

Efectos lipídicos del GLP-1 en estados de insulinoresistencia

Dr. Facundo Tornelli,¹ Dr. Juan Patricio Nogueira²

¹ Médico Nutricionista, Diabetólogo, Diplomado Universitario en Lípidos - Médico Internista, Hospital Parmenio T. Piñero, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

² Médico, PhD. Investigador Adjunto del CONICET, Universidad Nacional de Formosa, Formosa, Argentina. Director de la Diplomatura Universitaria de Lipidología Clínica, Fundación Barceló, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Resumen

La hormona incretina, conocida como péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) libera insulina y suprime al glucagón en respuesta a la ingesta de nutrientes, también retrasa el vaciamiento gástrico y aumenta la saciedad. En dosis suprafisiológicas se usa el GLP-1 en la diabetes tipo 2 para normalizar la glucemia. Recientes estudios han mostrado que los análogos de GLP-1 pueden reducir los parámetros lipídicos tanto en ayunas como posprandiales, en sujetos sanos como en individuos con diabetes tipo 2.

Las señales del GLP-1 reducen la producción de quilomicrones, principalmente la Apo B-48 proveniente del intestino. Aparte de estos efectos directos del GLP-1 sobre el metabolismo lipídico, también puede reducir los eventos arteroscleróticos por inhibición de los mediadores inflamatorios. Estos efectos han mostrado reducir los eventos cardiovasculares en los grandes ensayos clínicos.

PALABRAS CLAVE: GLP-1, quilomicrón, inflamación, eventos cardiovasculares

INTRODUCCIÓN

A mediados del siglo XX se descubrieron hormonas intestinales que estimulaban la secreción de insulina en las células beta del páncreas, y se les dio el nombre de incretinas. Dentro de esta familia de hormonas encontramos al péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), que ha mostrado efectos dependientes de la secreción pancreática y efectos extrapancreáticos, como disminución del apetito, pérdida de peso, mejoría en la insulinoresistencia y disminución de los niveles de triglicéridos (TG). El conocimiento, el desarrollo y la terapéutica de los análogos del GLP-1 en la diabetes tipo 2, su participación en estados de insulinoresistencia y su vínculo con el enterocito y el impacto de riesgo a nivel cardiovascular, los han convertido en importantes moléculas de estudio. Esta revisión destaca conceptos establecidos y emergentes, preguntas sin respuesta y desafíos futuros para el desarrollo y la optimización de esta nueva terapia con análogos de GLP-1.

FISIOLOGÍA DEL GLP-1

El GLP-1, al igual que el GLP-2, son productos biológicamente activos que surgen del procesamiento postraduccional del proglucagón, liberados en forma equimolar a partir de las células L enteroendocrinas

Recibido en abril de 2018 – Aceptado en mayo de 2018
Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia

Dr. Facundo Tornelli. E-mail: facunditornelli@gmail.com

del intestino distal, predominantemente en íleon y colon, en respuesta a la ingesta de alimentos (fundamentalmente carbohidratos y grasas); dicha liberación de carácter bifásico tiene lugar en forma primaria mediante una fase temprana (15 a 30 minutos) y una fase tardía (1 a 2 horas), con una vida media de menos de 2 minutos, dada por una rápida degradación debida a la acción de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), enzima ubicada tanto a nivel endotelial en células epiteliales como en el plasma.^{1,2}

Una de las principales funciones del GLP-1 es regular las excursiones glucémicas relacionadas con la ingesta por medio del aumento insulínico y la inhibición de la secreción de glucagón;³ en cambio, la acción de GLP-2 no estaría vinculada al metabolismo glucémico, pero sí tiene un gran compromiso en el trofismo y la motilidad intestinal.⁴ El GLP-1, además, inhibe el vaciamiento gástrico y la ingesta de alimentos, dichas acciones maximizan la absorción de nutrientes al tiempo que limitan el aumento de peso, incrementando la saciedad a nivel central.⁵

El descubrimiento, la caracterización y el desarrollo clínico del GLP-1 abarca más de 30 años; el tamizaje del perfil de riesgo *versus* beneficio de las terapias basadas en GLP-1 para el tratamiento de la diabetes y la obesidad ha estimulado características propias y de desarrollo de agonistas biodisponibles, en su totalidad dirigidos al receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1R) como diana terapéutica, dada su amplia distribución tanto a nivel pancreático como extrapancreático.

Se resaltan las acciones de GLP-1 que controlan la función de los islotes, el apetito, la inflamación y la fisiopatología cardiovascular.⁶

FISIOLOGÍA DEL METABOLISMO DE LIPOPROTEÍNAS RICAS EN TRIGLICÉRIDOS

Debido a que una de las características de los lípidos plasmáticos es su insolubilidad en el agua, estos se transportan en el plasma unidos a proteínas de carácter anfipático, como las apolipoproteínas, creando así la llamada lipoproteína. Se describen cuatro grupos principales:

Los quilomicrones (QM) (100-1200 nm), son partículas sintetizadas a nivel intestinal, ricas en

triglicéridos (más del 90% de su contenido), su principal apolipoproteína es la Apo B48, además de la (Apo A-I, Apo A-II, Apo C-II, Apo E) que transportan lípidos absorbidos (TAG) a los tejidos, preponderantemente musculoesquelético y adiposo.⁷

Las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), en cambio, son producidas a nivel hepático, con un diámetro menor (45-100 nm), pero al igual que los QM, poseen un rico contenido en TG (aproximadamente 90%), además cuentan con Apo B100, apoproteína constitutiva del VLDL, junto con Apo C-I, Apo C-II y Apo C-III.⁷

Las lipoproteínas de baja densidad (LDL), con un diámetro de (20-25 nm) son en cambio ricas en colesterol, y su principal apolipoproteína es la Apo B100, si bien son consideradas de tipo aterogénico en su fracción pequeña y densa.

Las lipoproteínas de alta densidad HDL (25-10 nm) tienen como principal componente los fosfolípidos y su principal apoproteína es la Apo A-1, al igual que Apo A-II, Apo C-I y Apo C-II, Apo C-III y Apo E.

La evidencia indica que la acumulación de las lipoproteínas ricas en triglicéridos antes mencionadas (LRT), QM remanentes y VLDL son aterogénicas, por lo cual se las considera en la actualidad un factor de riesgo cardiovascular independiente.

Existe una relación inversa entre el tamaño de la lipoproteína y su capacidad para atravesar el endotelio a través de la capa íntima. Aunque los QM y las VLDL grandes no tienen la capacidad de atravesar el endotelio, sí lo pueden hacer sus remanentes productores de la placa aterosclerótica. La disfunción del endotelio que permite el paso de estas moléculas, es de origen multifactorial sumado a factores de tipo quimiotáctico así como de adhesión.⁸

Es por ello de vital importancia el control de los niveles lipídicos séricos, ya que podemos inferir la movilización de este tipo de lipoproteínas de accionar aterogénico.

GLP-1 CARDIOVASCULAR

Más allá del conocido efecto glucotóxico a nivel cardiovascular, la amplia distribución del GLP-1R

en los tejidos extrapancreáticos abrió un canal de investigación considerable sobre sus acciones no glucémicas. Tomando al sistema cardiovascular como diana terapéutica, en los últimos años se desarrolló una marcada línea de investigación en cuanto a cardioprotección, ya que los GLP-1R se expresan en gran medida en los cardiomiocitos auriculares (no así en los ventriculares), las arterias coronarias y las células endoteliales vasculares y las plaquetas, con producción de óxido nítrico.⁹ Por otra parte, el GLP-1R se encuentra presente en núcleos del tracto solitario y el área postrema, que son regiones del sistema nervioso central que regulan la función cardiovascular.

Los datos provenientes principalmente de estudios con animales indican que tanto los agonistas del GLP-1 como el GLP-1R tienen efectos cardioprotectores (mediados directamente por GLP-1R e indirectamente por sus metabolitos en el miocardio).

En seres humanos, Nikolaidis y col. fueron pioneros en demostrar los primeros resultados de una mejora de la fracción de eyección (FEY) del ventrículo izquierdo (VI) luego de la infusión de GLP-1; esto se puso de manifiesto en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM).¹⁰

Si bien no es claro el mecanismo por el cual mejoraría el flujo con el posterior beneficio, Subaran y col. lograron resultados similares mediante infusiones de GLP-1 en modelos humanos reclutando microvasculatura del músculo cardíaco, con el consiguiente aumento de flujo sanguíneo.¹¹

El GLP-1 atenuaría así el llamado “atontamiento miocárdico”, actuando favorablemente en el tamaño de la lesión y en la cinesia parietal regional al infarto, por lo que se podría concluir que esta molécula puede ser beneficiosa en estos casos. Además, el GLP-1 mejora tanto la lesión aterosclerótica como la función endotelial a partir de una acumulación monocitaria y de macrófagos en la pared arterial.¹²

Efecto del GLP-1 sobre la presión arterial

Los efectos sobre la presión arterial no son tan claros: algunos estudios no informaron cambios significativos mientras que otros indicaron una

pequeña disminución de los niveles de presión arterial.¹³

En el estudio LEADER, en la rama liraglutide, en la semana 36, los pacientes experimentaron un descenso de 1.2 mm Hg en la presión arterial sistólica, y en la misma semana una merma de 1.6 mm Hg de la presión arterial diastólica.¹³

GLP-1 y riesgo cardiovascular

En los pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2), los análogos de GLP-1 demostraron disminución del criterio de valoración primario (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal [MACE]). En el estudio LEADER (liraglutide *versus* grupo placebo) la reducción de los eventos fue del 13%¹⁴ y en el estudio SUSTAIN-6 (semaglutide *versus* placebo) la reducción de riesgo cardiovascular fue de 26%, con gran significación estadística¹⁵

En un análisis posterior del estudio LEADER (subtipos IAM) publicado recientemente se mostró que liraglutide también redujo el riesgo de primer IAM (292 eventos con liraglutide frente a 339 con placebo).

En el grupo liraglutide se obtuvo mayor beneficio en los pacientes mayores de 50 años y con una tasa de filtrado glomerular (TFG) menor de 60 ml.

Con respecto a MACE expandido (insuficiencia cardíaca [IC], hospitalización por angina inestable), el liraglutide lo redujo 22% en comparación con placebo y la hospitalización por angina inestable fue 13% menos frecuente (no fue significativo *versus* placebo).

En el SUSTAIN-6, la disminución del riesgo de ACV no fatal con semaglutide fue significativo (39%), a diferencia de los resultados con liraglutide, que logró un descenso del 14% (no significativo).

Actualmente se encuentran en investigación los mecanismos que proporcionan beneficio en la ECV, haciendo mayor hincapié en el potencial efecto antiapoptótico del GLP-1 en los cardiomiocitos, mediante la activación de genes cardioprotectores, los factores endoteliales implicados en la prevención de la fragmentación mitocondrial, la depresión

Tabla 1. Grandes ensayos clínicos con análogos de GLP-1.

Autor	Población	Nombre y tipo de estudio, seguimiento	Intervención y comparación	Criterios de valoración	Resultados principales
Marso S ¹⁴	N = 9340 con DBT2	LEADER (a adoble ciego vs. placebo a 56 semanas)	Liraglutide	MACE (IAM no fatal y ACV no fatal, hospitalización por insuficiencia cardíaca)	No inferioridad vs. placebo. Superioridad frente a placebo. Reducción 13% riesgo ECV
Marso S ¹⁵	N = 3297 con DBT2	SUSTAIN-6 (estudio aleatorizado, a doble ciego, seguimiento)	Semaglutide	MACE	Reducción significativa del 26% en el riesgo de la variable compuesta primaria
Holman R ¹⁶	N = 14752	EXSCEL (estudio pragmático aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo)	Exenatide QW	MACE	Exenatide fue no inferior a placebo. No significativo
Pfeffer M ¹⁷	N = 6068 (evento CV previo)	ELIXA (aleatorizado, a doble ciego)	Lixisenatide	MACE	No inferioridad-sin diferencia en ICC
Kapitza C ¹⁸	N = 75 con DBT2	A doble ciego vs. placebo a 12 semanas	Semaglutide	Función celular β	Mejora significativa función celular β y control glucémico
Chen W ¹⁹	N = 26 con DBT2 y disfunción VI	Estudio aleatorizado con caso control	Exenatide	Perfusión miocárdica	Sin efecto sobre la funcionalidad cardíaca
Ahrén B ²⁰	N = 1231 con DBT2	SUSTAIN-2 (aleatorizado, a doble ciego, seguimiento)	Semaglutide	Cambio en HbA _{1c}	Superioridad frente a sitagliptina
Pozzilli P ²¹	N = 300 con DBT2	AWARD-9 (aleatorizado, a doble ciego, seguimiento)	Dulaglutide + glargina	Cambio en HbA _{1c}	Superioridad frente a placebo
Smits M ²²	N = 55 con DBT2	(aleatorizado, a doble ciego vs. placebo)	Liraglutide	Cambio en la función exocrina pancreática	Sin significación estadística
Preiss D ²³	N = 173 sin DBT2	CAMERA (aleatorizado, a doble ciego, seguimiento).	Metformina	Influencia de metformina en secreción insulínica	Metformina aumenta el GLP-1 circulante independientemente de modificación del peso corporal
Nauck M ²⁴	N = 16 con DBT2	Ensayo aleatorizado controlado a 12 semanas.	Liraglutide	Excursión glucémica –medición incretínica y reserva	Sitagliptina, en pacientes que ya habían sido tratados con un agonista del receptor de GLP-1 (liraglutide), aumentó las concentraciones intactas de GLP-1 y GIP, pero no significativos sobre glucemia
Frías JP ²⁵	N = 695 con DBT2	DURATION-8 (estudio aleatorizado a 28 semanas, multicéntrico, a doble ciego)	Exenatide	Eficacia y seguridad aGLP-1/iSGLT2 en DBT2	La adición de iSGLT-2 de exenatide y dapagliflozina mejoró variables glucémicas y factores de riesgo CV
Kumarathurai P ²⁶	N = 41 con DBT2 y enfermedad coronaria estable	Estudio cruzado, controlado con placebo	Liraglutide	Cambios en la fracción de eyección en VI	Liraglutide no mejoró función sistólica del VI

Continúa en página 25

Autor	Población	Nombre y tipo de estudio, seguimiento	Intervención y comparación	Criterios de valoración	Resultados principales
Smits M ²⁷	N = 57 con DBT2	Aleatorizado a 12 semanas, controlado con placebo, ensayo a doble ciego	Liraglutide	Evaluar los efectos de aGLP-1 en la función microvascular de DBT2	GLP-1 no tuvo efecto sobre perfusión capilar
Van Raalte D ²⁸	N = 69 con DBT2	Estudio comparativo aGLP-1 vs. glargina a 3 años	Exenatide	Evaluar tratamiento con aGLP-1 mejora la función de las células β, y su mantenimiento a 3 años	Exenatide mejoró secreción insulínica y sensibilidad glucémica en células β vs. glargina, manteniéndose por 3 años
Savidou S ²⁹	N = 49 con NAFLD	Estudio aleatorizado a doble ciego, de 24 semanas de seguimiento	Exenatide	Eficacia de aGLP-1 en NAFLD	El aporte /glargina vs. glargina fue eficaz para pérdida de peso, no inferior en reducción de HbA _{1c} y en aumento de la adiponectina circulante
Odawara M ³⁰	N = 492 de etnia asiática y con DBT2	Estudio aleatorizado de fase III, de 52 semanas (criterio de valoración primario a 26 semanas)	Dulaglutide - Liraglutide	Examinar eficacia y seguridad de aGLP-1 semanal vs. aGLP-1 diario	Dulaglutide semanal fue más efectivo y seguro vs. liraglutide diario
Tanaka K ³¹	N = 20 de etnia asiática y con DBT2	Estudio aleatorizado (subgrupo estudio Keio) aGLP-1 vs. metformina a 24 semanas	Liraglutide	Explorar efectos de liraglutide en la función de células β	Liraglutide mejoró la capacidad de respuesta de las células β sin cambios en el peso corporal ni en la distribución de la grasa
Dungan K ³²	N = 599 con DBT2	Estudio de fase 3, aleatorizado, multicéntrico, abierto de 26 semanas	Dulaglutide Liraglutide	Comparar seguridad y eficacia de dulaglutida semanal con liraglutide diario una vez	Dulaglutide no es inferior a liraglutide en perfil similar de seguridad y tolerabilidad
Rizzo M ³³	N = 121 con DBT2 y sin ECV	Estudio prospectivo a 32 semanas	Liraglutide	Efecto sobre el grosor (IMT) como marcador subclínico aterosclerosis	Liraglutide disminuyó IMT carotídeo independientemente de su efecto glucémico como lipídico
Niswender K ³⁴	N = 340 con DBT2	26 semanas de siete ensayos aleatorizados de fase III en programa de desarrollo de liraglutide	Liraglutide	Relación entre modificación del peso corporal y factores de DBT (IMC, HbA _{1c} , EA) con tratados con liraglutide vs. terapias comparativas	La rama liraglutide en relación con comparador activo, experimentó mayor pérdida de peso

del estrés oxidativo inducido secundario al efecto deletéreo glucémico y la estimulación de la producción de óxido nítrico, entre algunas de las posibilidades más relevantes.

METABOLISMO LIPÍDICO Y GLP-1

Estudios recientes han sugerido que GLP-1 y posiblemente GLP-2 podrían estar involucrados en la organización y biogénesis de QM, lo que

apuntaría a un papel regulador en el metabolismo lipídico posprandial.

Esto tiene repercusiones en estados de insulinorresistencia (IR), como la DBT2, la obesidad y el síndrome metabólico.

Tanto el GLP-1 como el GLP-2 pueden ser beneficiosos o deletéreos a la hora de actuar en la lipemia posprandial, pero no está dilucidado

exactamente cómo se entrecruzaría este accionar biológico por parte de estas enterohormonas.

Por esto es importante el estudio del enterocito como un blanco activo, tanto de desarrollo como de impacto lipídico, y a partir de ahí implementar un nuevo concepto de IR intestinal e hiperproducción de QM en dichos estados metabólicos.

Los análogos del GLP-1 parecen reducir significativamente los niveles de lípidos posprandiales, TG, ácidos grasos libres (AGL), posiblemente debido al retraso del vaciamiento gástrico o la inhibición de la lipólisis mediada por insulina.³⁵

Se describen dos estudios en la asociación de estas moléculas con la lipemia posprandial. Adeli y col. desarrollaron ensayos experimentales en los que se investigaron los efectos de GLP-1 y GLP-2 en coinfusión y su repercusión en el metabolismo del QM posprandial en hámster dorados sirios (modelo aceptado para estudiar metabolismo glucémico y de lípidos-glucosa).^{36,37}

La coinfusión aguda de ambos péptidos resultó en un aumento neto en índices de lipemia posprandial, pero esto se revirtió a un efecto dominante por parte de GLP-1 cuando éste se administraba por más de 30 minutos, disminuyendo aun más la secreción de partículas de QM en relación con GLP-2.

Además, el GLP-1 mejoró el efecto madurativo del QM, mejorando así su absorción; ambos hallazgos fueron fisiológicamente significativos.

Enfocado en el receptor de GLP-2, aun sin tener expresión en el enterocito, Jeppesen y col. demostraron que el GLP-2 nativo administrado dos veces al día durante 35 días aumentaba la absorción de nutrientes, con el posterior impacto en la lipemia posprandial.³⁸

Más allá de los efectos benéficos de GLP-1 sobre el riesgo cardiovascular enfocado a la glucemia como situación metabólica desencadenante, el estudio de ambas enterohormonas y su vínculo con la IR de tipo intestinal abren una interesante línea de estudio para el metabolismo lipídico a nivel posprandial.

GLP-1 E INFLAMACIÓN

Al comprender el concepto de inflamación, y lo que ésta conlleva en el organismo, encontramos entidades como la obesidad en la cual hay un aumento de los niveles circulantes tanto de inmunocitoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa y la interleuquina 6, sino también de proteínas de fase aguda como la proteína C-reactiva y la haptoglobina en sujetos obesos sanos. Dentro de este conjunto de escenarios dismetabólicos se halla, además, el proceso de aterosclerosis, en el cual se reconoce una cascada de eventos de tipo inmunoinflamatorio en la que los monocitos se adhieren al endotelio vascular y migran al espacio subendotelial para convertirse en células espumosas, con lipoproteínas asociadas y formación de placa aterogénica.⁶

Por último, y como una manifestación mayormente asintomática, encontramos en la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) un modelo de entidad de tipo inflamatoria de origen multifactorial, dado por:

- IR a nivel del tejido adiposo, y por lo tanto un incremento en la lipólisis que conduce a un aumento del flujo de AGL y glicerol hacia el órgano con la consiguiente acumulación ectópica;
- deterioro en la oxidación de ácidos grasos en el hígado y una disminución de las proteínas que inducen la oxidación de lípidos como la adiponectina;
- aumento de la lipogénesis *de novo* como consecuencia de la hiperinsulinemia y la excesiva ingesta de hidratos de carbono;
- alteración en la secreción de VLDL (esteatosis benigna).

Esta sumatoria de eventos nocivos desencadena especies reactivas de oxígeno (ROS) con mayor producción de inmunocitoquinas proinflamatorias, y agravamiento hepático.

Las acciones de los agonistas de GLP-1R para reducir la esteatosis hepática, disminuir la inflamación hepática y atenuar la lesión de los hepatocitos en modelos preclínicos de EHNA pueden ser secundarias a la pérdida de peso o reflejar otros mecanismos indirectos que regularían

la síntesis y la velocidad de oxidación lipídica en los hepatocitos.⁶

El liraglutide (1.8 mg una vez al día durante 48 semanas) mejoró la histología hepática, aumentando la resolución de EHNA y disminuyendo la tasa de progresión a fibrosis en pacientes con sobrepeso y obesos con EHNA comprobada por biopsia.³⁹

Los estudios *in vitro* han demostrado que los hepatocitos humanos expresan GLP-1R y que los agonistas de GLP-1R activan las vías del receptor de insulina sustrato-2 y disminuyen el contenido de triglicéridos de los hepatocitos cargados con ácidos grasos libres y glicerol, mejorando los biomarcadores hepáticos de inflamación.

Ello se puso en manifiesto con la administración de exenatide a largo plazo, con efectos positivos adicionales en términos de mejoría en los marcadores de daño hepático (las aminotransferasas disminuyeron significativamente con respecto al valor inicial en sujetos con niveles elevados al inicio; $p < 0.001$).

El GLP-1, a su vez, puede mediar un subconjunto de acciones metabólicas a través de las células inmunes, aumentando el número y la actividad de las células invasoras naturales asesinas T (iNKT), desencadenando la producción de factor de crecimiento de fibroblastos y la inducción de pérdida de peso en ratones.⁴⁰

La secreción de GLP-1 aumenta rápidamente en respuesta a las citoquinas, especialmente interleuquina 6.⁴¹

La administración de agonistas de GLP-1R a animales y seres humanos con DBT2 u obesidad se asocia frecuentemente con la reducción de la inflamación local o sistémica. El GLP-1, a su vez, puede mediar un subconjunto de sus acciones metabólicas a través de las células inmunes, aumentando el número y la actividad de las iNKT, desencadenando la producción del factor de crecimiento de fibroblastos 21 y la inducción de pérdida de peso en ratones. La interpretación de las acciones antiinflamatorias del GLP-1 puede complicarse por cambios concomitantes en el estado glucémico, reducción de la ingesta calórica

y pérdida de peso, y la ausencia de GLP-1R funcionales en la mayoría de los subtipos de células inmunes, incluidas las células iNKT.

En el reciente programa SCALE, que utilizó liraglutide 3 mg para evaluar seguridad y eficacia en pérdida de peso luego de 56 semanas, los pacientes en el grupo de liraglutide habían perdido una media de $8.0 \pm 6.7\%$ (8.4 ± 7.3 kg) de su peso corporal *versus* grupo placebo con una media de $2.6 \pm 5.7\%$ (2.8 ± 6.5 kg), con significación estadística.

La pérdida de peso con liraglutide se mantuvo durante 56 semanas y fue similar, independientemente del estado de prediabetes basal de los pacientes; dicho tratamiento se asoció con reducciones en los factores de riesgo cardiovascular que incluyeron circunferencia de la cintura, presión arterial y marcadores inflamatorios.

Actualmente se acepta que existe una red de circuitos diferenciados o “ejes neuroendocrinos” reguladores del apetito y la saciedad que se interrelacionan entre sí y que controlan las funciones hipotalámicas y actúan sobre las neuronas para producir señales orexígenas o anorexígenas moduladas por el medio interno y por otras regiones cerebrales, como el núcleo arcuato, la amígdala, el núcleo *accumbens* y la corteza cerebral, que establecen un determinado patrón de conducta alimentaria que también está influenciado por las señales del medio externo, las emociones, la cognición y las expectativas de recompensa e impacto en el sistema gastrointestinal.

CONCLUSIONES

La alarmante incidencia y prevalencia de las enfermedades estrechamente vinculables al estado de IR llevó a un aumento drástico en la morbilidad y mortalidad a nivel global, exteriorizado en la actual pandemia de obesidad, DBT2, las condiciones comórbidas al hígado graso no alcohólico, y la enfermedad aterosclerótica.

Más allá de los conocimientos actuales y su eficacia en la terapéutica glucémica se abre un interesante camino a recorrer a partir del accionar fisiopatológico de las enterohormonas y su impacto en los estados proaterogénicos antes mencionados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nauck MA, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:492-498.
2. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 2007; 87:1409-1439.
3. Nauck MA, Bartels E, Orskov C, Ebert R, Creutzfeldt W. Additive insulinotropic effects of exogenous synthetic human gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1-(7-36) amide infused at near-physiological insulinotropic hormone and glucose concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:912-917.
4. Mulvihill EE. Regulation of intestinal lipid and lipoprotein metabolism by the proglucagon-derived peptides glucagon like peptide 1 and glucagon like peptide 2. *Curr Opin Lipidol* 2018; 29:95-103.
5. Lu K, et al. The effect of feeding behavior on hypothalamus in obese type 2 diabetic rats with glucagon-like peptide-1 receptor agonist intervention. *Obes Facts* 2018; 11:181-194.
6. Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab* 2018; 27:740-756.
7. Ooi EMM, Ng TWK, Watts GF, Barrett PHR. Dietary fatty acids and lipoprotein metabolism: new insights and updates. *Curr Opin Lipidol* 2013; 24:192-197.
8. Nogueira JP, Brites FD. Role of enterocytes in dyslipidemia of insulin-resistant states. *Endocrinol Nutr Organo Soc Espanola Endocrinol Nutr* 2013; 60:179-189.
9. Lingvay I, Leiter LA. Use of GLP-1 RAs in cardiovascular disease prevention: a practical guide. *Circulation* 2018; 137:2200-2202.
10. Nikolaidis LA, et al. Glucagon-like peptide-1 limits myocardial stunning following brief coronary occlusion and reperfusion in conscious canines. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 312:303-308.
11. Subaran SC, et al. GLP-1 at physiological concentrations recruits skeletal and cardiac muscle microvasculature in healthy humans. *Clin Sci Lond Engl* 1979 2014; 127:163-170.
12. Vinué Á, et al. The GLP-1 analogue lixisenatide decreases atherosclerosis in insulin-resistant mice by modulating macrophage phenotype. *Diabetologia* 2017; 60:1801-1812.
13. Mikhail N. Cardiovascular effects of liraglutide. *Curr Hypertens Rev* 2018; doi:10.2174/1573402114666180507152620.
14. Marso SP, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:311-322.
15. Marso SP, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:1834-1844.
16. Holman RR, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:1228-1239.
17. Pfeffer MA, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373:2247-2257.
18. Kapitza C, Dahl K, Jacobsen JB, Axelsen MB, Flint A. Effects of semaglutide on beta cell function and glycaemic control in participants with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetologia* 2017; 60:1390-1399.
19. Chen WJY, et al. Effects of exenatide on cardiac function, perfusion, and energetics in type 2 diabetic patients with cardiomyopathy: a randomized controlled trial against insulin glargine. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16:67.
20. Ahrén B, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5:341-354.
21. Pozzilli P, et al. Placebo-controlled, randomized trial of the addition of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide to titrated daily insulin glargine in patients with type 2 diabetes (AWARD-9).

Diabetes Obes Metab 2017; 19:1024-1031.

22. Smits MM, et al. The effects of GLP-1 based therapies on postprandial haemodynamics: Two randomised, placebo-controlled trials in overweight type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 124:1-10.

23. Preiss D, et al. Sustained influence of metformin therapy on circulating glucagon-like peptide-1 levels in individuals with and without type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19:356-363.

24. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M, Drucker DJ. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation* 2017; 136:849-870.

25. Frías JP, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4:1004-1016.

26. Kumarathurai P, et al. Effects of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide on 24-h ambulatory blood pressure in patients with type 2 diabetes and stable coronary artery disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Hypertens* 2017; 35:1070-1078.

27. Smits MM, et al. GLP-1-based therapies have no microvascular effects in type 2 diabetes mellitus: an acute and 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016; 36:2125-2132.

28. Van Raalte DH, et al. Exenatide improves β -cell function up to 3 years of treatment in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Eur J Endocrinol* 2016; 175:345-352.

29. Savvidou S, et al. Circulating adiponectin levels in type 2 diabetes mellitus patients with or without non-alcoholic fatty liver disease: Results of a small, open-label, randomized controlled intervention trial in a subgroup receiving short-term exenatide. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 113:125-134.

30. Odawara M, et al. Once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide significantly decreases glycosylated haemoglobin compared with once-daily liraglutide in Japanese patients with type 2 diabetes: 52 weeks of treatment in a randomized phase III study. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18:249-257.

31. Tanaka K, et al. Effects of liraglutide monotherapy on beta cell function and pancreatic enzymes compared with metformin in Japanese overweight/obese patients with type 2 diabetes mellitus: a subpopulation analysis of the KIND-LM randomized trial. *Clin Drug Investig* 2015; 35:675-684.

32. Dungan KM, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl* 2014; 384:1349-1357.

33. Rizzo M, et al. Liraglutide improves metabolic parameters and carotid intima-media thickness in diabetic patients with the metabolic syndrome: an 18-month prospective study. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15:162.

34. Niswender K, et al. Weight change with liraglutide and comparator therapies: an analysis of seven phase 3 trials from the liraglutide diabetes development programme. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15:42-54.

35. Xiao C, Bandsma RHJ, Dash S, Szeto L, Lewis GF. Exenatide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, acutely inhibits intestinal lipoprotein production in healthy humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32:1513-1519.

36. Higgins V, Adeli K. Postprandial dyslipidemia: pathophysiology and cardiovascular disease risk assessment. *EJIFCC* 2017; 28:168-184.

37. Adeli K, Lewis GF. Intestinal lipoprotein overproduction in insulin-resistant states. *Curr Opin Lipidol* 2008; 19:221-228.

38. Geloneze B, Lima MMO, Pareja JC, Barreto MRL, Magro DO. Association of insulin resistance and GLP-2 secretion in obesity: a pilot study. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2013; 57:632-635.

39. Armstrong MJ, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Lond Engl* 2016; 387:679-690.
40. Hogan AE, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and the regulation of human invariant natural killer T cells: lessons from obesity, diabetes and psoriasis. *Diabetologia* 2011; 54:2745-2754.
41. Ellingsgaard H, et al. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. *Nat Med* 2011; 17:1481-1489.