 9]; 80:5.1-5.25. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021317->
- Tian L, Jin T. The incretin hormone GLP-1 and mechanisms underlying its secretion Running Title: Hormone GLP-1 and its secretion. 2016. [Consultado en 2019 Feb 9]; 8(6):753-765. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1753-0407.12439>
- Bayliss WM, Starling EH. The mechanism of pancreatic secretion. *J Physiol.* 1902 Sep 12. [Consultado en 2019 Feb 11]; 28 (5): 325-53. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16992627>
- Moore B, Edie ES, Abram JH. On the treatment of Diabetes mellitus by acid extract of Duodenal Mucous Membrane. *Biochem J.* 1906. [Consultado en 2019 Feb 9]; 1(1): 28-38. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16742013>
- Romero Zazueta A. Polipéptido insulínico dependiente de glucosa y péptido semejante al glucagón tipo 1: acciones fisiológicas e implicaciones en la diabetes tipo 2 y la obesidad. *Revista de Endocrinología y Nutrición.* 2007. [Consultado en 2019 Feb 11]; 15 (3): 156-164. Disponible en: [www.medigraphic.com](http://www.medigraphic.com)
- Belhayara MI, Mellouk Z, Hamdaoui MS, Bachaoui M, Kheroua O, Malaisse WJ. Relationship between the insulin resistance and circulating predictive biochemical markers in metabolic syndrome among young adults in western Algeria. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* [Consultado en 2019 Feb 9]; (1):504-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.11.019>
- Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome. *Circulation.* 2009; 120:1640-1645.
- Grigoryan M, Kedeas MH, Charron MJ, Guz Y, Teitelman G. Regulation of mouse intestinal L cell progenitors proliferation by the glucagon family of peptides. *Endocrinology.* 2012 Jul. [Consultado en 2019 Feb 11]; 153(7):3076-88. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22569789>.
- Kuhre RE, Holst JJ, Kappe C. The regulation of function, growth and survival of GLP-1-producing L-cells. *Clin Sci.* 2015;130. [Consultado en 2019 Feb 9]; (2):79-91. Disponible en: <http://clinsci.org/cgi/doi/10.1042/CS20150154>
- Wichmann A, Allahyar A, Greiner TU, Plovier H, Lundén GÖ, Larsson T, et al. Microbial modulation of energy availability in the colon regulates intestinal transit. *Cell Host Microbe.* 2013; [Consultado en 2019 Feb 9]; 14 (5): 582-90.
- Hara T, Hirasawa A, Ichimura A, Kimura I, Tsujimoto G. Free fatty acid receptors FFAR1 and GPR120 as novel therapeutic targets for metabolic disorders. *J*



- Pharm Sci. 2011. [Consultado en 2019 Feb 9]; 100 (9): 3594–601. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jps.22639>
14. Spreckley E., Graeme K. The L-cell in nutritional sensing and the regulation of appetite. *Front Nutr.* 2015 Jul. [Consultado en 2019 Feb 9]; 2:1–17. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fnut.2015.00023/abstract>
  15. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol.* 2015. [Consultado en 2019 Feb 9]; 11(10):577–91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2015.128>
  16. Lan H, Vassileva G, Corona A, Liu L, Baker H, Golovko A, et al. GPR119 is required for physiological regulation of glucagon-like peptide-1 secretion but not for metabolic homeostasis. *J Endocrinol.* 2009 May [Consultado en 2019 Feb 11]; 201(2) :219–30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19282326>
  17. Nielsen LB, Ploug KB, Swift P, Ørskov C, Jansen-Olesen I, Chiarelli F, et al. Co-localisation of the Kir6.2/SUR1 channel complex with glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide expression in human ileal cells and implications for glycaemic control in new onset type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2007 Jun [Consultado en 2019 Feb 11]; 156(6):663–71. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17535866>
  18. Gorboulev V, Schürmann A, Vallon V, Kipp H, Jaschke A, Klessen D, et al. Na<sup>+</sup>-D-glucose cotransporter SGLT1 is pivotal for intestinal glucose absorption and glucose-dependent incretin secretion. *Diabetes.* 2012; 61(1):187–96.
  19. Stearns AT, Balakrishnan A, Rhoads DB, Tavakkolizadeh A. Rapid upregulation of sodium-glucose transporter SGLT1 in response to intestinal sweet taste stimulation. *Ann Surg.* 2010; 251(5):865–71.
  20. Maeda A, Miyagawa JI, Miuchi M, Nagai E, Konishi K, Matsuo T, et al. Effects of the naturally-occurring disaccharides, palatinose and sucrose, on incretin secretion in healthy non-obese subjects. *J Diabetes Investig.* 2013;4(3):281–6.
  21. Wölnerhanssen BK, Cajacob L, Keller N, Doody A, Rehfeld JF, Drewe J, et al. Gut hormone secretion, gastric emptying, and glycemic responses to erythritol and xylitol in lean and obese subjects. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2016. [Consultado en 2019 Feb 9]. 310(11):1053–61. Disponible en: <http://ajpendo.physiology.org/lookup/doi/10.1152/ajpendo.00037.2016>
  22. Symonds EL, Peiris M, Page AJ, Chia B, Dogra H, Masding A, et al. Mechanisms of activation of mouse and human enteroendocrine cells by nutrients. *Gut.* 2015; 64 (4):618–26.
  23. Wellendorph P, Bräuner-Osborne H. Molecular basis for amino acid sensing by family C G-protein-coupled receptors. *Br J Pharmacol.* 2009 Mar. [Consultado en 2019 Feb 11]; 156(6):869–84. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19298394>
  24. Tolhurst G, Zheng Y, Parker HE, Habib AM, Reimann F, Gribble FM. Glutamine Triggers and Potentiates Glucagon-Like Peptide-1 Secretion by Raising Cytosolic Ca<sup>2+</sup> and cAMP. *Endocrinology.* 2011 Feb. [Consultado en 2019 Feb 11]; 152(2):405–13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21209017>
  25. Sternini C, Patierno S, Selmer I-S, Kirchgessner A. The opioid system in the gastrointestinal tract. *Neurogastroenterol Motil.* 2004 Oct. [Consultado en 2019 Feb 11]; 16(supl2):3–16. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1743-3150.2004.00553.x>
  26. Thomas C, Gioiello A, Noriega L, Strehle A, Oury J, Rizzo G, et al. TGR5-Mediated Bile Acid Sensing Controls Glucose Homeostasis. *Cell Metab.* 2009 Sep; 10 (3):167-77.
  27. Elahi D, Ruff DA, Carlson OD, Meneilly GS, Habener JF, Egan JM. Does GLP-1 suppress its own basal secretion? *Endocr Res.* 2016; 41(1):16-20.
  28. Nian M, Drucker DJ, Irwin D. Divergent regulation of human and rat proglucagon gene promoters in vivo. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 1999. [Consultado en 2019 Feb 11]; 277(4):G829-837. Disponible en: <http://ajpgi.physiology.org/content/277/4/G829>
  29. Chen YC, Taylor AJ, Verchere CB. Islet prohormone processing in health and disease. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Sep; 20(supl 2):64-76.
  30. Fava GE, Dong EW, Wu H. Intra-islet glucagon-like peptide 1. *J Diabetes Complications.* 2016. [Consultado en 2019 Feb 11]; 30(8):1651–8. Disponible en:



<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.05.016>

31. Helwig M, Lee SN, Hwang JR, Ozawa A, Medrano JF, Lindberg I. Dynamic modulation of prohormone convertase 2 (PC2)- mediated precursor processing by 7B2 protein: Preferential effect on glucagon synthesis. *J Biol Chem.* 2011; 286(49):42504–13.
32. Lee JH, Wen X, Cho H, Koo SH. CREB/CRTC2 controls GLP-1-dependent regulation of glucose homeostasis. *FASEB J.* 2018; 32(3):1566–78.
33. Terry NA, Walp ER, Lee RA, Kaestner KH, May CL. Impaired enteroendocrine development in intestinal-specific *Islet1* mouse mutants causes impaired glucose homeostasis. *Am J Physiol Liver Physiol.* 2014 Nov. [Consultado en 2019 Feb 11]; 307(10):G979–91. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25214396>
34. Jenny M, Uhl C, Roche C, Duluc I, Guillermin V, Guillemot F, et al. Neurogenin3 is differentially required for endocrine cell fate specification in the intestinal and gastric epithelium. *EMBO J.* 2002 Dic 2 [Consultado en 2019 Feb 11]; 21(23):6338–47. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12456641>
35. Pan W, Zhang Y, Zeng C, Xu F, Yan J, Weng J. MiR-192 is upregulated in T1DM, regulates pancreatic  $\beta$ -cell development and inhibits insulin secretion through suppressing GLP-1 expression. *Exp Ther Med.* 2018; 16(3):2717–24.
36. Jo SH, Chen J, Xu G, Grayson TB, Thielen LA, Shalev A. miR-204 controls glucagon-like peptide 1 receptor expression and agonist function. *Diabetes.* 2018; 67(2):256–64.
37. Capuani B, Pacifici F, Della-Morte D, Lauro D. Glucagon Like Peptide 1 and MicroRNA in Metabolic Diseases: Focusing on GLP1 Action on miRNAs. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Dic. [Consultado en 2019 Feb 11]; 719,1-7. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2018.00719/full>
38. Yao Y, Li Q, Wang W, Zhang J, Gao P, Xu Y. Glucagon-Like Peptide-1 Modulates Cholesterol Homeostasis by Suppressing the miR-19b-Induced Downregulation of ABCA1. *Cell Physiol Biochem.* 2018;50(2):694–705.
39. Paternoster S, Falasca M. Dissecting the Physiology and Pathophysiology of Glucagon-Like Peptide-1. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Oct 11. [Consultado en 2019 Ene 30]; 9:584. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2018.00584/full>
40. Barnett A. DPP-4 inhibitors and their potential role in the management of type 2 diabetes. *Int J Clin Pract.* 2006 Oct 11. [Consultado en 2019 Ene 30]; 60(11):1454–70. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1742-1241.2006.01178.x>
41. Lambeir A-M, Durinx C, Scharpé S, De Meester I. Dipeptidyl-Peptidase IV from Bench to Bedside: An Update on Structural Properties, Functions, and Clinical Aspects of the Enzyme DPP IV. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2003 Ene 29. [Consultado en 2019 Ene 30]; 40(3):209–94. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/713609354>
42. Hansen L, Deacon CF, Ørskov C, Holst JJ. Glucagon-Like Peptide-1-(7–36)Amide Is Transformed to Glucagon-Like Peptide-1-(9–36) Amide by Dipeptidyl Peptidase IV in the Capillaries Supplying the L Cells of the Porcine Intestine. *Endocrinology.* 1999 Nov [Consultado en 2019 Ene 30]; 140(11):5356–63. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10537167>
43. Plamboeck A, Holst JJ, Carr RD, Deacon CF. Neutral endopeptidase 24.11 and dipeptidyl peptidase IV are both mediators of the degradation of glucagon-like peptide 1 in the anaesthetised pig. *Diabetologia.* 2005 Sep 16. [Consultado en 2019 Ene 30]; 48(9):1882–90. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-005-1847-7>
44. Habener JF, Stanojevic V. Pancreas and Not Gut Mediates the GLP-1-Induced Glucoincretin Effect. *Cell Metab.* 2017 Apr 4. [Consultado en 2019 Ene 30]; 25(4):757–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28380367>
45. Patricia L. Brubaker PL. Regulation of Intestinal Proglucagon- Derived Peptide Secretion by Intestinal Regulatory Peptides. *Endocrinology.* 1991 Jun 1 [Consultado en 2019 Ene 30]; 128(6):3175–82. Disponible en: <https://academic.oup.com/endo/article-lookup/doi/10.1210/endo-128-6-3175>
46. Abello J, Ye F, Bosshard A, Bernard C, Cuber JC, Chayvialle JA. Stimulation of glucagon-like peptide-1 secretion by muscarinic agonist in a murine intestinal endocrine cell line. *Endocrinology.* 1994 May 1



- [Consultado en 2019 Ene 30]; 134(5):2011-17. Disponible en: <https://academic.oup.com/endo/article-lookup/doi/10.1210/endo.134.5.8156901>
47. Balks HJ, Holst JJ, von zur Mühlen A, Brabant G. Rapid Oscillations in Plasma Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) in Humans: Cholinergic Control of GLP-1 Secretion via Muscarinic Receptors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Mar 1. [Consultado en 2019 Ene 30]; 82(3):786-90. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.82.3.3816>
48. Thorens B, Porret A, Bühler L, Deng SP, Morel P, Widmann C. Cloning and functional expression of the human islet GLP-1 receptor. Demonstration that exendin-4 is an agonist and exendin-(9-39) an antagonist of the receptor. *Diabetes.* 1993 Nov [Consultado en 2019 Ene 30]; 42(11):1678-82. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8405712>
49. Brubaker PL, Drucker DJ. Structure-function of the glucagon receptor family of G protein-coupled receptors: the glucagon, GIP, GLP-1, and GLP-2 receptors. *Receptors Channels.* 2002 [Consultado en 2019 Ene 30]; 8(3-4):179-88. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12529935>
50. Pyke C, Knudsen LB. The Glucagon-Like Peptide-1 Receptor—or Not? *Endocrinology.* 2013 Ene 1 [Consultado en 2019 Ene 30]; 154(1):4-8. Disponible en: <https://academic.oup.com/endo/article-lookup/doi/10.1210/en.2012-2124>
51. Donnelly D. The structure and function of the glucagon-like peptide-1 receptor and its ligands. *Br J Pharmacol.* 2012 May 1. [Consultado en 2019 Ene 30]; 166(1):27-41. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1476-5381.2011.01687.x>
52. Hällbrink M, Holmqvist T, Olsson M, Ostenson CG, Efendic S, Langel U. Different domains in the third intracellular loop of the GLP-1 receptor are responsible for Galpha(s) and Galpha(i)/Galpha(o) activation. *Biochim Biophys Acta.* 2001 Mar 9. [Consultado en 2019 Ene 30]; 1546(1):79-86. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11257510>
53. Bavec A, Hällbrink M, Langel U, Zorko M. Different role of intracellular loops of glucagon-like peptide-1 receptor in G-protein coupling. *Regul Pept.* 2003 Mar 28. [Consultado en 2019 Ene 30]; 111(1-3):137-44. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12609761>
54. Montrose-Rafizadeh C, Avdonin P, Garant MJ, Rodgers BD, Kole S, Yang H, et al. Pancreatic Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Couples to Multiple G Proteins and Activates Mitogen-Activated Protein Kinase Pathways in Chinese Hamster Ovary Cells <sup>1</sup>. *Endocrinology.* 1999 Mar [Consultado en 2019 Ene 30]; 140 (3): 1132-40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10067836>
55. Creutzfeldt W. The [pre-] history of the incretin concept. *Regul Pept.* 2005 Jun 15 [Consultado en 2019 Ene 30];128(2):87-91. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0167011504002903?via%3Dihub>
56. Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Jun [Consultado en 2019 Ene 30];4(6):525-36. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26876794>
57. Donath MY, Burcelin R. GLP-1 effects on islets: hormonal, neuronal, or paracrine? *Diabetes Care.* 2013 Ago 1 [Consultado en 2019 Ene 30];36 Suppl 2(Supplement 2): S145-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23882039>
58. Stanojevic V, Habener JF. Evolving function and potential of pancreatic alpha cells. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015 Dic [Consultado en 2019 Ene 30];29(6):859-71. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26696515>
59. Chambers AP, Sorrell JE, Haller A, Roelofs K, Hutch CR, Kim K-S, et al. The Role of Pancreatic Preproglucagon in Glucose Homeostasis in Mice. *Cell Metab.* 2017 Abr 4 [Consultado en 2019 Ene 30]; 25(4): 927-934.e3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28325479>
60. MacDonald PE, El-Kholy W, Riedel MJ, Salapatek AMF, Light PE, Wheeler MB. The multiple actions of GLP-1 on the process of glucose-stimulated insulin secretion. *Diabetes.* 2002 Dic [Consultado en 2019 Ene 30]; 51 Supl 3:S434-42. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12475787>
61. Doyle ME, Egan JM. Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas. *Pharmacol Ther.* 2007 Mar [Consultado en 2019 Ene 30]; 113(3): 546-93. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17306374>





62. Gromada J, Brock B, Schmitz O, Rorsman P. Glucagon-like peptide-1: regulation of insulin secretion and therapeutic potential. 2004 Dic. [Consultado en 2019 Ene 30]; 95(6):252-62. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15569269>
63. Shigeto M, Ramracheya R, Tarasov AI, Cha CY, Chibalina M V., Hastoy B, et al. GLP-1 stimulates insulin secretion by PKC-dependent TRPM4 and TRPM5 activation. *J Clin Invest.* 2015 Nov 16 [Consultado en 2019 Ene 30]; 125(12):4714-28. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26571400>
64. Shigeto M, Cha CY, Rorsman P, Kaku K. A role of PLC/PKC-dependent pathway in GLP-1-stimulated insulin secretion. *J Mol Med.* 2017 Abr 17. [Consultado en 2019 Ene 30]; 95(4):361-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28097390>
65. Lee Y-S, Jun H-S. Anti-diabetic actions of glucagon-like peptide-1 on pancreatic beta-cells. *Metabolism.* 2014 Ene 1. [Consultado en 2019 Ene 30]; 63(1):9-19. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24140094>
66. Seufert J, Gallwitz B. The extra-pancreatic effects of GLP-1 receptor agonists: a focus on the cardiovascular, gastrointestinal and central nervous systems. *Diabetes, Obes Metab.* 2014 Ago. [Consultado en 2019 Ene 30]; 16(8):673-88. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24373150>
67. Hölscher C, Li L. New roles for insulin-like hormones in neuronal signalling and protection: New hopes for novel treatments of Alzheimer's disease? *Neurobiol Aging.* 2010 Sep. [Consultado en 2019 Ene 30]; 31(9):1495-502. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930564>
68. Muscogiuri G, Cignarelli A, Giorgino F, Prodrum F, Santi D, Tirabassi G, et al. GLP-1: benefits beyond pancreas. *J Endocrinol Invest.* 2014 Dic 9. [Consultado en 2019 Ene 30]; 37(12):1143-53. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25107343>
69. Athauda D, Foltynie T. The glucagon-like peptide 1 (GLP) receptor as a therapeutic target in Parkinson's disease: mechanisms of action. *Drug Discov Today.* 2016 May 1. [Consultado en 2019 Ene 30]; 21(5):802-18. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644616300010?via%3Dihub>
70. Yildirim Simsir I, Soyaltin UE, Cetinkalp S. Glucagon like peptide-1 (GLP-1) likes Alzheimer's disease. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2018 May 1 [Consultado en 2019 Ene 30]; 12(3):469-75. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871402117304782?via%3Dihub>
71. Hernández C, Bogdanov P, Corraliza L, García-Ramírez M, Solà-Adell C, Arranz JA, et al. Topical Administration of GLP-1 Receptor Agonists Prevents Retinal Neurodegeneration in Experimental Diabetes. *Diabetes.* 2016 Ene 1. [Consultado en 2019 Ene 30]; 65(1):172-87. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26384381>
72. Pang B, Zhou H, Kuang H. The potential benefits of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for diabetic retinopathy. *Peptides.* 2018 Feb 1. [Consultado en 2019 Ene 31]; 100:123-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S019697811730253X?via%3Dihub>
73. Cai X, Li J, Wang M, She M, Tang Y, Li J, et al. GLP-1 Treatment Improves Diabetic Retinopathy by Alleviating Autophagy through GLP-1R-ERK1/2-HDAC6 Signaling Pathway. *Int J Med Sci.* 2017. [Consultado en 2019 Ene 30]; 14 (12):1203-12. Disponible en: <http://www.medsci.org/v14p1203.htm>
74. van Bloemendaal L, ten Kulve JS, la Fleur SE, Ijzerman RG, Diamant M. Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: focus on the CNS. *J Endocrinol.* 2014 Apr [Consultado en 2019 Ene 30]; 221(1):T1-16. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24323912>
75. Shah M, Vella A. Effects of GLP-1 on appetite and weight. *Rev Endocr Metab Disord.* 2014 Sep 9 [Consultado en 2019 Ene 30]; 15(3):181-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24811133>
76. Steinert RE, Beglinger C, Langhans W. Intestinal GLP-1 and satiation: from man to rodents and back. *Int J Obes.* 2016 Feb 28. [Consultado en 2019 Ene 30]; 40(2):198-205. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26315842>
77. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, El Aziz MA, Drucker DJ. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation.* 2017 Ago 29. [Consultado en 2019 Feb 5];



- 136(9):849-70. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028136>
78. Pyke C, Heller RS, Kirk RK, Ørskov C, Reedtz-Runge S, Kastrup P, et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. *Endocrinology*. 2014 Abr. [Consultado en 2019 Ene 29]; 155(4):1280-90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24467746>
79. Bolz S-S, Ban K, Husain M, Noyan-Ashraf MH, Hoefler J, Drucker DJ. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *circulation*. 2008 [Consultado en 2019 Feb 13]; 117(18):2340-50. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org>
80. Bethel MA, Patel RA, Merrill P, Lokhnygina Y, Buse JB, Mentz RJ, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Feb. [Consultado en 2019 Feb 12]; 6(2):105-13. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858717304126>
81. Hussein H, Zaccardi F, Khunti K, Seidu S, Davies MJ, Gray LJ. Cardiovascular efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review and network meta-analysis. *Diabet Med*. 2019 Ene 30 [Consultado en 2019 Feb 12]; 36(4):444-52. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/dme>
82. Drucker DJ. The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab*. 2016 Jul. [Consultado en 2019 Feb 10]; 24(1):15-30. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1550413116302959>
83. Dey AK, Groenendyk J, Mehta NN, Gourgari E. The effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and glucagon-like peptide 1 agonists on cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *Clin Cardiol*. 2019. [Consultado en 2019 Feb 10]; 42(3):406-12. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/clc.23152>
84. Tsoi M-F, Kumana CR, Cheung BMY, Fei Y, Cheung TT. Network meta-analysis of cardiovascular outcomes in randomized controlled trials of new antidiabetic drugs. *Int J Cardiol*. 2017 Mar 1. [Consultado en 2019 Ene 16]; 254:291-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527317311427?via%3Dihub#>
85. Roddick AJ, Zheng SL, Oliver N, Aghar-Jaffar R, Francis D, Meeran K, et al. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *Jama*. 2018 Abr 17. [Consultado en 2019 Ene 16]; 319(15):1580-91. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29677303>
86. Pujadas G, Drucker DJ. Vascular biology of glucagon receptor superfamily peptides: Mechanistic and clinical relevance. *Endocr Rev*. 2016; 37(6):554-83.
87. Wang Y, Zhang L, Zhao TC, Du J, Qin G, DeNicola M, et al. Stimulation of glucagon-like peptide-1 receptor through exendin-4 preserves myocardial performance and prevents cardiac remodeling in infarcted myocardium. *Am J Physiol Metab*. 2014 Oct 15. [Consultado en 2019 Feb 10]; 307(8):E630-43. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25117407>
88. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2006 Dic 1. [Consultado en 2019 Feb 11]; 12(9):694-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1071916406011092?via%3Dihub>
89. Baggio LL, Ussher JR, McLean BA, Cao X, Kabir MG, Mulvihill EE, et al. The autonomic nervous system and cardiac GLP-1 receptors control heart rate in mice. *Mol Metab*. 2017. [Consultado en 2019 Feb 10]; 6(11):1339-49. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29107282>
90. Yang Z, Zhan S, Li L, Quan X, Sun F, Guo S, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 Oct 1. [Consultado en 2019 Feb 11]; 110(1):26-37. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822715003411?via%3Dihub>
91. Yan L, Garside DB, Carnethon MR, Dyer AR, Greenland P, Daviglius ML, et al. Resting heart rate in middle age and diabetes development in older age. *Diabetes Care*. 2008 Feb 1. [Consultado en 2019 Feb 11]; 31(2):335-9. Disponible en:



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14578236>

92. White PA, O'Sullivan M, Hoole SP, Dutka DP, Read PA, McCormick LM, et al. Pre-treatment with glucagon-like peptide-1 protects against ischemic left ventricular dysfunction and stunning without a detected difference in myocardial substrate utilization. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015 Feb. [Consultado en 2019 Feb 11]; 8(2):292-301. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936879814016549>
93. Zhao X, Huang K, Zheng M, Duan J. Effect of liraglutide on blood pressure: A meta-analysis of liraglutide randomized controlled trials. *BMC Endocr Disord.* 2019 Ene 7. [Consultado en 2019 Feb 11]; 19(1):4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30616638>
94. Zhu Z, Zhong J, Zhao Z, Wang B, He H, Ni Y, et al. Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials. *Diabetes, Obes Metab.* 2013 Ago. [Consultado en 2019 Feb 11]; 15(8):737-49. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23433305>
95. Ding L, Zhang J. Glucagon-like peptide-1 activates endothelial nitric oxide synthase in human umbilical vein endothelial cells. *Acta Pharmacol Sin.* 2012 Ene. [Consultado en 2019 Feb 10]; 33(1):75-81. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22120969>
96. Huang; LLL, Liu J, Huang Y. Protective Effects of Glucagon-like Peptide 1 on Endothelial Function in Hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2015 May 1. [Consultado en 2019 Feb 27]; 65(5):399-405. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25384196>
97. Aronis KN, Chamberland JP, Mantzoros CS. GLP-1 promotes angiogenesis in human endothelial cells in a dose-dependent manner, through the Akt, Src and PKC pathways. *Metabolism.* 2013 Sep. [Consultado en 2019 Feb 10]; 62(9):1279-86. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026049513001170>
98. Gutzwiller J-P, Tschopp S, Bock A, Zehnder CE, Huber AR, Kreyenbuehl M, et al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun. [Consultado en 2019 Ene 29]; 89(6):3055-61. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15181098>
99. Baretic M, Kušec V, Pavlic-Renar I. Glucagon-like peptide-1 infusion suppresses aldosterone levels in healthy normal-weight individuals: double-blind, placebo-controlled crossover study. *Diabetes Ther.* 2018 Dec. [Consultado en 2019 Feb 11]; 9(6):2315-24. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30298444>
100. Skov J, Pedersen M, Holst JJ, Madsen B, Goetze JP, Rittig S, et al. Short-term effects of liraglutide on kidney function and vasoactive hormones in type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes, Obes Metab.* 2016 Jun. [Consultado en 2019 Ene 29]; 18(6):581-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26910107>
101. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial on behalf of the Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. 2009 Oct. [Consultado en 2019 Feb 27]; 52(10):2046-55. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2744824/pdf/125\\_2009\\_Article\\_1472.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2744824/pdf/125_2009_Article_1472.pdf)
102. Erdogdu Ö, Nathanson D, Sjöholm Å, Nyström T, Zhang Q. Exendin-4 stimulates proliferation of human coronary artery endothelial cells through eNOS-, PKA- and PI3K/Akt-dependent pathways and requires GLP-1 receptor. *Mol Cell Endocrinol.* 2010 Ago 30. [Consultado en 2019 Feb 10]; 325(1-2):26-35. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030372071000239X?via%3Dihub>
103. Bancroft TA, Kyriakides TR, Simons M, Luciano AK, Eichmann A, Sessa WC, et al. Endothelial Akt1 mediates angiogenesis by phosphorylating multiple angiogenic substrates. *Proc Natl Acad Sci.* 2014 Sep 2. [Consultado en 2019 Feb 11]; 111(35):12865-70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25136137>
104. Salheen SM, Panchapakesan U, Pollock CA, Woodman OL. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin preserves endothelial function in mesenteric arteries from type 1 diabetic rats without decreasing plasma glucose. *Durante W, editor. PLoS One.* 2015 Nov 30. [Consultado en 2019 Feb 27]; 10(11):e0143941. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0143941>



105. Bangshaab M, Gutierrez A, Huynh KD, Knudsen JS, Arcanjo DDR, Petersen AG, et al. Different mechanisms involved in liraglutide and glucagon-like peptide-1 vasodilatation in rat mesenteric small arteries. *Br J Pharmacol*. 2018 Dec 9. [Consultado en 2019 Feb 27]; 176(3):386-399. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bph.14534>
106. Tan AWK, Subaran SC, Sauder MA, Chai W, Jahn LA, Fowler DE, et al. GLP-1 and insulin recruit muscle microvasculature and dilate conduit artery individually but not additively in healthy humans. *J Endocr Soc*. 2018 Feb 1. [Consultado en 2019 Feb 21]; 2(2):190-206. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29568814>
107. Yang G, Lei Y, Inoue A, Piao L, Hu L, Jiang H, et al. Exenatide mitigated diet-induced vascular aging and atherosclerotic plaque growth in ApoE-deficient mice under chronic stress. *Atherosclerosis*. 2017 Sep 1. [Consultado en 2019 Ene 15]; 264:1-10. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021915017311899?via%3Dihub#bib13>
108. Liu Z, Zhang M, Zhou T, Shen Q, Qin X. Exendin-4 promotes the vascular smooth muscle cell re-differentiation through AMPK/SIRT1/FOXO3a signaling pathways. *Atherosclerosis*. 2018 Sep 1. [Consultado en 2019 Feb 22]; 276:58-66. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021915018312127?via%3Dihub#bib10>
109. Jojima T, Uchida K, Akimoto K, Tomotsune T, Yanagi K, Iijima T, et al. Liraglutide, a GLP-1 receptor agonist, inhibits vascular smooth muscle cell proliferation by enhancing AMP-activated protein kinase and cell cycle regulation, and delays atherosclerosis in ApoE deficient mice. *Atherosclerosis*. 2017 Jun 1. [Consultado en 2019 Feb 22]; 261: 44-51. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002191501730148X>
110. Basalay M V., Mastitskaya S, Mrochek A, Ackland GL, Del Arroyo AG, Sanchez J, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) mediates cardioprotection by remote ischaemic conditioning. *Cardiovasc Res*. 2016. [Consultado en 2019 Feb 10]; 112(3):669-76. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5157137/pdf/cvw216.pdf>
111. Bork NI, Nikolaev VO. cGMP signaling in the cardiovascular system-the role of compartmentation and its live cell imaging. *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 10. [Consultado en 2019 Feb 25]; 19(3). pii: E801. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29534460>
112. Tsai EJ, Kass DA. Cyclic GMP signaling in cardiovascular pathophysiology and therapeutics. *Pharmacol Ther*. 2009 Jun. [Consultado en 2019 Feb 25]; 122(3):216-38. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19306895>
113. Hausenloy DJ, Tsang A, Yellon DM. The reperfusion injury salvage kinase pathway: a common target for both ischemic preconditioning and postconditioning. *Trends Cardiovasc Med*. 2005 Feb 1. [Consultado en 2019 Feb 25]; 15(2):69-75. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1050173805000253?via%3Dihub>
114. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular actions of incretin-based therapies. *Circ Res*. 2014 May 23. [Consultado en 2019 Feb 10]; 114(11):1788-803. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.114.301958>
115. Khachigian LM, Billah M, Dona A, Mudaliar H, Ridiandries A, Bhindi R, et al. Circulating mediators of remote ischemic preconditioning: search for the missing link between non-lethal ischemia and cardioprotection. *Oncotarget*. 2019 Ene 4. [Consultado en 2019 Feb 10]; 10(2):216-44. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30719216>
116. Redondo A, Trigo MV, Acitores A, Valverde I, Villanueva-Peñacarrillo ML. Cell signalling of the GLP-1 action in rat liver. *Mol Cell Endocrinol*. 2003 Jun 30. [Consultado en 2019 Feb 25]; 204(1-2):43-50. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303720703001461?via%3Dihub>
117. Rowlands J, Heng J, Newsholme P, Carlessi R. Pleiotropic effects of GLP-1 and analogs on cell signaling, metabolism, and function. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Nov 23. [Consultado en 2019 Feb 21]; 9:672. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2018.00672/full>
118. Lee J, Hong SW, Rhee EJ, Lee WY. GLP-1 receptor agonist and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Metab J*. 2012. [Consultado en 2019 Feb 21]; 36(4):262-7. Disponible en: <https://e->





dmj.org/DOIx.php?id=10.4093/dmj.2012.36.4.262

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22357961>

119. Wang XC, Gusdon AM, Liu H, Qu S. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on non-alcoholic fatty liver disease and inflammation. *World J Gastroenterol*. 2014. [Consultado en 2019 Feb 22]; 20(40): 14821–30. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i40/14821.htm>
120. Gastaldelli A, Astiarraga BD, Seghieri M, Nauck M, Muscelli E, Casolaro A, et al. Direct effect of GLP-1 infusion on endogenous glucose production in humans. *Diabetologia*. 2012. [Consultado en 2019 Feb 22]; 56(1):156–61. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00125-012-2738-3>
121. Tomas E, Stanojevic V, Habener J.F. GLP-1 (9-36) amide metabolite suppression of glucose production in isolated mouse hepatocytes. *Horm Metab Res*. 2010. [Consultado en 2019 Feb 22]; 42(9):657–62. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0030-1253421>
122. Smits MM, Cahen DL, Muskiet MHA, Kramer MHH, van Raalte DH, Tonneijck L. GLP-1 based therapies: clinical implications for gastroenterologists. *Gut*. 2016. [Consultado en 2019 Feb 22]; 65 (4): 702–11. Disponible en: <https://gut.bmj.com/content/65/4/702.long>
123. González N, Acitores A, Sancho V, Valverde I, Villanueva-Peñacarrillo ML. Effect of GLP-1 on glucose transport and its cell signalling in human myocytes. *Regul Pept*. 2005 Mar 30. [Consultado en 2019 Feb 22]; 126(3):203–11. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167011504003696?via%3Dihub>
124. Wang C, Li Q, Wang W, Guo L, Guo C, Sun Y, et al. GLP-1 contributes to increases in PGC-1 $\alpha$  expression by downregulating miR-23a to reduce apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015 Oct 9 [Consultado en 2019 Feb 25];466(1):33–9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X15304824?via%3Dihub>
125. Chai W, Dong Z, Wang N, Wang W, Tao L, Cao W, et al. Glucagon-like peptide 1 recruits microvasculature and increases glucose use in muscle via a nitric oxide-dependent mechanism. *Diabetes*. 2012 Abr. [Consultado en 2019 Feb 27]; 61(4):888–96. Disponible en:
126. Alcántara AI, Morales M, Delgado E, López-Delgado MI, Clemente F, Luque MA, et al. Exendin-4 agonist and exendin(9-39)amide antagonist of the GLP-1(7-36)amide effects in liver and muscle. *Arch Biochem Biophys*. 1997 May 1. [Consultado en 2019 Feb 22]; 341(1):1–7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003986197999513?via%3Dihub>
127. Luque MA, González N, Márquez L, Acitores A, Redondo A, Morales M, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose metabolism in human myocytes. *Journal of Endocrinology*. 2002 Jun. [Consultado en 2019 Ene 16]; 173(3):465-73. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12065236>
128. Green CJ, Henriksen TI, Pedersen BK, Solomon TPJ. Glucagon like peptide-1-induced glucose metabolism in differentiated human muscle satellite cells is attenuated by hyperglycemia. *PLoS One*. 2012. [Consultado en 2019 Feb 21]; 7(8):e44284. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22937169>
129. Andreozzi F, Raciti GA, Nigro C, Mannino GC, Procopio T, Davalli AM, et al. The GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide activate Glucose transport by an AMPK-dependent mechanism. *J Transl Med*. 2016 Dec 30. [Consultado en 2019 Feb 22]; 14(1):229. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27473212>
130. Sjøberg KA, Rattigan S, Jeppesen JF, Lundsgaard A-M, Holst JJ, Kiens B. Differential effects of glucagon-like peptide-1 on microvascular recruitment and glucose metabolism in short- and long-term insulin resistance. *J Physiol*. 2015 May 1 [Consultado en 2019 Feb 21];593(9):2185–98. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1113/JP270129>
131. Bhashyam S, Fields A V, Patterson B, Testani JM, Chen L, Shen Y-T, et al. Glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake via p38 $\alpha$  MAP kinase-mediated, nitric oxide-dependent mechanisms in conscious dogs with dilated cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2010 Jul. [Consultado en 2019 Feb 25]; 3(4):512–21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20466848>
132. Aylor KW, Liu Z, Barrett EJ, Chai W, Fu Z. Liraglutide prevents microvascular insulin resistance and preserves muscle capillary density in high-fat diet-fed rats. *Am J Physiol Metab*. 2016. [Consultado en 2019 Feb 21]; 311(3):E640–8. Disponible en:



- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27436611>
133. Choung J-S, Lee Y-S, Jun H-S. Exendin-4 increases oxygen consumption and thermogenic gene expression in muscle cells. *J Mol Endocrinol*. 2017 Feb. [Consultado en 2019 Feb 22]; 58(2):79-90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27872157>
134. Decara J, Rivera P, Arrabal S, Vargas A, Serrano A, Pavón FJ, et al. Cooperative role of the glucagon-like peptide-1 receptor and  $\beta$ 3-adrenergic-mediated signalling on fat mass reduction through the downregulation of PKA/AKT/AMPK signalling in the adipose tissue and muscle of rats. *Acta Physiol*. 2018 Apr 1. [Consultado en 2019 Feb 25]; 222(4):e13008. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/apha.13008>
135. Li Y, Du J, Zhu E, Zhang J, Han J, Zhao W, et al. Liraglutide suppresses proliferation and induces adipogenic differentiation of 3T3-L1 cells via the Hippo-YAP signaling pathway. *Mol Med Rep*. 2018 Mar. [Consultado en 2019 Feb 22]; 17(3):4499-507. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29344656>
136. Challa TD, Beaton N, Arnold M, Rudofsky G, Langhans W, Wolfrum C. Regulation of adipocyte formation by GLP-1/GLP-1R signaling. *J Biol Chem*. 2012 Feb 24 [Consultado en 2019 Feb 22]; 287(9): 6421-30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22207759>
137. LaMarche NM, Kohlgruber AC, Brenner MB. Innate T Cells Govern Adipose Tissue Biology. *J Immunol*. 2018. [Consultado en 2019 Feb 22]; 201(7):1827-34. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30224362> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6201318>
138. Lynch L, Hogan AE, Duquette D, Lester C, Banks A, LeClair K, et al. iNKT cells induce FGF21 for thermogenesis and are required for maximal weight loss in GLP1 therapy. *Cell Metab*. 2016. [Consultado en 2019 Feb 25]; 24(3):510. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5061124/>
139. Schirra J, Nicolaus M, Woerle HJ, Struckmeier C, Katschinski M, Göke B. GLP-1 regulates gastroduodenal motility involving cholinergic pathways. *Neurogastroenterol Motil*. 2009. [Consultado en 2019 Feb 25]; 21(6):609-18. Disponible en:
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19220754>
140. Horowitz M, Edelbroek MAL, Wishart JM, Straathof JW. Relationship between oral glucose tolerance and gastric emptying in normal healthy subjects. *Diabetologia*. 1993 Sep. [Consultado en 2019 Feb 22]; 36(9):857-62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8405758>
141. Kanoski SE, Hayes MR, Skibicka KP. GLP-1 and weight loss: unraveling the diverse neural circuitry. *Am J Physiol Integr Comp Physiol*. 2016. [Consultado en 2019 Feb 22]; 310(10):885-95. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27030669>
142. Consoli A, Formoso G. Potential side effects to GLP-1 agonists: understanding their safety and tolerability. *Expert Opin Drug Saf*. 2015 Feb 12. [Consultado en 2019 Ene 30]; 14(2):207-18. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25496749>
143. Sugita I, Katsuno H, Ueno A, Tachi T, Yoshida A, Esaki H, et al. Signals of gastroesophageal reflux disease caused by incretin-based drugs: a disproportionality analysis using the Japanese adverse drug event report database. *J Pharm Heal Care Sci*. 2018. [Consultado en 2019 Feb 22]; 4(1):1-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29946474>
144. Wettergren A, Wøjdemann M, Meisner S, Stadil F, Holst JJ. The inhibitory effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 7-36 amide on gastric acid secretion in humans depends on an intact vagal innervation. *Gut*. 1997. [Consultado en 2019 Feb 22]; 40(5):597-601. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9203936>
145. Marathe CS, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Effects of GLP-1 and incretin based therapies on gastrointestinal motor function. *Exp Diabetes Res*. 2011. [Consultado en 2019 Feb 22]; 2011:279530. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21747825>
146. Halim MA, Degerblad M, Sundbom M, Karlbom U, Holst JJ, Webb DL, et al. Glucagon-like peptide-1 inhibits prandial gastrointestinal motility through myenteric neuronal mechanisms in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018. [Consultado en 2019 Feb 22]; 103(2):575-85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29177486>
147. Aoyama E, Watari I, Podyma-Inoue Ka, Yanagishita M, Ono T. Expression of glucagon-like peptide-1 receptor and glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor is regulated by the glucose concentration in



- mouse osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Int J Mol Med*. 2014 Ago. [Consultado en 2019 Ene 24]; 34(2):475–82. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24866833>
148. Pereira M, Jeyabalan J, Jørgensen CS, Hopkinson M, Al-Jazzar A, Roux JP, et al. Chronic administration of Glucagon-like peptide-1 receptor agonists improves trabecular bone mass and architecture in ovariectomised mice. *Bone*. 2015 Dic. [Consultado en 2019 Ene 24]; 81:459–67. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26314515>
149. Feng Y, Su L, Zhong X, Guohong W, Xiao H, Li Y, et al. Exendin-4 promotes proliferation and differentiation of MC3T3-E1 osteoblasts by MAPKs activation. *J Mol Endocrinol*. 2016 Abr. [Consultado en 2019 Ene 24]; 56(3):189–99. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26647389>
150. Nuche-Berenguer B, Portal-Núñez S, Moreno P, González N, Acitores A, López-Herradón A, et al. Presence of a functional receptor for GLP-1 in osteoblastic cells, independent of the cAMP-linked GLP-1 receptor. *J Cell Physiol*. 2010 Nov. [Consultado en 2019 Ene 24]; 225(2):585–92. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20506394>
151. Pacheco-Pantoja EL, Ranganath LR, Gallagher JA, Wilson PJ, Fraser WD. Receptors and effects of gut hormones in three osteoblastic cell lines. *BMC Physiol*. 2011 Jul 29. [Consultado en 2019 Ene 24]; 11(1):12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21801348>
152. Yamada C, Yamada Y, Tsukiyama K, Yamada K, Udagawa N, Takahashi N, et al. The murine glucagon-like peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption. *Endocrinology*. 2008 Feb. [Consultado en 2019 Ene 29]; 149(2):574–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18039776>
153. Mabileau G, Mieczkowska A, Irwin N, Flatt PR, Chappard D. Optimal bone mechanical and material properties require a functional glucagon-like peptide-1 receptor. *J Endocrinol*. 2013 Oct. [Consultado en 2019 Ene 29]; 219(1):59–68. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23911987>
154. Bjerre KL, Madsen LW, Andersen S, Almholt K, de Boer AS, Drucker DJ, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid c-cells causing calcitonin release and c-cell proliferation. *Endocrinology*. 2010 Abr. [Consultado en 2019 Ene 29]; 151(4):1473–86. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20203154>
155. Li R, Xu W, Luo S, Xu H, Tong G, Zeng L, et al. Effect of exenatide, insulin and pioglitazone on bone metabolism in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2015 Dic 7. [Consultado en 2019 Ene 29]; 52(6):1083–91. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26249206>
156. Mabileau G, Mieczkowska A, Chappard D. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and bone fractures: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Diabetes*. 2014 May. [Consultado en 2019 Ene 29]; 6(3):260–6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24164867>
157. Iepsen EW, Lundgren JR, Hartmann B, Pedersen O, Hansen T, Jørgensen NR, et al. GLP-1 receptor agonist treatment increases bone formation and prevents bone loss in weight-reduced obese women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Ago. [Consultado en 2019 Ene 29]; 100(8):2909–17. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26043228>
158. Su B, Sheng H, Zhang M, Bu L, Yang P, Li L, et al. Risk of bone fractures associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists' treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine*. 2015 Feb. [Consultado en 2019 Ene 29]; 48(1):107–15. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25074632>
159. Hansen MSS, Tencerova M, Frølich J, Kassem M, Frost M. Effects of gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-1 receptor agonists on bone cell metabolism. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018 Ene. [Consultado en 2019 Ene 22]; 122(1):25–37. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28722834>
160. Gimble JM, Zvonic S, Floyd ZE, Kassem M, Nuttall ME. Playing with bone and fat. *J Cell Biochem*. 2006 May 15. [Consultado en 2019 Ene 29]; 98(2):251–66. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16479589>
161. Nusse R, Varmus H. Three decades of Wnts: a personal perspective on how a scientific field developed. *EMBO J*. 2012 Jun 13. [Consultado en 2019 Feb 22]; 31(12):2670–84. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22617420>
162. Krishnan V, Bryant HU, Macdougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest*. 2006 May 1. [Consultado en 2019 Ene 29]; 116(5):1202–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16670761>



163. Muskiet MHA, Tonneijck L, Smits MM, van Baar MJB, Kramer MHH, Hoorn EJ, et al. GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. *Nat Rev Nephrol*. 2017 Sep 4. [Consultado en 2019 Ene 29]; 13(10):605–28. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28869249>
164. Tang-Christensen M, Larsen PJ, Goke R, Fink-Jensen A, Jessop DS, Moller M, et al. Central administration of GLP-1-(7-36) amide inhibits food and water intake in rats. *Am J Physiol Integr Comp Physiol*. 1996 Oct. [Consultado en 2019 Ene 29]; 271(4):R848–56. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8897973>
165. Farah LXS, Valentini V, Pessoa TD, Malnic G, McDonough AA, Girardi ACC. The physiological role of glucagon-like peptide-1 in the regulation of renal function. *Am J Physiol Physiol*. 2016 Ene 15. [Consultado en 2019 Ene 29]; 310(2):123–127. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26447224>
166. Asmar A, Simonsen L, Asmar M, Madsbad S, Holst JJ, Frandsen E, et al. Renal extraction and acute effects of glucagon-like peptide-1 on central and renal hemodynamics in healthy men. *Am J Physiol Metab*. 2015 Abr 15. [Consultado en 2019 Ene 29]; 308(8):641–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25670826>
167. Skov J, Dejgaard A, Frøkiær J, Holst JJ, Jonassen T, Rittig S, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1): Effect on kidney hemodynamics and renin-angiotensin-aldosterone system in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Abr 1. [Consultado en 2019 Feb 11]; 98(4):664–71. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2012-3855>
168. Jensen EP, Poulsen SS, Kissow H, Holstein-Rathlou N-H, Deacon CF, Jensen BL, et al. Activation of GLP-1 receptors on vascular smooth muscle cells reduces the autoregulatory response in afferent arterioles and increases renal blood flow. *Am J Physiol Physiol*. 2015 Abr 15. [Consultado en 2019 Ene 29]; 308(8):867–77. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25656368>
169. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014 Ago 8. [Consultado en 2019 Ene 29]; (8):CD003641. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25105982>
170. Brinton EA, Litwin SE, Kolotkin RL, Hunt SC, Hopkins PN, Adams TD, et al. Weight and metabolic outcomes 12 years after gastric bypass. *N Engl J Med*. 2017. [Consultado en 2019 Ene 29]; 377(12):1143–55. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1700459>
171. Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2007 Ago 23. [Consultado en 2019 Ene 29]; 357:753–61. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa066603>
172. Ionut V, Burch M, Youdim A, Bergman RN. Gastrointestinal hormones and bariatric surgery-induced weight loss. *Obesity (Silver Spring)*. 2013 Jun. [Consultado en 2019 Ene 29]; 21(6):1093–103. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23512841>
173. Hutch CR, Sandoval D. The role of GLP-1 in the metabolic success of bariatric surgery. *Endocrinology*. 2017 Dic 1. [Consultado en 2019 Ene 29]; 158(12):4139–51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29040429>
174. Park AJ, Meek CL, Reimann F, Lewis HB, Gribble FM. The effect of bariatric surgery on gastrointestinal and pancreatic peptide hormones. *Peptides*. 2015. [Consultado en 2019 Ene 29]; 77:28–37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2015.08.013>
175. Laferrère B, Teixeira J, McGinty J, Tran H, Egger JR, Colarusso A, et al. Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008. [Consultado en 2019 Ene 29]; 93 (7): 2479–85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18430778>
176. Seeley RJ, Chambers AP, Sandoval DA, Arbor A, Nordisk N. The role of gut adaptation in the potent effects of multiple bariatric surgeries on obesity and diabetes. *Cell Metab*. 2015 March 3. [Consultado en 2019 Ene 29]; 21(3): 369–378. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25662404>
177. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2016 Oct 24. [Consultado en 2019 Ene 30]; 12(10):566–92. Disponible en:



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27339889>

178. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: Update to a position statement of the american diabetes association and the european association for the study of diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Ene 23. [Consultado en 2019 Ene 30]; 38(1):140-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25538310>
179. Cai Y, Wei L, Ma L, Huang X, Tao A, Liu Z, et al. Long-acting preparations of exenatide. *Drug Des Devel Ther*. 2013. [Consultado en 2019 Ene 30]; 7:963-70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24039406>
180. Drab SR. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for type 2 diabetes: A clinical update of safety and efficacy. *Curr Diabetes Rev*. 2016. [Consultado en 2019 Ene 30]; 12(4):403-13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26694823>
181. Longuet C, Yusta B, Drucker DJ, Baggio LL, Holland D, Rowland KJ, et al. GLP-1R agonists promote normal and neoplastic intestinal growth through mechanisms requiring FGF7. *Cell Metab*. 2015. [Consultado en 2019 Ene 30]; 21(3):379-91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2015.02.005>

#### **CORRESPONDENCIA**

González Castellón Carolina Abigail  
Correo: [abigonzailezc@gmail.com](mailto:abigonzailezc@gmail.com)

