



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
Biología del Glucagón y consecuencias de la
hiperglucagonemia

Autor: María De La Torre Ortiz

Fecha: Julio 2020

Tutor: Carmen Álvarez Escolá

1. RESUMEN

El glucagón es una hormona peptídica de 29 aminoácidos que deriva del proglucagón, el cual se forma a partir del preproglucagón. Es sintetizado mayoritariamente por las células α pancreáticas y su secreción está regulada por varios factores. Presenta diversos efectos fisiológicos, siendo el más conocido y estudiado su efecto en el metabolismo de la glucosa, concretamente ejerce un efecto hiperglucemiante que lleva a cabo promoviendo la gluconeogénesis y la glucogenólisis hepática. Presenta una relación muy importante con la insulina, siendo ambas hormonas las principales responsables del mantenimiento de la homeostasis glucídica.

Entre las consecuencias de la hiperglucagonemia destaca su influencia en la diabetes, sugiriendo un papel fundamental de los niveles elevados de glucagón en el desarrollo de la misma y pasándose a entender dicha alteración metabólica como una enfermedad bihormonal en la que están implicadas tanto el glucagón como la insulina.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. PÁNCREAS

El páncreas es una glándula que posee dos funciones, una endocrina y una exocrina. El componente exocrino (88%) está constituido por los acinos pancreáticos que sintetizan las enzimas digestivas necesarias para el proceso de digestión de los alimentos; mientras que el componente endocrino (2%) está representado por los islotes pancreáticos o islotes de Langerhans. Estos islotes están constituidos por un conjunto de células endocrinas altamente especializadas, entre las cuales se distinguen: células α (productoras de glucagón), células β (productoras de insulina), células δ (productoras de somatostatina), células PP (productoras del polipéptido pancreático) y células ϵ (productoras de ghrelina). Además, las células β secretan junto con la insulina pequeñas cantidades de amilina. La distribución de estas células endocrinas dentro del islote varía entre roedores y humanos: en roedores, las células β están situadas en el centro y, a su alrededor, a modo de anillos, están situadas el resto de células no productoras de insulina; en humanos, no tienen una distribución particular dentro del islote pero la mayoría de las células β están en contacto con las demás células no productoras de insulina lo que sugiere una elevada importancia de los efectos paracrinicos en los islotes pancreáticos [1,2].

El conjunto de células endocrinas que constituyen los islotes pancreáticos, fundamentalmente las células α y las células β (productoras de glucagón e insulina respectivamente), desempeñan un papel fundamental en la regulación de la homeostasis glucídica. Insulina y glucagón presentan acciones antagónicas a nivel de metabolismo energético y son claves en el mantenimiento de la oferta y la demanda de glucosa: el glucagón aumenta los niveles de glucosa en sangre (hormona hiperglucemiante); y, por otro lado, la insulina los disminuye favoreciendo la captación de glucosa por parte de los tejidos (hormona hipoglucemiante) [2].

2.2. INSULINA

La insulina es una hormona polipeptídica constituida por 51 aminoácidos y producida por las células β pancreáticas que participa en el aprovechamiento metabólico de los nutrientes, principalmente en el anabolismo de los glúcidos. Es una hormona hipoglucemiante y

anabólica. Lleva a cabo su efecto hipoglucemiante promoviendo la glucólisis y la glucogenogénesis e inhibiendo la gluconeogénesis y la glucogenólisis.

Su función principal es mantener la glucemia controlada y contrarrestar la acción concertada de hormonas hiperglucemiantes. Además, tiene otras funciones metabólicas: estimula la lipogénesis, disminuye la lipólisis e incrementa la síntesis proteica estimulando el transporte de aminoácidos a la célula. La insulina también estimula el crecimiento, la síntesis de ADN y la replicación celular.

Su secreción está regulada principalmente por los niveles de glucosa en sangre: niveles elevados de glucosa en sangre estimulan su secreción; mientras que niveles bajos de glucosa en sangre inhiben su secreción [3].

2.3. DESCUBRIMIENTO DEL GLUCAGÓN

Los estudios realizados por Minkowski y Mering en los que se establecía la importancia del páncreas en el mantenimiento de la normoglucemia y la existencia de factores liberados a la circulación que estaban implicados en dicho mantenimiento permitieron que Frederick Grant Banting y su asistente, el entonces estudiante de medicina Charles Herbert Best, descubrieran y aislaran la insulina en 1921 [4]. En posteriores estudios realizados con extractos pancreáticos y con insulina no procesada se observó que, antes de disminuir los niveles de glucosa, se producía un aumento de los mismos. Estos efectos se atribuyeron inicialmente a impurezas de los métodos de extracción hasta que, en 1923, Kimball y Murlin identificaron, a partir de dichos extractos pancreáticos, una sustancia producida por el páncreas con efectos opuestos a la insulina a la que pusieron el nombre de glucagón, forma abreviada de “the glucose agonist” (el agonista de glucosa) [5]. Trabajos posteriores evidenciaron que el glucagón ejercía ese efecto hiperglucémico mediante la acción glucogenolítica directa sobre el hígado, lo que hizo que fuese clasificado como “factor hiperglucémico-glucogenolítico (H-G)”.

A mediados de 1950, el glucagón se purificó, se cristalizó y su secuencia aminoacídica fue determinada, hecho que permitió su identificación mediante radioinmunoensayo [44] y su uso terapéutico en la hipoglucemia severa. Se debe destacar en esa década el descubrimiento de péptidos estructuralmente relacionados con el glucagón (péptidos similares al glucagón) que son producidos principalmente en el intestino y que proceden del mismo precursor que el glucagón, es decir, del proglucagón.

2.4. HIPERGLUCAGONEMIA

La hiperglucagonemia es la situación en la que los niveles de glucagón en sangre están muy por encima de lo normal, siendo sus niveles circulantes normales de 100 pg/ml. Esta situación se ha observado en diversas situaciones clínicas pero la que más interés ha despertado ha sido su presencia en la diabetes. La diabetes es una alteración metabólica caracterizada por la presencia de hiperglucemia. Durante mucho tiempo, se ha considerado a la diabetes como una enfermedad unihormonal en la que la deficiencia de la insulina era la condición necesaria y esencial para el desarrollo de la enfermedad así como la responsable de todas las alteraciones metabólicas que se producen [30,36]. Esto ha hecho que durante todo ese tiempo los estudios estuviesen dirigidos a investigar el papel de la insulina así como la terapia de reemplazo de la misma. Sin embargo, una serie de observaciones y estudios posteriores en los que se evidenciaba un papel fundamental del exceso de glucagón en la patogénesis de la diabetes, llevaron a considerar a la diabetes como una enfermedad bihormonal en la que

tanto la deficiencia de insulina (absoluta o relativa) como la hiperglucagonemia desempeñan un papel fundamental en la patogenia de la diabetes. Desde entonces, se han seguido realizando estudios en los que se ha evidenciado la importancia de la hiperglucagonemia en el desarrollo de la diabetes [47].

3. OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo son los siguientes:

- Describir el proceso de síntesis del glucagón.
- Explicar el proceso de secreción de glucagón y analizar su regulación.
- Detallar las funciones del glucagón y las vías de señalización para el desarrollo de las mismas.
- Evaluar las consecuencias de la hiperglucagonemia.
- Analizar el papel desempeñado por el glucagón en la diabetes.

4. METODOLOGÍA

Para llevar a cabo este trabajo se ha realizado una búsqueda bibliográfica de diversas publicaciones científicas. Como principal fuente de información se ha usado PubMed – NCBI, sistema de búsqueda que permite el acceso a bases de datos bibliográficas. También se han utilizado otros sistemas de búsqueda (Google Académico), páginas webs y libros (en formato electrónico) de carácter científico.

Al realizar este trabajo, se ha dado prioridad a aquellas publicaciones de mayor actualidad.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. SÍNTESIS

El glucagón es una hormona peptídica de 29 aminoácidos cuya síntesis se produce a partir del preproglucagón (180 aminoácidos), el cual está codificado por el gen Gcg. A partir del preproglucagón se forma el proglucagón (160 aminoácidos), el cual es procesado por prohormonas convertasas para dar lugar a diferentes péptidos. En función de la enzima que se expresa, se van a obtener unos péptidos u otros (**Figura 1**): la prohormona convertasa 2 (PC2) que se expresa en células α pancreáticas libera principalmente glucagón, polipéptido pancreático relacionado con la glicentina (GRPP), péptido interviniente 1 (IP-1) y fragmento de proglucagón mayor (MPGF); mientras que la prohormona convertasa 1/3 (PC1/3) que se expresa en células L intestinales y en neuronas del tallo cerebral libera péptidos similares al glucagón 1 y 2 (GLP-1 y GLP-2), péptido interviniente 2 (IP-2) y glicentina, la cual es posteriormente escindida en GRPP y oxintomodulina [6, 7, 8]. Tal y como se observa en la figura 1, la glicentina y la oxintomodulina tienen en su estructura la secuencia de aminoácidos del glucagón (aminoácidos 33-61 del proglucagón) por lo que los inmunoensayos utilizados para detectar el glucagón presentan reactividad cruzada con esos otros péptidos y, por tanto, no son específicos del mismo [33]. Sin embargo, en la actualidad se ha desarrollado una técnica ELISA (Enzyme - Linked InmunoSorbent Assay) que utiliza anticuerpos monoclonales

que presentan una mayor especificidad para el glucagón y una reactividad cruzada con dichos péptidos mínima [34].
 Algo importante que se debe tener en cuenta es que el glucagón también es producido, aunque en pequeñas cantidades, en células L enteroendocrinas intestinales y en neuronas del núcleo del tracto solitario del tronco encefálico.

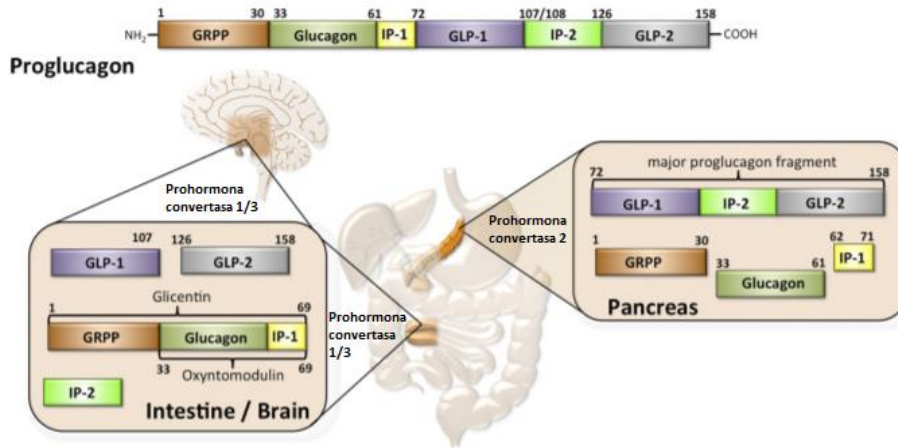


Figura 1. Procesamiento del proglucagón por las enzimas prohormonas convertasas: en el cerebro y en intestino actúa la prohormona convertasa 1/3 y en el páncreas la prohormona convertasa 2. Imagen modificada de: Müller TD, Finan B, Clemmensen C, DiMarchi RD, Tschöp MH. The New Biology and Pharmacology of Glucagon. *Physiol Rev.* 2017; 97:721–766.

5.2. SECRECIÓN

La secreción de glucagón está regulada por diversos factores pero, al igual que ocurre con la insulina, su principal elemento regulador es el nivel de **glucosa en sangre**. De esta manera, cuando hay demanda de glucosa, como ocurre en la hipoglucemia, en el ayuno y en el ejercicio, se estimula su secreción; mientras que cuando no hay demanda de glucosa disminuye su secreción. En humanos, las células α (y las células β) tienen en su membrana proteínas transportadoras de glucosa 1 (GLUT-1) que les permiten captar la glucosa extracelular; y canales de potasio sensibles a ATP (K_{ATP}) que detectan cambios en la glucemia y los traducen en variaciones en el potencial de membrana [9]. Estos canales K_{ATP} requieren para su cierre bajos niveles de ATP en el caso de las células α y altos niveles de ATP en el caso de las células β . La glucosa, tras ser absorbida por las células, es procesada en el citosol mediante la glucólisis para obtener piruvato, el cual sufre una descarboxilación oxidativa obteniéndose acetil-CoA que pasa a la mitocondria, donde tiene lugar el ciclo de Krebs y, posteriormente, la cadena de transporte electrónico para obtener finalmente ATP y agua. En la figura 2 se observa cómo se regula la secreción de glucagón y la secreción de insulina en función de los niveles de glucosa en sangre: la secreción de insulina se estimula en condiciones de hiperglucemia y se inhibe en condiciones de hipoglucemia; mientras que la secreción de glucagón se estimula en condiciones de hipoglucemia y se inhibe en condiciones de hiperglucemia. Como este trabajo se centra en el glucagón, a continuación, se explica cómo se produce la secreción de dicha hormona por las células α pancreáticas en función de la glucemia (**Figura 2**):

- En condiciones de hipoglucemia, los niveles de ATP en el interior de las células α son bajos lo que cierra los canales K_{ATP} por lo que aumenta la concentración intracelular de K^+ y esto origina un cambio en el potencial de membrana (despolarización de la membrana) que permite la apertura de los canales de Na^+ y Ca^{2+} voltaje dependientes.

La entrada de Ca^{2+} y Na^+ al interior celular permite la exocitosis de los gránulos de glucagón y su liberación a la circulación.

- En condiciones de hiperglucemia, los niveles de ATP en el interior de las células α son elevados por lo que no se cierran los canales K_{ATP} y, en consecuencia, disminuye la concentración intracelular de K^+ y esto origina la repolarización de la membrana hasta un punto en el que los canales de Na^+ y Ca^{2+} voltaje dependientes se inactivan. La ausencia de la entrada de Na^+ y Ca^{2+} al interior celular inhibe la exocitosis de glucagón y su liberación a la circulación.

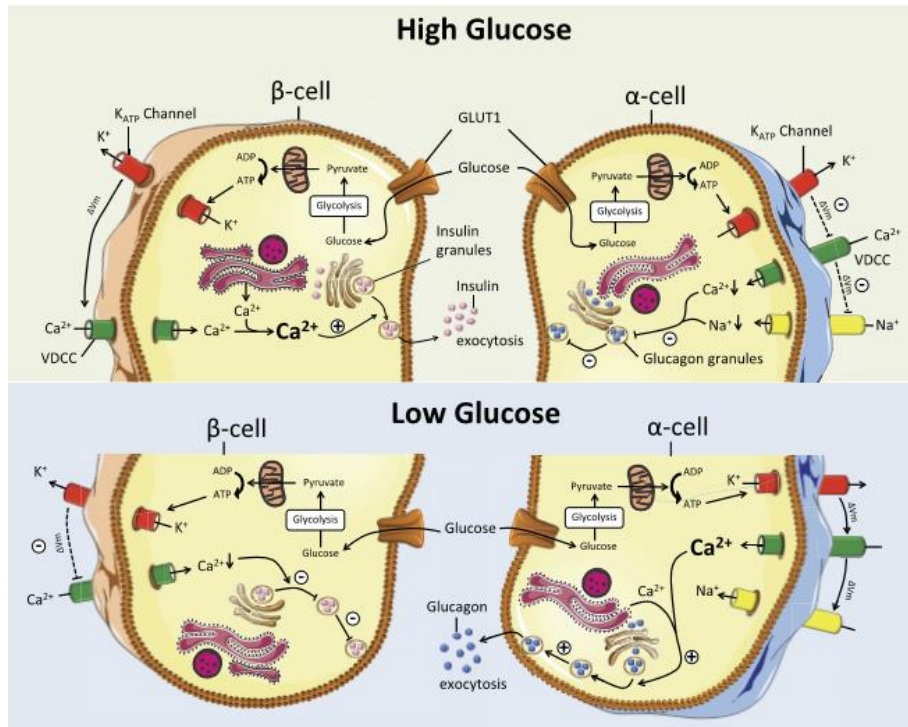


Figura 2. Secreción de insulina y de glucagón según los niveles de glucosa en sangre. Imagen obtenida de: Müller TD, Finan B, Clemmensen C, DiMarchi RD, Tschöp MH. *The New Biology and Pharmacology of Glucagon*. *Physiol Rev.* 2017; 97:721–766.

Tras ser sintetizado y secretado por las células α , el glucagón va a través de la vena porta al hígado, donde permanece antes de pasar a la circulación periférica. Tiene una semivida de cinco a diez minutos en la circulación y es degradado mayoritariamente por el hígado [31].

Como se ha dicho anteriormente, la secreción de glucagón también está regulada por otros factores, entre los que destacan:

- ✧ Las incretinas **GIP (polipéptido insulinotrópico glucosa-dependiente)** y **GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1)** son hormonas intestinales secretadas a la circulación sistémica en respuesta a la ingesta de alimentos que estimulan la secreción de insulina inducida por glucosa actuando directamente sobre sus receptores específicos situados en la membrana de las células β pancreáticas. Respecto a su efecto sobre la secreción de glucagón, GLP-1 inhibe la secreción de glucagón mediante mecanismos endocrinos; mientras que GIP inhibe la secreción de glucagón en condiciones de hiperglucemia y la estimula en condiciones de hipoglucemia o normoglucemia. Uno de los mecanismos endocrinos por los que el péptido GLP-1 inhibe la secreción de glucagón es su acción estimulante sobre la secreción de insulina

[10]. Como se verá más adelante, la insulina inhibe la secreción de glucagón a través de distintos mecanismos.

- ✧ Respecto a los **ácidos grasos (AG)** existen resultados controvertidos ya que los primeros estudios realizados in vitro e in vivo mostraban que los ácidos grasos libres inhibían la secreción de glucagón; mientras que estudios in vitro más recientes sugieren que los ácidos grasos libres, en especial el palmitato, estimulan la secreción de glucagón. Sin embargo, en este efecto estimulante sobre la secreción de glucagón, influye la longitud de la cadena, la configuración espacial y el grado de insaturación de los AG, siendo mayor la estimulación de la secreción cuando son AG saturados, cuanto mayor es la longitud de la cadena y cuando presentan la configuración trans [10].
- ✧ Otras sustancias que mejoran su secreción son la **oxintomodulina** y los **aminoácidos** (especialmente los glucogénicos como la alanina y la arginina).
- ✧ En la regulación de la secreción de glucagón juegan un papel muy importante las señales paracrinas de las células de los islotes de Langerhans adyacentes a las células α :
 - El **ion Zn^{2+}** que es secretado junto con la insulina por las células β en condiciones de hiperglucemia actúa directamente sobre las células α activando los canales K_{ATP} e inhibiendo la actividad eléctrica de dichas células y esto da como resultado la inhibición de la secreción de glucagón [10]. Algunos estudios han demostrado que la principal señal paracrina que estimula la secreción de glucagón en condiciones de hipoglucemia es la disminución de Zn^{2+} en lugar de la disminución de insulina [11].
 - La **amilina**, hormona secretada junto con la insulina por las células β tras la ingesta de alimentos (especialmente de glucosa), inhibe la secreción de glucagón [10].
 - La **somatostatina**, hormona producida principalmente por las células δ de los islotes de Langerhans, inhibe la secreción de glucagón produciendo la hiperpolarización de las células α tras su unión al receptor SSTR2 (presente en la membrana de dichas células) mediante la activación de canales de K^+ y el posterior cierre de canales de Ca^{2+} voltaje dependientes [12].
 - El **ácido γ -aminobutírico (GABA)**, liberado por las células β , produce la hiperpolarización de las células α tras su unión a receptores $GABA_A$ y esto inhibe la secreción de glucagón.
 - La **insulina** inhibe la secreción de glucagón a través de distintos mecanismos: produciendo la hiperpolarización de las células α tras actuar sobre canales K_{ATP} [13]; activando la enzima PI3K (en células IN R1-G9) [14]; y mejorando la liberación de GABA por las células β y la translocación del receptor $GABA_A$ en las células α [15,16].
- ✧ También interviene en la regulación de la secreción el **sistema nervioso autónomo** y el **sistema nervioso central** el cual detecta los cambios en la concentración de glucosa en sangre y el cerebro responde a dichos cambios a través de señales neuronales que influyen en la secreción de glucagón.
- ✧ Respecto a la regulación que ejerce el propio **glucagón** sobre las células α se desconoce si es autocrina ya que a pesar de la existencia de estudios que sugieren que estas células presentan receptores de glucagón en su membrana y de esta forma el glucagón regula su propia secreción a través de una retroalimentación negativa, estudios recientes sugieren que estas células no presentan receptores de glucagón [10, 17]. Lo

que sí se sabe es que el glucagón actúa sobre las células β pancreáticas estimulando la secreción de insulina y, de esta manera, puede regular su propia secreción de forma indirecta [17].

5.3. EFECTOS FISIOLÓGICOS Y MECANISMO DE ACCIÓN

Antes de ver los efectos fisiológicos que presenta el glucagón, se deben conocer las características de su receptor así como la vía de señalización que resulta tras la unión glucagón-receptor.

El glucagón para ejercer su acción debe unirse a su receptor específico (GCGR) situado en la membrana de las células diana. Es un receptor con 7 dominios transmembrana que pertenece a la familia de receptores acoplados a proteínas G y se localiza principalmente en hígado pero también se encuentra en cantidades variables en páncreas, riñones, adipocitos, cerebro, bazo, glándula adrenal, linfoblastos, corazón, retina y tracto gastrointestinal [18]. Dicho receptor está acoplado a dos tipos de proteínas G (G_s y G_q) por lo que tras su unión se van a activar ambas proteínas. La activación de la proteína G_s estimula la adenilato ciclasa (AC) lo que origina un aumento de AMPc y esto activa la proteína quinasa A (PKA). La enzima PKA activada migra al núcleo de la célula y activa mediante fosforilación al factor de transcripción CREB (elemento de respuesta a AMPc), el cual se une a regiones CRE situadas dentro de la zona promotora de los genes objetivo y promueve la expresión de dichos genes. Por otro lado, la activación de la proteína G_q activa a la fosfolipasa C (PLC) lo que origina un aumento de inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3) y esto mejora la liberación de Ca^{2+} del retículo endoplasmático. Este aumento intracelular de Ca^{2+} activa una cascada de señalización que mejora la expresión de genes dependientes de CREB [10]. Una de las proteínas que se activa en la cascada de señalización desencadenada tras la unión del glucagón a su receptor, es el coactivador transcripcional regulado por CREB 2 (CRTC2 o TORC2), el cual es activado en respuesta a altos niveles de Ca^{2+} o de AMPc. Este coactivador activado migra al núcleo y mejora la expresión de genes dependientes de CREB (**Figura 3**) [10].

Otras vías de señalización en las que interviene el glucagón son las vías AMPK (proteína quinasa activada por AMP), MAPK (proteína quinasa activada por mitógenos) y JNK (quinasa c-jun N-terminal) [8].

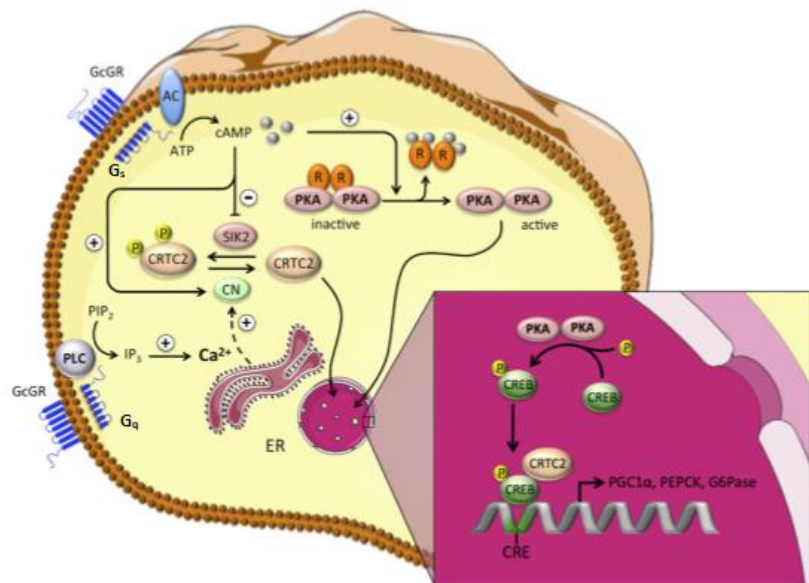


Figura 3. Principales vías de señalización que se desencadenan tras la unión del glucagón a su receptor situado en la membrana de las células diana. Imagen modificada de: Müller TD, Finan B, Clemmensen C, DiMarchi RD, Tschöp MH. The New Biology and Pharmacology of Glucagon. *Physiol Rev.* 2017; 97:721–766.

Una vez que se ha expuesto la vía de señalización que se desencadena tras la unión del glucagón a su receptor, se van a explicar sus efectos fisiológicos que aparecen resumidos en la figura 4.

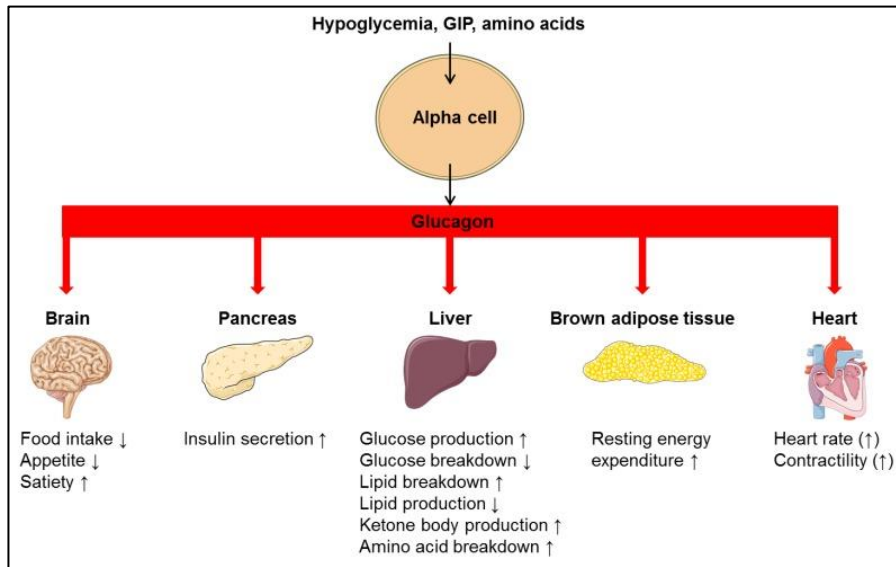


Figura 4. Acciones del glucagón en cerebro, páncreas, hígado, tejido adiposo y corazón. Imagen obtenida de: Rix I, Nexøe-Larsen C, Bergmann NC, Lund A, Knop FK. Glucagon Physiology. Endotext. 2019 Jul [citado 22 marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279127/>

→ Efectos sobre el metabolismo de la glucosa

La principal y más conocida función del glucagón es la regulación del metabolismo hepático de glucosa. El glucagón, como ya se ha comentado anteriormente, tiene un efecto hiperglucémico que consigue mediante la estimulación de la gluconeogénesis y de la glucogenólisis y la inhibición de la glucólisis y de la glucogenosíntesis. Estos efectos anteriores los lleva a cabo de la siguiente manera [19] (**Figura 5**):

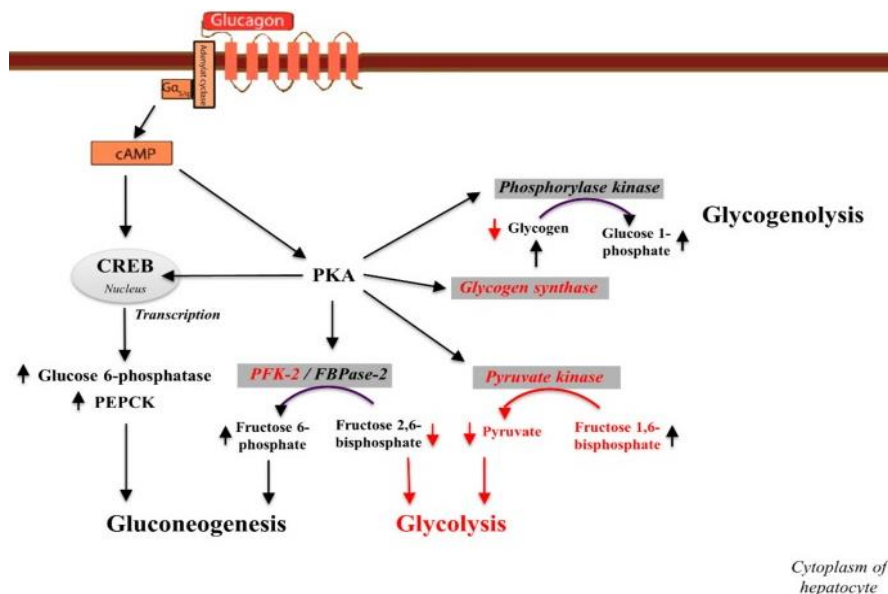


Figura 5. Efectos del glucagón en el metabolismo hepático de glucosa. Las flechas y palabras rojas indican las acciones que son inhibidas por la acción del glucagón, mientras que las negras indican las acciones que son estimuladas. Imagen obtenida de: Rix I, Nexøe-Larsen C, Bergmann NC, Lund A, Knop FK. Glucagon Physiology. Endotext. 2019 Jul [citado 22 marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279127/>

- Una vez activada, la proteína quinasa A (PKA) actúa sobre cuatro enzimas implicadas en el metabolismo de la glucosa:
 - Activa mediante fosforilación a la glucógeno fosforilasa quinasa, la cual activa mediante fosforilación a la glucógeno fosforilasa, enzima que cataliza la escisión del glucógeno mediante la adición de un grupo fosfato y, de esta forma, promueve la glucogenólisis y aumenta la cantidad de glucosa 1-fosfato (G1P).
 - Fosforila a la glucógeno sintasa y la inactiva disminuyendo de esta manera la glucogenosíntesis y aumentando la cantidad de glucosa en sangre.
 - Fosforila a la enzima bifuncional fosfofructoquinasa-2/fructosa 2,6-bisfosfatasa (PFK2/FBPasa2) lo que resulta en la activación de la actividad de la FBPasa2 y la inhibición de la actividad de la PFK2. Esto hace que disminuya la cantidad de fructosa 2,6-bisfosfato (F2,6-BP) y aumente la cantidad de fructosa 6-fosfato (F6P), ya que la FBPasa2 cataliza la desfosforilación de la F2,6-BP obteniendo F6P. La F2,6-BP es un activador alostérico de la enzima glucolítica fosfofructoquinasa-1 (PFK1), por lo que su disminución inactiva a dicha enzima y, como consecuencia, se inhibe la glucólisis. Por otro lado, la F2,6-BP es un inhibidor alostérico de la enzima gluconeogénica fructosa 1,6-bisfosfatasa (FBPasa 1), por lo que su disminución permite la activación de dicha enzima y, como consecuencia, se activa la gluconeogénesis.
 - Fosforila a la piruvato quinasa (enzima que cataliza el último paso de la glucólisis) y la inactiva de forma que se reduce la glucólisis.
- Por otro lado, la activación de CREB promueve la expresión génica de las enzimas glucosa 6-fosfatasa (G6Pasa) y fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK). Ambas son enzimas que intervienen en el proceso de formación de la glucosa (gluconeogénesis): la PEPCK cataliza el paso de piruvato a fosfoenolpiruvato; y la G6Pasa cataliza el paso final de la gluconeogénesis que consiste en la desfosforilación de la glucosa 6-fosfato para obtener glucosa.

En diversos estudios se ha visto que el efecto hiperglucémico del glucagón es menor cuando la concentración de glucógeno hepático es baja, mientras que es mayor cuando la concentración de glucógeno hepático es elevada [21].

→ Efectos en el metabolismo de lípidos

El glucagón es liberado en condiciones en las que el aporte exógeno de energía es limitado para así poder obtener energía y mantener la homeostasis energética. Para ello, además de proporcionar glucosa actuando sobre su metabolismo, el glucagón actúa sobre el metabolismo de lípidos. Esta acción se empezó a investigar a partir de estudios realizados en conejos en los que se observó que la estimulación de la secreción hormonal de las células α pancreáticas producía un descenso de los niveles de colesterol [10].

El glucagón reduce la síntesis de novo de ácidos grasos (AG) al inhibir mediante fosforilación (llevada a cabo por la PKA activada) a la acetil-CoA carboxilasa (ACC), enzima que participa en la síntesis de ácidos grasos obteniendo malonil-CoA a partir de acetil-CoA. El malonil-CoA inhibe la carnitina aciltransferasa I [enzima que participa en el transporte de acil-CoA (ácidos grasos activados) al interior de la mitocondria donde tiene lugar la β -oxidación de los ácidos grasos], por lo que, al disminuir los niveles de malonil-CoA, se estimula la β -oxidación de los

ácidos grasos. Por otro lado, aumenta la transcripción génica de la carnitina aciltransferasa I mediante la activación de CREB y esto contribuye a la estimulación de la β -oxidación [10, 19]. Con respecto a los triglicéridos (TG), el glucagón inhibe la lipogénesis y estimula la lipólisis, proceso en el que se produce la hidrólisis de los triglicéridos obteniendo ácidos grasos y glicerol. Ese aumento de la lipólisis es conseguido de dos formas:

- Mejorando la acción de la lipasa sensible a hormonas (LSH) en adipocitos [45] así como la de las enzimas triacilglicerol lipasa y diacilglicerol lipasa. Además el glucagón actúa sobre la perilipina, una proteína que rodea las gotas lipídicas que hay en el interior de los adipocitos. Dicha proteína es fosforilada por la PKA lo que origina un cambio conformacional que expone los triglicéridos que hay en el interior de las gotas lipídicas que rodea facilitando de este modo el acceso de la LSH y, por tanto, favoreciendo la lipólisis [49].
- Modulando la secreción de hormonas lipolíticas como la epinefrina, la hormona del crecimiento y el cortisol [10].

Por último, el glucagón incrementa la actividad del receptor LDL y la absorción de colesterol en los hepatocitos mejorando de esta manera la eliminación de LDL (lipoproteínas de baja densidad que llevan colesterol a los tejidos) [22].

Además de su acción en el metabolismo de lípidos, el glucagón estimula a través de diversos mecanismos la cetogénesis, proceso hepático en el que se obtienen, a partir de AG, cuerpos cetónicos, que son sustratos utilizados mayoritariamente por el cerebro como fuente de energía en ausencia de carbohidratos (situaciones de ayuno prolongado) [10].

→ Efectos en el metabolismo de aminoácidos

El glucagón aumenta la captación hepática de aminoácidos activando la transcripción de los genes que codifican los transportadores de aminoácidos presentes en la membrana de los hepatocitos. Además, activa el metabolismo de aminoácidos permitiendo la obtención del esqueleto carbonado que se usa para la gluconeogénesis y del grupo amino que se elimina del organismo mediante el ciclo de la urea. El glucagón estimula el ciclo de la urea mediante la regulación transcripcional de varias enzimas que participan en dicho ciclo, concretamente de la enzima N-acetil glutamato sintetasa (NAGS). Esta enzima permite la obtención de N-acetil glutamato (NAG) que es un activador alostérico de la enzima carbamoil fosfato sintetasa I (CPSI), primera enzima que interviene en el ciclo de la urea [19].

Cabe destacar la existencia de un circuito de retroalimentación entre el glucagón y los aminoácidos denominado eje células α – hepáticas: el glucagón induce el metabolismo hepático de aminoácidos y éstos estimulan la secreción de glucagón. Este hecho se dedujo al estudiar que el bloqueo del receptor de glucagón originaba un aumento de los niveles de aminoácidos (hiperaminoacidemia) y la hiperplasia de las células α pancreáticas lo que a su vez producía la hipersecreción de glucagón y, por tanto, de hiperglucagonemia [19, 20].

→ Efectos en la ingesta y saciedad

El glucagón reduce la ingesta de alimentos a través del eje hígado - nervio vago - cerebro: el hígado informa al cerebro a través del nervio vago de los cambios que se producen en los niveles circulantes de glucagón. Cuando aumentan los niveles de glucagón, el hígado manda a través del nervio vago señales de saciedad al cerebro donde se procesa la información y se inician los procesos que responden a dichas señales, que consisten en reducir la cantidad de alimento que se ingiere en cada comida, sin afectar a la frecuencia de la ingesta [23, 24]. Sin

embargo, el efecto anorexígeno que presenta el glucagón puede verse limitado en concentraciones fisiológicas y además, en condiciones de ayuno, es contrarrestado por el efecto de neuropéptidos orexigénicos de mayor potencia. Por otro lado, se piensa que el efecto anorexígeno del glucagón en condiciones suprafisiológicas podría deberse en parte a la reactividad cruzada con el receptor de GLP-1 [10] debido a la semejanza estructural que existe entre ambos péptidos. El GLP-1, tras su unión a su receptor, manda señales anorexigénicas a través del nervio vago al núcleo del tracto solitario, donde son procesadas y como resultado se inhibe la ingesta de alimentos. Además, el GLP-1 actúa sobre sus receptores presentes en el tracto gastrointestinal y, como consecuencia, se producen una serie de acciones que favorecen la reducción del apetito: inhibición de la secreción gástrica de ácido inducida por la ingesta de alimentos, retraso del vaciamiento gástrico y estimulación de la distensión gástrica, acciones que producen sensación de saciedad [46].

→ Efectos en el gasto energético

El glucagón aumenta la tasa metabólica y, por tanto, el gasto energético. Sin embargo, aún no se conoce exactamente el mecanismo por el cual produce dicho efecto. Por un lado, hay una amplia evidencia que sugiere que el glucagón actúa sobre el tejido adiposo marrón (tejido encargado de la termogénesis mediante la hidrólisis y oxidación de los ácidos grasos), activándolo y produciendo dicho efecto [10]. Sin embargo, estudios recientes realizados in vivo no han encontrado ningún efecto directo del glucagón sobre el tejido adiposo marrón[25]. Por otro lado, hay otros estudios realizados en roedores que evidencian que dicho efecto sobre el gasto energético está mediado en parte por el efecto indirecto del factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21) [26].

Este efecto del glucagón sobre el gasto energético junto con sus efectos sobre la ingesta y el uso de lípidos (lipólisis y oxidación de ácidos grasos) contribuyen a la pérdida de peso [10].

→ Efectos en el sistema cardiovascular

Farah y Tuttle fueron los primeros en demostrar el efecto del glucagón sobre el sistema cardiovascular: aumento de la frecuencia cardíaca (efecto cronotrópico positivo) y de la contractilidad cardíaca (efecto inotrópico positivo). En estudios realizados posteriormente, se ha comprobado que dichos efectos aparecen con niveles farmacológicos de glucagón, es decir, niveles suprafisiológicos conseguidos con dosis exógenas de glucagón; sin embargo, las concentraciones fisiológicas de glucagón no parecen tener ningún efecto sobre la contractilidad ni la frecuencia cardíaca. El responsable de dichos efectos cardioestimulantes es el aumento de AMPc que se produce tras la activación mediada por la proteína G_s-GCGR de la adenilato ciclasa. La activación de la adenilato ciclasa en el corazón requiere, como se ha dicho anteriormente, niveles farmacológicos de glucagón, pues los niveles dentro del rango fisiológico estimulan, a través de la vía de la fosfolipasa C (PLC), los efectos metabólicos. Además el glucagón activa la adenilato ciclasa sin afectar al receptor β-adrenérgico. Por todo ello, el glucagón es usado a dosis farmacológicas para el tratamiento de la depresión cardíaca aguda causada por betabloqueantes o inhibidores de los canales de calcio. La mayoría de los estudios informan que dichos efectos cardíacos se inician a los pocos minutos tras ser administrado el glucagón, alcanzando su pico máximo a los 5 minutos y con una duración de los efectos no superior a 20 minutos [27, 28].

→ Efectos sobre la autofagia

El glucagón estimula la autofagia hepática mediante el aumento del tamaño y la cantidad de vacuolas autofágicas, mejora la fragilidad osmótica y mecánica de los lisosomas hepáticos y cambia las propiedades de sedimentación de dichos lisosomas [10].

→ Efectos sobre el factor de crecimiento de fibroblastos 21

Hay una gran evidencia que indica que el glucagón estimula la expresión y la secreción del factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21), el cual es liberado por los hepatocitos a la circulación en condiciones de ayuno (momento en el que se libera el glucagón). Aunque no se conoce exactamente cómo el glucagón ejerce dicho efecto sobre el FGF21, se sabe que su secreción se estimula al aumentar los niveles de AMPc vía PKA-Epac y que su expresión crece al aumentar los ácidos grasos insaturados de cadena larga procedentes de la lipólisis inducida por el glucagón.

Además este factor tiene una gran importancia ya que se ha demostrado que modula distintos mecanismos implicados en los efectos biológicos del glucagón: reduce los niveles de glucosa en sangre por mecanismos independientes de la insulina y aumenta el gasto energético promoviendo, de esta manera, la pérdida de peso pero sin afectar a la ingesta [10].

→ Efectos sobre el páncreas

El glucagón estimula la secreción de insulina manteniendo de esta forma la normoglucemia. Para llevar a cabo dicha acción, actúa sobre sus receptores específicos (GCGR) presentes en la membrana de las células β pancreáticas. Además, hay estudios basados en la interrupción de la señalización de glucagón usando distintos métodos que evidencian que dicha hormona hiperglucemiante puede actuar sobre los receptores del péptido similar del glucagón tipo 1 (GLP-1 R) presentes en las células y activarlos, aunque en menor potencia que los GCGR. Tal y como ya se mencionó en el apartado de la secreción de glucagón, el GLP-1 es una hormona intestinal cuya estructura está relacionada con la del glucagón pero presenta efectos sobre el metabolismo de la glucosa opuestos (reduce la producción de glucosa). Además dicho péptido inhibe la secreción de glucagón y estimula la biosíntesis y la secreción de insulina de forma glucosa-dependiente. Por tanto, el glucagón actúa sobre las células β estimulando la secreción de insulina mediante la unión a receptores GCGR y GLP-1 R [29].

El glucagón también actúa sobre las células δ pancreáticas, las cuales presentan receptores GCGR, y estimula la secreción de somatostatina.

5.4. CONSECUENCIAS DE LA HIPERGLUCAGONEMIA

Como ya se explicó en la introducción, la hiperglucagonemia es la situación en la que los niveles de glucagón en sangre están muy por encima de lo normal, por lo que para su detección hay que tener en cuenta la estabilidad del glucagón así como la sensibilidad del ensayo utilizado para su determinación.

La hiperglucagonemia se ha detectado en diversas situaciones clínicas pero la presencia de glucagonomas es la situación que más se ha estudiado y que ha permitido un mayor conocimiento de las consecuencias derivadas de los niveles elevados de glucagón. El glucagonoma es un tumor neuroendocrino de baja incidencia que se localiza principalmente en la cola del páncreas (lugar donde hay mayor cantidad de islotes de Langerhans) y se caracteriza por la producción de cantidades extremadamente elevadas de glucagón por parte de las células α pancreáticas. Su principal síntoma es la aparición del llamado eritema

migratorio necrolítico, el cual comienza como un exantema eritematoso que se convierte primero en un endurecimiento con ampollas centrales y, posteriormente, en una costra que tras caerse deja la zona hiperpigmentada [32]. El conjunto de síntomas que se producen en las personas que presentan glucagonoma se denomina síndrome del glucagonoma.

Las consecuencias de la hiperglucagonemia derivan principalmente del papel del glucagón en el metabolismo energético de los nutrientes. Por tanto, como consecuencia del exceso de glucagón se potencian sus efectos fisiológicos y esto tiene diversas consecuencias entre las que destacan:

- Se estimulan los efectos gluconeogénicos y glucogenolíticos y, como consecuencia, se produce hiperglucemia, situación que conlleva al desarrollo de diabetes. Se debe tener en cuenta que la diabetes que se produce es leve siempre y cuando no esté alterada la secreción y/o la acción de la insulina [37, 38].
- Se acelera el metabolismo de los aminoácidos para obtener el esqueleto carbonado que es usado para la síntesis de glucosa en la gluconeogénesis y aumenta la ureagénesis. Este aumento del catabolismo de los aminoácidos origina una situación de hipoaminoacidemia (niveles de aminoácidos muy bajos). El eritema migratorio necrolítico que aparece cuando se tiene glucagonoma es consecuencia de los niveles extremadamente bajos de aminoácidos [37, 38].
- Se produce un aumento del catabolismo proteico y de lípidos y de la síntesis de cuerpos cetónicos. Sin embargo, estas situaciones no se agravan debido a la existencia de insulina que, a través de sus acciones, compensa los efectos derivados del exceso del glucagón. En el caso de diabéticos, en los que existe déficit y/o resistencia a la insulina, la situación se agrava llegándose a producir hipoproteïnemia, déficit de ácidos grasos esenciales y cetosis [39, 40].

Otras consecuencias derivadas de los niveles excesivamente elevados de glucagón detectadas en personas que presentan glucagonoma son anemia, pérdida de peso y diversos síntomas gastrointestinales asociados a la disminución de la motilidad intestinal que se asocian a la posible acción del glucagón sobre sus receptores presentes en el tracto gastrointestinal [37, 41]. Algo importante que se debe destacar es que los niveles de glucagón detectados en personas con glucagonoma son más altos que los detectados en otros pacientes que presentan otros trastornos que causan hiperglucagonemia, por lo que no todas las consecuencias que se producen en las personas con glucagonoma aparecen en esas otras personas que presentan niveles menos elevados de glucagón [39].

Se puede decir que la principal y más importante consecuencia derivada de la hiperglucagonemia y cuyo estudio ha despertado un gran interés es la diabetes por lo que se va a explicar en profundidad a continuación.

→ **Diabetes**

Antes de centrarse en la diabetes como tal, es importante conocer la relación existente entre el glucagón y la insulina. Ambos péptidos son las principales hormonas implicadas en la regulación de la homeostasis y metabolismo de la glucosa: el glucagón tiene acción hiperglucemiante y la insulina tiene acción hipoglucemiante. Como se ha visto en los apartados anteriores, cada hormona interviene en la regulación de la secreción de la otra. Insulina y glucagón controlan de forma conjunta el metabolismo hepático de la glucosa favoreciendo la producción de glucosa en situaciones de déficit de glucosa y el

almacenamiento de glucosa en situaciones de abundancia de glucosa. También controlan de forma conjunta el metabolismo de aminoácidos y proteínas.

Centrándose en su actuación conjunta en la homeostasis glucídica, en una situación de demanda de glucosa, se reduce la secreción de insulina y se estimula la secreción de glucagón. Al reducirse la secreción de insulina, ésta no ejerce el efecto inhibitorio sobre el hígado, lo que permite el aumento del efecto estimulante del glucagón sobre la producción hepática de glucosa. Diversos estudios han demostrado que cuando aumenta la secreción de insulina tras la ingesta de glucosa, la inhibición de la secreción de glucagón es producida por el aumento de los niveles de insulina y no por la hiperglucemia postprandial. Además, si el aumento de los niveles de glucosa en sangre no va acompañado de la liberación de insulina, la hiperglucemia estimula la secreción de glucagón [36].

Una vez que se conoce la relación entre el glucagón y la insulina se puede pasar a hablar de la diabetes. La diabetes es una enfermedad que se caracteriza por la presencia de hiperglucemia, la cual es debida a una acción deficiente de la insulina. Durante mucho tiempo, se ha explicado la patogenia de la diabetes mediante la teoría insulino-céntrica, la cual sugiere que la falta de insulina es la condición esencial y necesaria para el desarrollo de la diabetes y la responsable de todas las anormalidades metabólicas que se producen en la diabetes. Sin embargo, en 1970, Unger y Orci propusieron la hipótesis bihormonal para explicar el origen de la hiperglucemia característica de la diabetes. Según dicha hipótesis, tanto la hipoinsulinemia absoluta o relativa como la hiper glucagonemia son esenciales para el desarrollo de la diabetes. Desde entonces, diversas investigaciones han sugerido un papel fundamental de la hiper glucagonemia en el desarrollo de la diabetes [47].

La idea de que el glucagón tiene un papel fundamental en la patogénesis de la diabetes ha surgido al observar que el aumento de la producción hepática de glucosa y de cuerpos cetónicos (acciones propias del glucagón) son las alteraciones catabólicas que se producen cuando hay déficit de insulina y no se trata; y que la hiper glucagonemia absoluta o relativa está presente en todas las formas de diabetes, tanto en animales como en humanos [35]. Además, estudios basados en la administración de somatostatina (hormona que inhibe la secreción de glucagón) a perros a los que se les había inducido diabetes mediante la administración de aloxano (sustancia que destruye las células β pancreáticas) y a personas con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) a los que no se les había administrado su tratamiento con insulina mostraron que la hiper glucagonemia desaparecía y la hiperglucemia se reducía, a pesar de no haber insulina. Posteriormente, al administrar de forma exógena glucagón, la hiperglucemia volvía a aparecer. Estos estudios que evidenciaron que la eliminación del glucagón o de su acción reduce las manifestaciones metabólicas de la deficiencia de insulina constituyeron una prueba más de que el glucagón juega un papel clave en la patogenia de la diabetes [36]. Todas estas evidencias afirman la visión de la diabetes como un enfermedad bihormonal en la que la sobreproducción de glucosa hepática está causada por un exceso de glucagón en vez de estar causada directamente por la deficiencia de insulina [35]. Sin embargo, el papel del glucagón en la diabetes se puso en duda al observar que tanto animales como personas a los que se les había eliminado el páncreas desarrollaban diabetes, ya que se creía que solo había células α en el páncreas. Sin embargo, estudios realizados en 1970 pusieron de manifiesto la presencia de células α en el estómago (concretamente debajo del píloro), mostrando que las células α gástricas son más sensibles a pequeñas cantidades de insulina que las células α pancreáticas y que secretan cantidades muy elevadas de glucagón en ausencia de insulina [36].

Por otro lado, se ha atribuido al exceso de glucagón ser el responsable de las anomalías metabólicas de la diabetes que se consideraban como una consecuencia del déficit de insulina. Esto ha sido posible gracias a los estudios realizados en ratones que carecían del receptor de glucagón (ratones GCGR -/-), los cuales no respondían al glucagón y en los que se observó que al destruir la totalidad de las células β no se producía hiperglucemia ni cetoacidosis; mientras que en ratones con receptor de glucagón (ratones GCGR +/+), la destrucción de las células β dio lugar a hiperglucemia así como a la muerte a las seis semanas por cetoacidosis. Estas observaciones coinciden con los resultados obtenidos en otros estudios en los que el receptor de glucagón era bloqueado con antagonistas o con anticuerpos. Además dichos ratones GCGR -/- a los que se les había destruido las células β mostraban una tolerancia a la glucosa oral o intraperitoneal normal lo que sugería que la diabetes no se podía manifestar sin la acción del glucagón en ratones, y en humanos se demostró mediante los estudios realizados con somatostatina que se han descrito anteriormente [35, 36].

Todas estas observaciones relacionadas con el glucagón y su papel en la diabetes han llevado a Unger y a Cherrington a proponer una visión glucagonocéntrica de la fisiopatología de la diabetes [36]. Las evidencias en las que se han basado son: la presencia de hiperglucagonemia absoluta o relativa en todas las formas de diabetes mal controlada; la responsabilidad del glucagón del aumento de los procesos catabólicos que se producen cuando hay deficiencia de insulina; la desaparición de las anomalías catabólicas durante la ausencia total de insulina tras la administración de supresores de glucagón; y la observación de que ratones GCGR -/- no desarrollan diabetes tras la destrucción total de las células β [48].

En los últimos años, se ha sugerido que la secreción de glucagón alterada (hipersecreción en condiciones de hiperglucemia) observada en pacientes diabéticos podría deberse a la resistencia a insulina en las células α pancreáticas. El concepto de resistencia a insulina está asociado a la diabetes mellitus tipo 2, que es la diabetes caracterizada por una sensibilidad o respuesta reducida a la insulina por parte de los tejidos sobre los que actúa, principalmente hígado, músculo y tejido adiposo. Esta resistencia a la insulina hace que se reduzca la absorción celular de glucosa en dichos tejidos y, en consecuencia, se produzca hiperglucemia. Como se ha explicado a lo largo del trabajo, la insulina actúa sobre las células α pancreáticas e inhibe la secreción de glucagón, de forma que si dichas células presentaran resistencia a la insulina, ese efecto de la insulina sobre la secreción de glucagón se vería afectado por lo que aumentaría la secreción de glucagón (**Figura 6**) y, por consiguiente, los niveles del mismo, lo que produciría un aumento aún mayor de los niveles de glucosa en sangre [42].

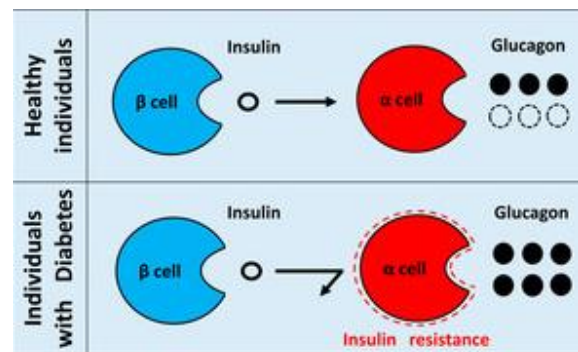


Figura 6. Hipótesis de la resistencia a insulina en células α pancreáticas sugerida en pacientes diabéticos. Imagen obtenida de: Honzawa N, Fujimoto K, Kitamura T. Cell Autonomous Dysfunction and Insulin Resistance in Pancreatic α Cells. Intern Journ of Molec Sciences [Internet]. 2019 [citado 22 abril 2020]; 20 (15). Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/15/3699/htm>

En la actualidad, el reconocimiento de la importancia que tiene el glucagón en la diabetes ha llevado a la investigación y desarrollo de antagonistas del receptor de glucagón y de anticuerpos dirigidos contra dicho receptor. Recientemente se ha desarrollado un compuesto,

conocido como LY2409021, de bajo peso molecular que actúa como antagonista del receptor de glucagón. Este compuesto ha mostrado una mejora en la glucemia de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tras doce semanas de uso pero también ha mostrado tener otros efectos (aumento de la presión arterial, aumento de peso y enfermedad de hígado graso) que han hecho que se suspenda su desarrollo [42]. Por otro lado, en ratones diabéticos se está investigando el efecto de un anticuerpo, REND 2.59, dirigido frente al receptor de glucagón que ha mostrado una mejora de la glucemia y de la enfermedad de hígado graso así como una reducción del peso [43].

6. CONCLUSIONES

En este trabajo se han discutido los principales aspectos de la biología del glucagón así como las consecuencias derivadas de los niveles elevados del mismo (hiperglucagonemia).

El glucagón es una hormona conocida desde hace mucho tiempo, sin embargo, todavía existen en la actualidad aspectos relacionados con su biología que se desconocen y cuya investigación constituye aún un gran desafío.

Además de ser producido mayoritariamente por las células α pancreáticas, también es producido en cantidades más pequeñas en células L intestinales y en neuronas del tronco encefálico. Se ha descubierto la presencia de células α productoras de elevadas cantidades de glucagón y con mayor sensibilidad a la insulina en el estómago. Por otro lado, a partir de su precursor, el proglucagón, se pueden obtener otros péptidos con los que guarda cierta similitud estructural y, por tanto, dificultan su determinación.

En cuanto a la regulación de su secreción, existe un amplio conocimiento acerca de todos los factores, no sólo la glucosa en sangre, que intervienen en dicha regulación pero, con algunos de ellos, aún se desconoce el mecanismo exacto por el cual regulan la secreción de glucagón.

El efecto fisiológico más estudiado y conocido del glucagón es su papel en el metabolismo de la glucosa (es una hormona hiperglucemiante) pero también presenta otros efectos que se continúan investigando hoy en día. Desempeña dichos efectos fisiológicos a través de las diversas vías de señalización que se desencadenan tras la unión a su receptor específico presente en la membrana de las células diana.

Respecto a las consecuencias derivadas del exceso de dicha hormona, se basan principalmente en la potenciación de los efectos que presenta sobre el metabolismo energético. Entre esas consecuencias destaca la aparición de diabetes, lo que ha despertado un gran interés en los últimos tiempos por conocer más detalles del papel desempeñado por el glucagón y su exceso en el desarrollo de la enfermedad. Durante mucho tiempo, la diabetes se ha relacionado exclusivamente con la insulina lo que ha hecho que todas las investigaciones estuviesen enfocadas al estudio de dicha hormona. Sin embargo, la existencia de evidencias que reconocen un papel fundamental del glucagón en la patogenia de la diabetes ha despertado en la actualidad un gran interés por el estudio y desarrollo de fármacos que tienen como diana terapéutica al receptor de glucagón.

Por tanto, investigaciones futuras sobre el glucagón podrían proporcionar un mayor conocimiento de su papel desempeñado en la diabetes así como determinar si el desarrollo de fármacos destinados a actuar sobre su receptor pueden llegar a constituir una estrategia terapéutica que permita mejorar el tratamiento actualmente disponible para la diabetes y, con ello, la calidad de vida de los pacientes diabéticos.

7. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Cabrera O, Berman DM, Kenyon NS, Ricordi C, Berggren PO, Caicedo A. The unique cytoarchitecture of human pancreatic islets has implications for islet cell function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103: 2334–2339.
- [2] Quesada I, Tuduri E, Ripoll C, Nadal A. Physiology of the pancreatic alpha-cell and glucagon secretion: role in glucose homeostasis and diabetes. *J Endocrinol*. 2008; 199: 5–19.
- [3] Simes LE, Brich T. Bioquímica orientada al análisis químico [Internet]. 1th ed. Córdoba – Argentina: Editorial Jorge Sarmiento Editor – Universitas; 2015 [citado 9 de marzo de 2020]. 370 p. Disponible en: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/universidadcomplutense-ebooks/reader.action?docID=4183447>
- [4] Von Mering J, Minkowski O. Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation. *Centralblatt für klinische Medizin, Leipzig*. 1889; 10: 393–394.
- [5] Kimball C, Murlin J. Aqueous extracts of pancreas. III. Some precipitation reactions of insulin. *J Biol Chem*. 1923; 58: 337–348.
- [6] Holst JJ. The Physiology of Glucagon-like Peptide 1. *Physiol Rev* [Internet]. 2007 [citado 14 de marzo de 2020]; 87: 1409-1439. Disponible en: <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2006>
- [7] Mineo I, Matsumura T, Shingu R, Namba M, Kuwajima M, Matsuzawa Y. The role of prohormone convertases PC1 (PC3) and PC2 in the cell-specific processing of proglucagon. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995; 207: 646–651.
- [8] Venugopal SK, Jialal I. Physiology, Glucagon. *StatPearls* [Internet]. 2020 Jan [citado 14 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537082/>
- [9] Quesada I, Tuduri E, Ripoll C, Nadal A. Physiology of the pancreatic alpha-cell and glucagon secretion: role in glucose homeostasis and diabetes. *J Endocrinol*. 2008; 199: 5–19.
- [10] Müller TD, Finan B, Clemmensen C, DiMarchi RD, Tschöp MH. The New Biology and Pharmacology of Glucagon. *Physiol Rev*. 2017; 97:721–766.
- [11] Zhou H, Zhang T, Harmon JS, Bryan J, Robertson RP. Zinc, not insulin, regulates the rat alpha-cell response to hypoglycemia in vivo. *Diabetes*. 2007; 56: 1107–1112.
- [12] Yoshimoto Y, Fukuyama Y, Horio Y, Inanobe A, Gotoh M, Kurachi Y. Somatostatin induces hyperpolarization in pancreatic islet alpha cells by activating a G protein-gated K⁺ channel. *FEBS Lett*. 1999; 444: 265–269.

- [13] Franklin I, Gromada J, Gjinovci A, Theander S, Wollheim CB. Beta-cell secretory products activate alpha-cell ATP-dependent potassium channels to inhibit glucagon release. *Diabetes*. 2005; 54: 1808–1815.
- [14] Kaneko K, Shirotani T, Araki E, Matsumoto K, Taguchi T, Motoshima H, Yoshizato K, Kishikawa H, Shichiri M. Insulin inhibits glucagon secretion by the activation of PI3kinase in In-R1-G9 cells. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999; 44: 83–92.
- [15] Wendt A, Birnir B, Buschard K, Gromada J, Salehi A, Sewing S, Rorsman P, Braun M. Glucose inhibition of glucagon secretion from rat alpha-cells is mediated by GABA released from neighboring beta-cells. *Diabetes*. 2004; 53: 1038–1045.
- [16] Xu E, Kumar M, Zhang Y, Ju W, Obata T, Zhang N, Liu S, Wendt A, Deng S, Ebina Y, Wheeler MB, Braun M, Wang Q. Intra-islet insulin suppresses glucagon release via GABA-GABAA receptor system. *Cell Metab*. 2006; 3: 47–58.
- [17] Kieffer TJ, Heller RS, Unson CG, Weir GC, Habener JF. Distribution of glucagon receptors on hormone-specific endocrine cells of rat pancreatic islets. *Endocrinology*. 1996; 137(11): 5119-25.
- [18] Meier JJ, Kjems LL, Veldhuis JD, Lefèbvre P, Butler PC. Postprandial suppression of glucagon secretion depends on intact pulsatile insulin secretion: further evidence for the intraislet insulin hypothesis. *Diabetes*. 2006; 55(4): 1051-1056.
- [19] Janah L, Kjeldsen S, Galsgaard KD, Winther- Sørensen M, Stojanovska E, Pedersen J, Knop FK, Holst JJ, Wewer Albrechtsen JW. Glucagon Receptor Signaling and Glucagon Resistance. *Int J Mol Sci [Internet]*. 2019 Jul [citado 22 de marzo de 2020]; 20(13): 3314. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/13/3314/htm>
- [20] Holst JJ, Albrechtsen NJW, Pedersen J, Knop FK. Glucagon and Amino Acids Are Linked in a Mutual Feedback Cycle: The Liver– α -Cell Axis. *Diabetes*. 2017; 66(2): 235-240.
- [21] Shipley RA, Humer EJ Jr. Carbohydrate and acetone body metabolism of liver slices and the effect of insulin. *Am J Physiol*. 1945; 144: 51.
- [22] Brown NF, Salter AM, Fears R, Brindley DN. Glucagon, cyclic AMP and adrenaline stimulate the degradation of low-density lipoprotein by cultured rat hepatocytes. *Biochem J*. 1989; 262: 425–429.
- [23] Geary N, Le Sauter J, Noh U. Glucagon acts in the liver to control spontaneous meal size in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 1993; 264: R116-R122.
- [24] Le Sauter J, Noh U, Geary N. Hepatic portal infusion of glucagon antibodies increases spontaneous meal size in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 1991; 261: R162-R165.
- [25] Salem V, Izzi-Engbeaya C, Coello C, Thomas DB, Chambers ES, Comninos AN, Buckley A, Win Z, Al-Nahas A, Rabiner EA, Gunn RN, Budge H, Symonds ME, Bloom SR, Tan TM, Dhillo WS. Glucagon increases energy expenditure independently of brown adipose tissue activation in humans. *Diabetes Obes Metab*. 2016; 18(1): 72-81.
- [26] Habegger KM, Stemmer K, Cheng C, Müller TD, Heppner KM, Ottaway N, Holland J, Hembree JL, Smiley D, Gelfanov V, Krishna R, Arafat AM, Konkar A, Belli S, Kapps M, Woods SC, Hofmann SM, D'Alessio D, Pfluger PT, Perez-Tilve D, Seeley RJ, Konishi M, Itoh N, Kharitonov A, Spranger J, DiMarchi RD, Tschöp MH. Fibroblast Growth Factor 21 Mediates Specific Glucagon Actions. *Diabetes*. 2013; 62(5): 1453–1463.

- [27] Hernández-Cascales J. Does glucagon have a positive inotropic effect in the human heart?. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2018 Nov [citado 27 marzo 2020]; 17 (148). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0791-z>
- [28] Meidahl-Petersen K, Bøgevig S, Juul-Holst J, Krag-Knop F, Bring-Christensen M. Hemodynamic Effects of Glucagon: A Literature Review. *Journ of Clinic Endocrin & Metab* [Internet]. 2018 May [citado 27 de marzo de 2020]; 103 (5): 1804-1812. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00050>
- [29] Svendsen B, Larsen O, Nordskov Gabe MB, Rosenkilde MM, Drucker DJ, Juul Holst J. Insulin Secretion Depends on Intra-islet Glucagon Signaling. *Cell Reports* [Internet]. 2018 Oct [citado 30 de marzo de 2020]; 25(5): 1127-1134. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.10.018>
- [30] Raskin P, Unger RH. Glucagon and Diabetes. *Med Clin of North America* [Internet]. 1978 [citado 19 de mayo de 2020]; 62 (4): 713-722. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025712516317679?via%3Dihub>
- [31] Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. *Ganong Fisiología médica* [Internet]. 25ª edición. México: McGraw-Hill; 2017 [citado 2 de abril de 2020]. Cap 24 p. 443. Disponible en: http://www.ingebook.com.bucm.idm.oclc.org/ib/NPcd/IB_Escritorio_Visualizar?cod_primaria=1000193&libro=8268#
- [32] Zinczuk J, Lewoniewska S, Zareba K, Pryczynicz A, Guzinska-Ustymowicz K. Glucagonoma as a rare case of neuroendocrine tumor of the pancreas: a case report. *Progress in Health Sciences* [Internet]. 2019 [citado 2 de abril de 2020]; 9(1): 105. Disponible en: [https://www.umb.edu.pl/photo/pliki/progress-file/current_issue/9.1/169-173_zinczuk .pdf](https://www.umb.edu.pl/photo/pliki/progress-file/current_issue/9.1/169-173_zinczuk.pdf)
- [33] Bak MJ, Wewer Albrechtsen NJ, Pedersen J, Knop FK, Vilsboll T, Jorgensen NB, Hartmann B, Deacon CF, Dragsted LO, Holst JJ. Specificity and sensitivity of commercially available assays for glucagon-like peptide-1 (GLP-1): implications for GLP-1 measurements in clinical studies. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16: 1155–1164.
- [34] Wewer Albrechtsen NJ, Hartmann B, Veedfald S, Windelov JA, Plamboeck A, Bojsen Moller KN, Idorn T, Feldt-Rasmussen B, Knop FK, Vilsboll T, MadsbadS, Deacon CF, Holst JJ. Hyperglucagonaemia analysed by glucagon sandwich ELISA: nonspecific interference or truly elevated levels?. *Diabetologia*. 2014; 57: 1919–1926.
- [35] Lee YH, Wang M, Yu X, Unger RH. Glucagon is the key factor in the development of diabetes. *Diabetologia* [Internet]. 2016 [citado 10 de abril de 2020 y 22 de abril de 2020]; 59: 1372-1375. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3965-9>
- [36] Unger RH, Cherrington AD. Glucagonocentric restructuring of diabetes: a pathophysiologic and therapeutic makeover. *J Clin Invest*. 2012; 122: 4-12.
- [37] Funk JL. Trastornos del páncreas endocrino. En: Hammer GD, Mcphee GD. *Fisiopatología de la enfermedad: una introducción a la medicina clínica* [Internet]. 7th ed. México: McGraw-Hill; 2015 [citado 12 de abril de 2020]. 757 p. Disponible en: http://www.ingebook.com.bucm.idm.oclc.org/ib/NPcd/IB_Escritorio_Visualizar?cod_primaria=1000193&libro=6712

- [38] Wewer Albrechtsen NJ, Pedersen J, Galsgaard KD, Winther-Sørensen M, Suppli MP, Janah L, Gromada J, Vilstrup H, Knop FK, Holst JJ. The Liver- α -Cell Axis and Type 2 Diabetes. *Endocr Rev* [Internet]. 2019 [citado 14 de abril de 2020]; 40 (5): 1353-1366. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00251>
- [39] Vinik A, Pacak K, Feliberti E, Perry RR. Glucagonoma Syndrome. *Endotext* [Internet]. 2017 [citado 14 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279041/>
- [40] Adeva-Andany MM, Funcasta-Calderón R, Fernández-Fernández C, Castro-Quintela E, Carneiro-Freire N. Metabolic effects of glucagon in humans. *J Clin Transl Endocrinol* [Internet]. 2018 [citado 14 de abril de 2020]; 15: 45-53. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6312800/>
- [41] Steven Leichter MD. Clinical and Metabolic Aspects of Glucagonoma. *Medicine* [Internet]. 1980 [citado 15 de abril de 2020]; 59 (2): 100-113. Disponible en: https://journals.lww.com/md-journal/Citation/1980/03000/Clinical_and_Metabolic_Aspects_of_Glucagonoma.2.aspx
- [42] Honzawa N, Fujimoto K, Kitamura T. Cell Autonomous Dysfunction and Insulin Resistance in Pancreatic α Cells. *Intern Journ of Molec Sciences* [Internet]. 2019 [citado 22 de abril de 2020]; 20 (15). Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/15/3699/htm>
- [43] Sharma AX, Quittner-Strom EB, Lee Y, Johnson JA, Martin SA, Yu X, Li J, Lu J, Cai Z, Chen S, et al. Glucagon receptor antagonism improves glucose metabolism and cardiac function by promoting amp-mediated protein kinase in diabetic mice. *Cell Rep*. 2018; 22: 1760-1773.
- [44] Unger RH, Eisentraut AM, Mc CM, Keller S, Lanz HC, Madison LL. Glucagon antibodies and their use for immunoassay for glucagon. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1959; 102: 621–623.
- [45] Perea A, Clemente F, Martinell J, Villanueva-Penacarrillo ML, Valverde I. Physiological effect of glucagon in human isolated adipocytes. *Horm Metab Res*. 1995; 27: 372-375.
- [46] Álvarez Crespo M, González Matías LC, Gil Lozano M, Fontans Paz S, Romaní Pérez M, Vigo Gago E, Mallo Ferrer F. Las hormonas gastrointestinales en el control de la ingesta de alimentos. *Endocr y Nutric* [Internet]. 2009 [citado 1 de mayo de 2020]; 56 (6): 317-330. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-las-hormonas-gastrointestinales-el-control-S1575092209719461>
- [47] Gromada J, Franklin I, Wollheim C.B. α -Cells of the Endocrine Pancreas: 35 Years of Research but the Enigma Remains. *Endocrine Reviews* [Internet]. 2007 Feb [citado 7 mayo 2020]; 28(1): 84–116. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/er.2006-0007>
- [48] Godoy-Matos AF. The role of glucagon on type 2 diabetes at a glance. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2014 [citado 7 de mayo de 2020]; 6 (91). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1758-5996-6-91>
- [49] Sánchez-Salazar B. Vías de señalización que participan en la regulación de la lipólisis en adipocitos. *Rev Educ Bioquim* [Internet]. 2006 [citado 18 de mayo de 2020]; 25(003): 80-84. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/490/49025303.pdf>