

Traballo de  
fin de grao

**GLP-1 no metabolismo: implicacións en diabetes e  
obesidade**

**GLP-1 en el metabolismo: implicaciones en diabetes  
y obesidad**

**GLP-1 in metabolism: implications in diabetes and  
obesity**

**Autor:** Pablo González Alonso

**Titor:** Carlos Diéguez González

**Cotitora:** María Jesús González Rellán

**Departamento:** Fisioloxía

Xullo 2024

## ÍNDICE

1. Resumen/Resumo/Abstract.....	4
2. Introducción.....	7
2.1. Conceptos generales sobre las incretinas.....	7
2.2. Péptido similar al glucagón (GLP-1).....	10
2.2.1. Acciones no relacionadas con el metabolismo de glucosa.....	11
2.3. Polipéptido inhibidor gástrico (GIP).....	15
2.3.1. Acciones no relacionadas con el metabolismo de glucosa.....	15
2.4. Papel del glucagón en la regulación de la glucosa.....	17
3. Justificación.....	20
4. Objetivos.....	21
5. Metodología.....	21
6. Terapias basadas en GLP-1 para el tratamiento de DM2.....	22
7. Terapias basadas en GLP-1 para el tratamiento de la obesidad.....	25
8. Líneas de investigación de los fármacos relacionados con GLP-1.....	28
9. Discusión.....	35
10. Conclusiones.....	36
11. Bibliografía.....	37

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Efecto incretina.....	7
Figura 2. Procesamiento del proglucagón.....	9
Figura 3. Órganos diana de GLP-1.....	12
Figura 4. Órganos diana de GIP.....	16
Figura 5. Efecto del glucagón en la secreción de insulina.....	18
Figura 6. Estructura molecular GLP-1RAs basados en GLP-1 humano.....	22
Figura 7. Estructura molecular GLP-1RAs basados en exendina.....	23
Figura 8. Esquema temporal GLP-1RAs en el tratamiento de DM2.....	24
Figura 9. Esquema temporal GLP-1RAs en el tratamiento de la obesidad.....	25

Figura 10. Gráfico resumen estudios STEP.....	27
Figura 11. Estructura molecular del maridebart cafraglutide.....	29
Figura 12. Reducción de peso de al menos un 10% con orforglipron.....	30
Figura 13. Abordaje multiagonista de fármacos GLP-1.....	31
Figura 14. Futuro de las terapias basadas en GLP-1.....	32
Figura 15. Estructura molecular del binomio gen/complejo portador.....	33

## ABREVIATURAS

**GLP-1:** Glucagon Like Peptide-1  
**GIP:** Gastric Inhibitory Polypeptide  
**GLP-1R:** Receptor de GLP-1  
**GLP-1RA:** Agonista del receptor de GLP-1  
**DM2:** Diabetes Mellitus tipo 2  
**PC2:** Prohormona Convertasa 2  
**PC1/3:** Prohormona Convertasa 1/3  
**GLP-2:** Glucagon Like Peptide-2  
**DPP-4:** Dipeptidil Peptidasa-4  
**GIP-R:** Receptor de GIP  
**IMC:** Índice de Masa Corporal  
**SNC:** Sistema Nervioso Central  
**ARNm:** Ácido Ribonucleico mensajero  
**GCGR:** G protein Coupled Glucagon Receptor  
**HbA1c:** hemoglobina glucosilada  
**DM1:** Diabetes Mellitus tipo 1  
**GRPP:** Glycentin-Related PolyPeptide  
**MPGF:** Major ProGlucagon Fragment  
**IP:** Intervening Peptide  
**POMC:** PrOopioMelanoCortin  
**CART:** Cocaine- and Amphetamine- Regulated Transcript  
**FDA:** Food and Drug Administration

## RESUMEN

Las incretinas son un grupo de hormonas producidas a nivel gastrointestinal que juegan un papel importante en la regulación de la homeostasis de la glucosa, principalmente aumentando la secreción pancreática de insulina. Estas son secretadas en su mayoría tras la ingesta oral de nutrientes, en especial de carbohidratos y grasas. Sin embargo, sus acciones no se limitan al control de la glucemia, desempeñando un rol importante también en la regulación de la ingesta, la pérdida de peso, el vaciamiento gástrico, la formación o destrucción de tejido graso y diversas funciones no relacionadas con el metabolismo de glucosa, como podrían ser sus efectos cardioprotectores o neuroprotectores, entre muchos otros.

El objetivo de esta revisión narrativa es sintetizar la información disponible acerca de las aplicaciones terapéuticas de los tratamientos relacionados con las incretinas, centrándose específicamente en Diabetes Mellitus y obesidad, incluyendo la última información sobre las nuevas moléculas mono-, dual-, y tripleagonistas, su potencial y una crítica acerca de la posible evolución de este campo de investigación en el futuro.

Para ello, se ha realizado una búsqueda bibliográfica en el repositorio digital PubMed (MEDLINE) utilizando diversos términos MeSH en combinación con operadores booleanos, llevando a cabo de manera posterior una selección de los estudios que pudieran exponer de manera más eficaz el panorama actual de las terapias relacionadas con GLP-1. En la elaboración del presente trabajo, siempre se han consultado y citado los artículos originales que recogen los resultados de los ensayos clínicos en humanos, así como en los que se describen en modelos preclínicos los potenciales mecanismos moleculares implicados.

Los múltiples efectos de las incretinas despertaron el interés por poder fabricar análogos sintéticos que fueran capaces de resistir la rápida degradación que estas hormonas sufren por la acción de la enzima DPP-4. Tras el aislamiento de manera casual del péptido exendin-4 de la saliva del lagarto “Gila Monster” y el descubrimiento de que este era homólogo al GLP-1 humano, no tardó en comercializarse su forma sintética, el exenatide, administrándose 2 veces al día de manera subcutánea. Tras esto, diversas fórmulas se fueron desarrollando, incluyendo formas de inyección semanal o de administración oral, entre otras.

Además, al observarse una pérdida de peso de manera generalizada en los pacientes diabéticos tratados con GLP-1RAs, comenzaron a estudiarse sus posibles aplicaciones en el tratamiento de la obesidad, siendo aprobado en el año 2014 el primer GLP-1RA con esta indicación.

Hoy en día existen diversas líneas de investigación abiertas con respecto a los tratamientos relacionados con las incretinas, especialmente relacionadas con el agonismo/antagonismo múltiple de varios receptores a la vez, con el fin de mejorar la eficacia de los mismos en el tratamiento de diabetes y obesidad.

**Palabras clave:** Agonistas del receptor del péptido similar a glucagón-1, Diabetes, Glucagón, Incretina, Péptido similar al glucagón-1, Polipéptido inhibidor gástrico, Obesidad.

## RESUMO

As incretinas son un grupo de hormonas producidas a nivel gastrointestinal que xogan un papel importante na regulación da homeostase da glicosa, principalmente aumentando a secreción pancreática de insulina. Estas son segregadas na súa maioría trala inxesta oral de nutrientes, en especial de carbohidratos e graxas. Sen embargo, as súas accións non se limitan ao control da glicemia, desempeñando un rol importante tamén na regulación da inxesta, a perda de peso, o baleirado gástrico, a formación ou destrución de tecido graxo e diversas funcións non relacionadas co metabolismo de glicosa, como poderían ser os seus efectos cardioprotectores ou neuroprotectores, entre moitos outros.

O obxectivo desta revisión narrativa é sintetizar a información dispoñíbel acerca das aplicacións terapéuticas dos tratamentos relacionados cas incretinas, centrándose especificamente en Diabetes Mellitus e obesidade, incluíndo a última información sobre as novas moléculas mono, dual- e tripleagonistas, o seu potencial e unha crítica acerca da posíbel evolución deste campo de investigación nun futuro.

Para elo, realizouse unha búsqueda bibliográfica no repositorio dixital PubMed (MEDLINE) utilizando diversos termos MeSH en combinación con operadores booleanos, levando a cabo de xeito posterior unha selección dos estudos que, baixo criterio do redactor, puideran expoñer de xeito máis eficaz o panorama actual das terapias relacionadas co GLP-1. Na elaboración do presente traballo, sempre se consultaron e citaron os artigos orixinais que recollen os resultados dos ensaios clínicos en humanos, así como nos que se describen en modelos preclínicos os potenciais mecanismos moleculares implicados.

Os múltiples efectos das incretinas despertaron o interese por poder fabricar análogos sintéticos que foran quen de resistir a rápida degradación que estas hormonas sofren pola activación da enzima DPP-4. Tralo illamento de maneira casual do péptido exendin-4 da saliva do lagarto “Gila Monster” e o descubrimento de que este era homólogo ao GLP-1 humano, non tardou en comercializarse a súa forma sintética, o exenatide, administrándose 2 veces ao día de xeito subcutáneo. Tras isto, diversas fórmulas foron sendo desenvolvidas, incluíndo formas de inxección semanal ou de administración oral, entre outras.

Ademais, ao observarse unha perda de peso de xeito xeral nos pacientes diabéticos tratados con GLP-1RAs, comezaron a estudarse as súas posibles aplicacións no tratamento da obesidade, sendo aprobado no ano 2014 o primeiro GLP-1RA con esta indicación.

Hoxe en día existen diversas liñas de investigación abertas con respecto aos tratamentos relacionados cas incretinas, especialmente relacionadas co agonsimo/antagonismo múltiple de varios receptores á vez, co fin de mellorar a eficacia dos mesmos no tratamento da diabetes e a obesidade.

**Palabras clave:** Agonistas do receptor do péptido semellante ao glucagón-1, Diabetes, Glucagón, Incretina, Péptido semellante ao glucagón-1, Polipéptido inhibidor gástrico, Obesidade.

## ABSTRACT

Incretins are a group of hormones produced in the gastrointestinal tract that play an important role in regulating glucose homeostasis, primarily by increasing pancreatic insulin secretion. These are mostly secreted following the oral intake of nutrients, especially carbohydrates and fats. However, their actions are not limited to the regulation of glucose levels; they also play a significant role in regulating intake, weight loss, gastric emptying, the formation or destruction of fat tissue, and various functions not related to glucose metabolism, such as their cardioprotective or neuroprotective effects, among many others.

The objective of this narrative review is to synthesize the available information about the therapeutic applications of treatments related to incretins, focusing specifically on Diabetes Mellitus and obesity, including the latest information on mono-, dual- and triple-agonist molecules, their potential, and a critique of the possible evolution of this field of research in the future.

To achieve this, a bibliographic search was conducted in the PubMed (MEDLINE) digital library using various MeSH terms in combination with Boolean operators, followed by a selection of studies that, in the opinion of the author, could most effectively present the current landscape of GLP-1 related therapies. In the preparation of this paper, the original articles that collect the results of clinical trials in humans have always been consulted and cited, as well as those that describe the potential molecular mechanisms involved in preclinical models.

The multiple effects of incretins sparked interest in the development of synthetic analogues capable of resisting the rapid degradation these hormones undergo due to the action of the enzyme DPP-4. After the serendipitous isolation of the peptide exendin-4 from the saliva of the "Gila Monster" lizard and the discovery that it was homologous to human GLP-1, its synthetic form, exenatide, was quickly commercialized and administered subcutaneously twice a day. Following this, various formulations were developed, including weekly injection forms or oral administration, among others.

Moreover, upon observing generalized weight loss in diabetic patients treated with GLP-1RAs, their potential applications in the treatment of obesity began to be studied, with the first GLP-1RA approved for this indication in 2014.

Nowadays, there are several lines of research open regarding treatments related to incretins, especially those related to the multiple agonism/antagonism of several receptors simultaneously, in order to improve their efficacy in the treatment of diabetes and obesity.

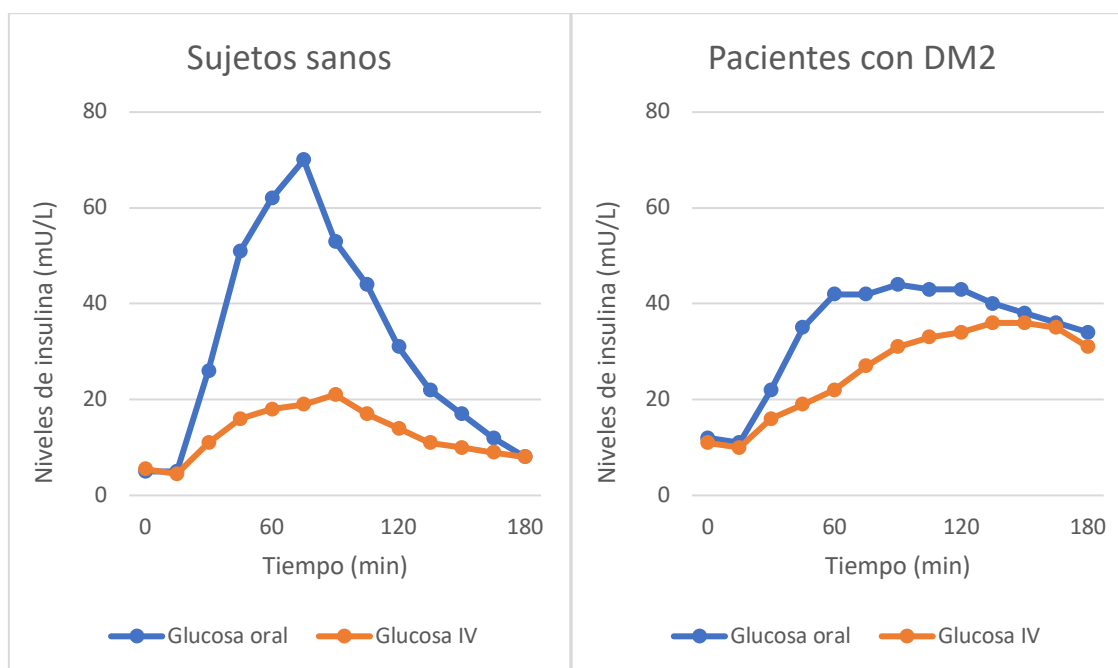
**Key words:** Diabetes, Gastric inhibitory polypeptide, Glucagon, Glucagon-like peptide-1, Glucagon-like peptide-1 receptor agonists, Incretin, Obesity.

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1. Conceptos generales sobre las incretinas

La insulina es la principal hormona hipoglucemiante, la cual tiene como principal función promover la captación de glucosa por parte de los diferentes tejidos y órganos tras la ingesta, así como suprimir la gluconeogénesis hepática y favorecer la glucogenogénesis y lipogénesis en tejidos metabólicamente relevantes como el tejido adiposo, el hígado y el músculo. Estas importantes acciones de la insulina tienen como finalidad regular los niveles de glucosa principalmente tras la ingesta, cuando estos se incrementan dramáticamente. Para ello, la insulina es secretada rápidamente por el páncreas tras la ingesta de alimentos. En 1964, importantes experimentos llevados a cabo por McIntyre et al y Elrick et al, permitieron avanzar el conocimiento respecto a cómo la insulina es secretada a nivel pancreático, ya que observaron que la vía de administración de la glucosa influía de forma severa en la cantidad de insulina liberada a nivel pancreático (1,2), como se recoge en la **Figura 1**.

Cuando un individuo sano ingiere glucosa por vía oral se genera una mayor respuesta en la secreción de insulina que si se le administrara la misma cantidad por vía intravenosa a pesar de inducir niveles de glicemia similares, como se puede observar en la **Figura 1**. Esto es lo que se conoce como “efecto incretina” (3).

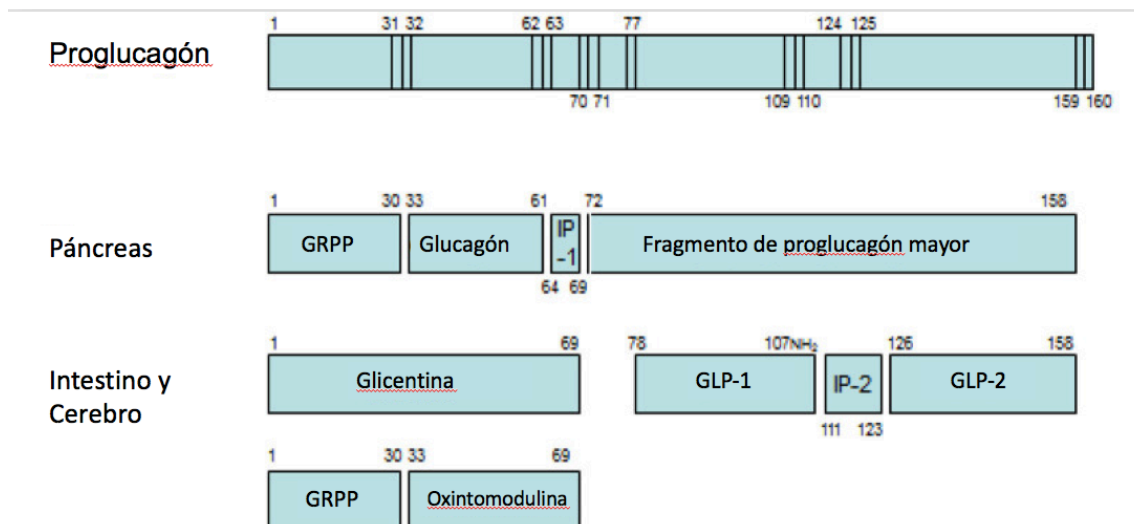


**Figura 1.** Niveles sanguíneos de insulina después de una carga oral de glucosa (50g/400mL) y durante una infusión intravenosa “isoglucémica” de glucosa en pacientes metabólicamente sanos y pacientes con DM2. (Adaptado de Nauck MA, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeld W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29:46-52 (3)).

La existencia de dicho efecto sugiere la existencia de un mecanismo a nivel gastrointestinal que produce una liberación mayor de insulina y, en efecto, esto se debe a un grupo de hormonas denominadas incretinas, responsables de dicho efecto homónimo. Estas son un grupo de proteínas producidas en el intestino como respuesta a la ingesta oral, especialmente de carbohidratos. Su acción es hormonal, y se basa principalmente en el aumento de la secreción de insulina (4). De este modo, durante los años 1969-1971 se caracterizó la primera incretina, el polipéptido inhibidor gástrico, GIP (5).

En 1986 se hizo una observación radical, publicada por los investigadores Nauck et al, donde describían que en pacientes con diabetes tipo 2 se observaban niveles equivalentes de GIP circulante tras la ingesta de glucosa oral, pero sin embargo, el efecto incretina o la capacidad de secretar insulina en respuesta a glucosa se perdía en este grupo de pacientes (3). Un año después, en 1987, se descubrió y caracterizó la existencia de GLP-1 (de sus siglas en inglés *Glucagon-like peptide 1*), resultando ser una incretina más potente que GIP en la estimulación de la secreción de insulina y la disminución de la glucemia, incluso en condiciones de diabetes y resistencia a insulina (6).

El GLP-1 se sintetiza a partir de su hormona precursora, el proglucagón. El gen del proglucagón (*GCG*) se localiza en humanos en el cromosoma 2 (2q36-137), y codifica el polipéptido homónimo proglucagón, de 160 aminoácidos. El proglucagón es un polipéptido que da lugar a diferentes fragmentos o péptidos de menor longitud según el tejido o tipo celular en el que se procese a través de un proceso proteolítico postranscripcional, mediado por la actividad de las proteínas convertasas (PC2 y PC 1/3), que tienen una actividad dependiente de tejido. De este modo, los subproductos que se obtienen como resultado del procesamiento proteolítico del proglucagón dependen de la enzima convertasa que se encargue de llevarlo a cabo. El gen del proglucagón en humanos se expresa en las células alfa pancreáticas, las células L intestinales y ciertas neuronas localizadas en el núcleo caudal y el hipotálamo (7). En las primeras, es donde se localiza la Prohormona Convertasa 2 (PC2) y, en los restantes, la Prohormona Convertasa 1/3 (PC 1/3), tal y como se describe en la **Figura 2**. Los principales productos del procesamiento proteolítico del proglucagón son GRPP (de las siglas en inglés *glycentin-related polypeptide*), glucagón, IP-1 (de las siglas en inglés *intervening peptide-1*), el fragmento de proglucagón mayor (o MPGF, de las siglas en inglés *major proglucagon fragment*), glucagón, glicentina, GLP-2 (de las siglas en inglés *Glucagon-like peptide 2*), IP-2 (de las siglas en inglés *intervening peptide-2*), oxintomodulina y GLP-1.



**Figura 2.** Procesamiento del proglucagón en el páncreas, el intestino y el cerebro. Adaptada de Holst JJ (8).

En las células alfa, mediado su procesamiento por la PC2, su principal producto es el glucagón. La expresión del gen del proglucagón en dichas células está estimulada por el ayuno y la hipoglucemia y se encuentra inhibida por la insulina (7). Es importante destacar que, cuando se estimula la producción y secreción del glucagón, todos los demás subproductos del proglucagón, donde se incluyen el GRPP, IP-1 y MPGF se cree que son liberados también junto con el glucagón (8), aunque resultan en péptidos inactivos (9). En este tejido, el procesamiento de MPGF puede dar lugar también a pequeñas cantidades de GLP-1, aunque residuales y de escasa relevancia fisiológica comparadas con el sintetizado y secretado en el intestino (10).

En las células L intestinales, los principales productos del proglucagón, mediado dicho proceso por la PC 1/3, son la glicentina (aunque resulta en un péptido inactivo), GLP-1, GLP-2 y oxytomodulin, todos ellos péptidos activos (9). Al igual que en el páncreas, las partes restantes de la molécula de proglucagón también son liberadas (11).

GIP activo es una proteína de 42 aminoácidos que deriva del procesamiento proteolítico del preproGIP de 153 aminoácidos, sintetizada a partir del gen *GIP*, que en humanos se localiza en el cromosoma 17 (q21.3-q22) (7).

La importante capacidad de las incretinas de promover la secreción de insulina y regular el metabolismo de la glucosa las postuló desde muy temprano como estrategias farmacológicas para tratar la diabetes tipo 2. Sin embargo, su corta vida media en circulación, siendo rápidamente degradadas por la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) (9, 12), evidenció la necesidad del desarrollo farmacológico de moléculas lo más similares posible a las que un ser humano produce de manera endógena, pero tratando de aumentar su vida media.

## 2.2. Péptido similar al glucagón (GLP-1)

El GLP-1 es una incretina producida y liberada por las células L, localizadas principalmente en el yeyuno distal, el íleon y el colon (7). Aunque dichas células se ven estimuladas directamente por los nutrientes absorbidos en el intestino, se han apreciado aumentos de los niveles plasmáticos de GLP-1 tan solo unos minutos tras el inicio de la ingesta, lo que sugiere la posibilidad de que una señal endocrina y neural provoque su secreción antes de que estos las estimulen (13).

Su vida media es realmente corta, en torno a 1-2 minutos tras su secreción, debido a la rápida degradación que sufre por acción de la enzima DPP-4 (14).

El GLP-1 ejerce sus funciones actuando específicamente sobre su receptor, el GLP-1R (de las siglas en inglés *Glucagon-like peptide -1 receptor*), que pertenece a la familia de receptores acoplados a proteínas G, en la cual también se incluyen los receptores de GLP-2, glucagón y GIP. Las proteínas G, también conocidas como proteínas de unión a nucleótidos de guanina, son una familia de proteínas que actúan como interruptores moleculares en diversas vías de señalización celular. Su nombre proviene de su capacidad para unirse e hidrolizar guanosín trifosfato (GTP) (15). Estas proteínas juegan un papel crucial en la transducción de señales desde receptores en la superficie celular hacia el interior de la célula, activando señales intracelulares en respuesta a la unión del receptor con su ligando, en este caso, GLP-1. El GLP-1R se localiza principalmente en el sistema nervioso central (en neuronas, astrocitos y oligodendrocitos), el sistema vascular (células endoteliales y musculares de los vasos sanguíneos y cardiomiocitos y células endoteliales del corazón), en el pulmón (células endoteliales), el hígado (células endoteliales y células  $\gamma\delta$ -T del sistema inmune), el páncreas (células  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\delta$ ), los riñones (células musculares de los vasos sanguíneos) y el intestino (neuronas del sistema nervioso entérico y células del sistema inmune localizadas en los linfocitos intraepiteliales, conocidos como IELs) (16) como se representa en la **Figura 3**.

Como hemos visto al comienzo, GLP-1 es responsable de regular en gran medida el metabolismo de la glucosa, induciendo la secreción de insulina por parte de las células beta del islote en respuesta a elevaciones en sus niveles plasmáticos. En ellas, la acción de GLP-1 se basa en la activación de vías de señalización intracelular con el fin de regular la secreción y biosíntesis de insulina, además de tener efectos tróficos sobre la propia célula beta, mediante la inhibición de la apoptosis y la mejoría de la proliferación celular (17), como se ve representado en la **Figura 3**. Es importante señalar que las acciones de GLP-1 sobre las células  $\beta$  del páncreas induciendo la secreción de insulina son dependientes de la glucemia, de modo que GLP-1 solo ejerce esta función en condiciones de hiperglucemia, pero no hipoglucemia. De forma complementaria a todos estos efectos, algunos estudios también señalan que GLP-1 ejerce un efecto protector, apreciándose una reducción de la amenaza de muerte inducida por glucosa y lípidos *in vitro* (18). También las células  $\alpha$  del páncreas se ven influidas por esta hormona. En ellas, GLP-1 actúa inhibiendo la secreción de glucagón por parte de las mismas de una forma dependiente también de la glucemia, aunque este proceso no parece suceder en situaciones de hipoglucemia (19).

El control de la glucemia por parte de GLP-1 no solo se ejerce a nivel pancreático, sino que también destacan sus acciones a nivel gastrointestinal, donde GLP-1 ha demostrado disminuir el tono del músculo liso estomacal y estimular el esfínter pilórico, retrasando el vaciamiento gástrico (20). Estas acciones se llevan a cabo a través del eje neurológico intestino-cerebro, mediante el cual el GLP-1 actúa sobre su receptor localizado en neuronas del sistema nervioso entérico y el sistema nervioso central (21). En relación con esto, en un estudio llevado a cabo por Varin et al, se demostró que la pérdida selectiva de GLP-1R en el sistema nervioso entérico, en el modelo animal de ratones knockout  $GLP-1R^{\Delta Phox2b^{-/-}}$ , tenía como resultado un aceleramiento del vaciamiento gástrico (22), resaltando la relevancia de la activación del GLP-1R del sistema nervioso entérico en el control del vaciamiento gástrico.

Un vaciamiento gástrico más lento contribuye a una mayor sensación de saciedad, lo que puede influir también en el control del apetito y la ingesta de alimentos. Además, al ralentizar la velocidad con la que los alimentos y los nutrientes se liberan en el intestino delgado, GLP-1 ayuda a suavizar los picos de glucosa postprandial, mejorando el control de la glucemia.

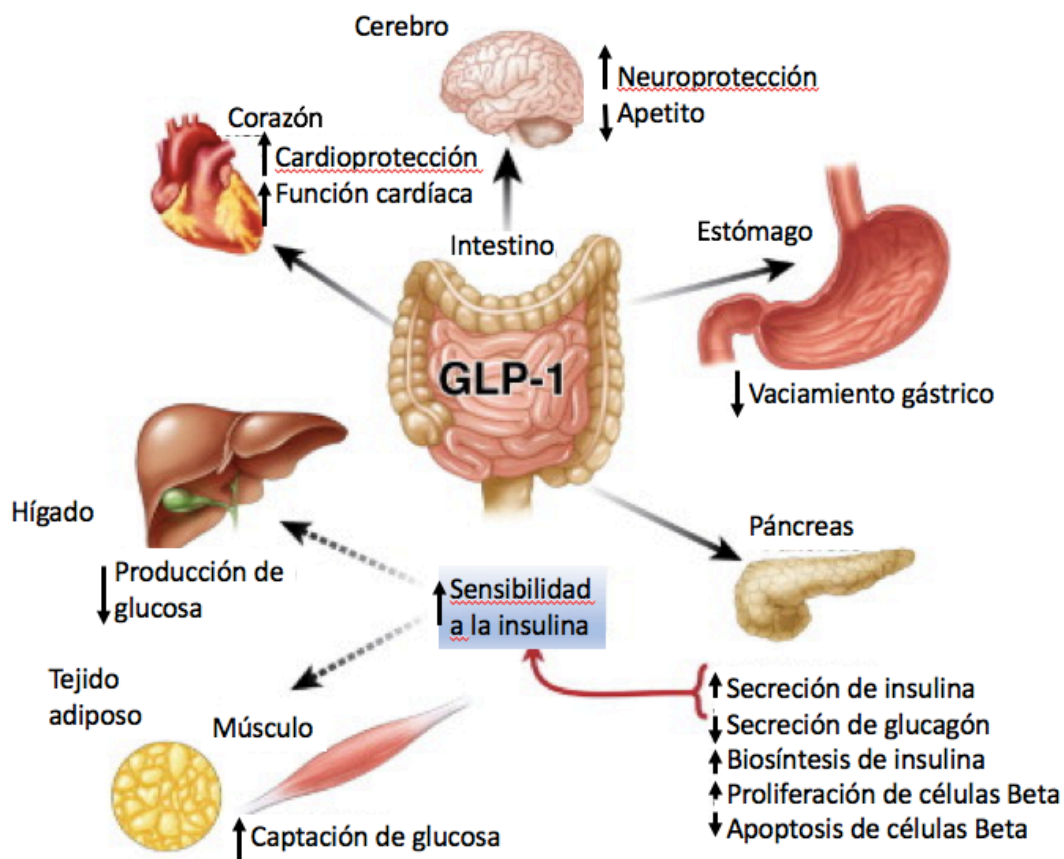
La expresión y, en cualquier caso, la relevancia de la expresión de GLP-1R en tejidos como músculo, tejido adiposo y hepatocitos es algo sobre lo que existe controversia, sin que en este momento se pueda asegurar hasta qué punto un posible efecto directo de GLP-1 sobre estos tejidos sea capaz de influenciar o no los niveles de glucosa y/o la sensibilidad a la insulina, independientemente de cambios en los niveles de insulina o glucagón (23, 24).

## **2.2.1. Acciones no relacionadas con el metabolismo de la glucosa**

### **2.2.1.2. Sistema cardiovascular**

A raíz de los efectos perjudiciales mostrados por la rosiglitazona (fármaco antidiabético de la clase de las tiazolidinedionas) sobre el sistema cardiovascular, que incrementaba el riesgo de infarto de miocardio (25), aumentaron las preocupaciones sobre los posibles efectos secundarios de todos los nuevos medicamentos antidiabéticos sobre el sistema cardiovascular. A raíz de ello, en el año 2008 la FDA decidió recomendar la realización de ensayos para evaluar los efectos cardiovasculares de todos los nuevos medicamentos antidiabéticos, siendo un requisito que estos nuevos fármacos no afectasen o empeorasen la salud cardiovascular (26). Como consecuencia de esta medida, se empezaron a estudiar los efectos sobre el sistema cardiovascular de los medicamentos antidiabéticos basados en GLP-1, observándose que no solo han demostrado no ser inferiores al placebo sino también han demostrado superioridad en términos de sus resultados y beneficios cardiovasculares. Estos efectos van más allá de su función en el control glucémico, y se extienden a la protección vascular, la mejora de la función cardíaca y la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares adversos, incluyendo reducción de la TA en individuos hipertensos, disminución de la inflamación en los vasos y reducción de accidente cardiovascular isquémico (27).

De hecho, los análogos de GLP-1, han demostrado reducir los porcentajes de infarto de miocardio, muerte por causa cardiovascular y mortalidad global en pacientes con DM2, sugiriendo un posible efecto cardioprotector también en personas con dicha patología (28), como vemos representado en la **figura 3**.



**Figura 3.** Órganos donde actúa GLP-1 y sus correspondientes acciones. Adaptada de Baggio LI, Drucker DJ. *Biology of Incretins:GLP-1 and GIP.* *Gastroenterology* 2007; 132:2131-2157 (7).

Ciertos GLP-1RA como el liraglutide parecen disminuir la agregación plaquetaria inducida por la acción del tromboxano tras varias semanas de tratamiento. Concretamente en el estudio citado de Cahill et al. en los sujetos seleccionados, que eran pacientes obesos sometidos a varias semanas de tratamiento, se pudo observar esta acción (29). En el mismo, se observa que dicho efecto del fármaco era neutralizado por un antagonista de GLP-1R como exendin, sugiriendo que los beneficios antiagregantes observados eran consecuencia directa de la acción del fármaco.

En pacientes con DM2, como se observa en el metaanálisis llevado a cabo por Giugliano et al (30), los GLP-1RA han demostrado reducir los eventos cardiovasculares mayores en un 14%, muerte por causa cardiovascular en un 13%, infarto no mortal en un 16%, hospitalización por fallo cardíaco en un 10% y la mortalidad global en un 12%.

Los efectos beneficiosos de los GLP-1RA sobre el sistema cardiovascular no solo se observan en pacientes con DM2, sino también en pacientes con obesidad y enfermedad cardiovascular preestablecida pero sin diabetes, tal y como demostraron Lincoff et al (31).

En este ensayo clínico se incluyeron pacientes mayores de 45 años, con un IMC igual o superior a 27, de los cuales todos presentaban enfermedades cardiovasculares previas pero no DM2. De los 17.604 pacientes del estudio, aproximadamente la mitad fueron tratados con semaglutide y la otra mitad con placebo, durante 34 +/- 13 meses. Las conclusiones a las que llegaron fueron que el tratamiento con semaglutide era superior al placebo, reduciendo la incidencia de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal un 20%.

También, recientemente, se han llevado a cabo estudios que se centraron en analizar la evolución de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada en pacientes obesos y pacientes obesos que padecían, además, DM2. En ambos se observó que el tratamiento con semaglutide, en comparación con el placebo, se asociaba a un menor número de síntomas relacionados con dicha insuficiencia cardíaca y una mayor pérdida de peso (32, 33). Sin embargo, estos beneficios no se consiguieron observar en pacientes con fracción de eyección reducida (34, 35). Dados estos resultados, en marzo de 2024 la FDA aprobó el uso del GLP-1RA Wegovy (semaglutide) para reducir la muerte por causas cardiovasculares en pacientes con obesidad y enfermedad cardiovascular preestablecida.

Si bien se cree que los beneficios en la reducción de eventos cardiovasculares graves podrían atribuirse también a una reducción de la aterosclerosis, lo cual se ha podido comprobar en ratones (36), en humanos todavía es una incógnita.

### **2.2.1.3. Sistema nervioso**

Los GLP-1R están presentes en diversas regiones del SNC que controlan funciones relacionadas con el control de la homeostasis como podrían ser la conducta alimentaria, la motilidad gástrica, la regulación de la glucosa y la función cardiovascular (7).

En los últimos años, se ha hecho especialmente popular el efecto de los análogos de GLP-1 en cuanto a la disminución de la sensación de hambre, representado en la **figura 3**, y la repercusión que esto podría tener en el tratamiento de la obesidad. Drucker et al (37) demostraron que el tratamiento con análogos de receptor de GLP-1 se asociaba a una reducción de la ingesta y, en consecuencia, pérdida de peso en animales. Flint et al, llevando a cabo un ensayo en voluntarios adultos sanos, fueron capaces de replicar el mismo efecto en humanos. (38)

Esta acción, sin embargo, parece tener más que ver con la activación de GLP-1R localizados a nivel del SNC, concretamente en el hipotálamo y el troncoencéfalo, y no tanto con los del islote pancreático como demostraron Sisley et al (39) suprimiendo los GLP-1R en el cerebro, observándose la pérdida de dichas acciones anorexigénicas aún con la administración de liraglutide, pero no de los efectos en cuanto a la regulación de los niveles sanguíneos de glucosa. Por el contrario, en el mismo estudio, observaron que la pérdida de estos receptores no afectaba al control fisiológico de la ingesta o el peso, incluso en ratones con una dieta con alto contenido en lípidos.

Cabría destacar también el estudio de Secher et al (40) en el cual se trata de observar la importancia de los GLP-1R hipotalámicos en la respuesta anorexigénica inducida por análogos de GLP-1.

Mediante la administración de liraglutide fluorescente, se observó que los análogos de GLP-1 ejercen sus acciones principalmente en los núcleos hipotalámicos que expresan POMC (del inglés *proopiomelanocortin*) y CART (de las siglas en inglés *cocaine- and amphetamine-regulated transcript*), y que la captación a nivel cerebral del fármaco estaba inhibida en ratones knockout sin GLP-1R, indicando que la captación de dicho medicamento es dependiente de la presencia de los receptores de GLP-1.

Los efectos del GLP-1 endógeno en este aspecto son modestos comparados con la administración exógena de los análogos farmacológicos. Aunque el GLP-1 endógeno puede interactuar con los GLP-1R presentes en las fibras nerviosas que comunican con el núcleo parabraquial que permite la finalización de la ingesta (41), la relevancia de este mecanismo en el control del peso a largo plazo es mínima.

Si estos fármacos podrían ejercer algún efecto protector a nivel cerebral sigue siendo una incógnita. Algunos estudios como el de Avilés-Olmos et al examinaron los efectos de dos dosis diarias de exenatide (un agonista de GLP-1R) durante un año en personas con Párkinson, consiguiendo algunas mejoras modestas en escalas de actividad de la enfermedad y de valoración de la demencia, sin embargo, el estudio contaba con una muestra (44 pacientes en total, de los cuales 20 tomaron el tratamiento con exenatide) insuficiente para valorar los resultados de manera definitiva (42).

Algunos ensayos clínicos están teniendo lugar en la actualidad, valorando los beneficios potenciales de los análogos de GLP-1 en enfermedades neurodegenerativas. Un ejemplo de esto podría ser la aplicación de semaglutide en pacientes con enfermedad de Alzheimer en estadios precoces (NCT04777396), aunque habrá que esperar a conocer sus resultados para valorar los efectos que presentan.

#### **2.2.1.4. Sistema inmune**

El GLP-1 parece jugar un papel también en la mediación de la inflamación, siendo secretado cuando las células L perciben signos de esta (29). Tanto en pacientes que padecen DM2, como en los que no, las acciones de GLP-1 parecen reducir la inflamación de manera aguda y global en todo el organismo (43, 44). Esto parece también tener lugar no solo con el GLP-1 nativo sino también con los análogos farmacológicos (44).

Las acciones mediante las cuales el GLP-1 provoca esta disminución de la inflamación a nivel sistémico no están claras pero el hecho de que los transcritos de ARNm de GLP-1R sean mínimos o indetectables en órganos linfáticos como el timo y el bazo, además de en células de linaje hematopoyético, comparadas con los linfocitos intraepiteliales intestinales (que son los que mayor expresión de GLP-1R tienen dentro del sistema inmune) parece indicar que sus mecanismos de influencia en las células inmunes son indirectos (45). En relación con esta observación, recientemente se ha demostrado en modelos preclínicos que la acción del GLP-1R del sistema nervioso central, concretamente en las regiones del hipotálamo y tronco encefálico, es necesaria para las acciones antiinflamatorias de GLP-1 ante la inflamación sistémica aguda causada por el lipopolisacárido (LPS), indicando la importancia del cerebro como mediador de las acciones antiinflamatorias de GLP-1 (46).

Esta teoría también se ve apoyada por otras evidencias como el hecho de que, a pesar de que GLP-1R no se expresa en los hepatocitos, sí que se han observado disminuciones de la inflamación hepática en gente a tratamiento con análogos de GLP-1R que padecen esteatosis hepática no alcohólica (47).

### **2.3. Polipéptido inhibidor gástrico (GIP)**

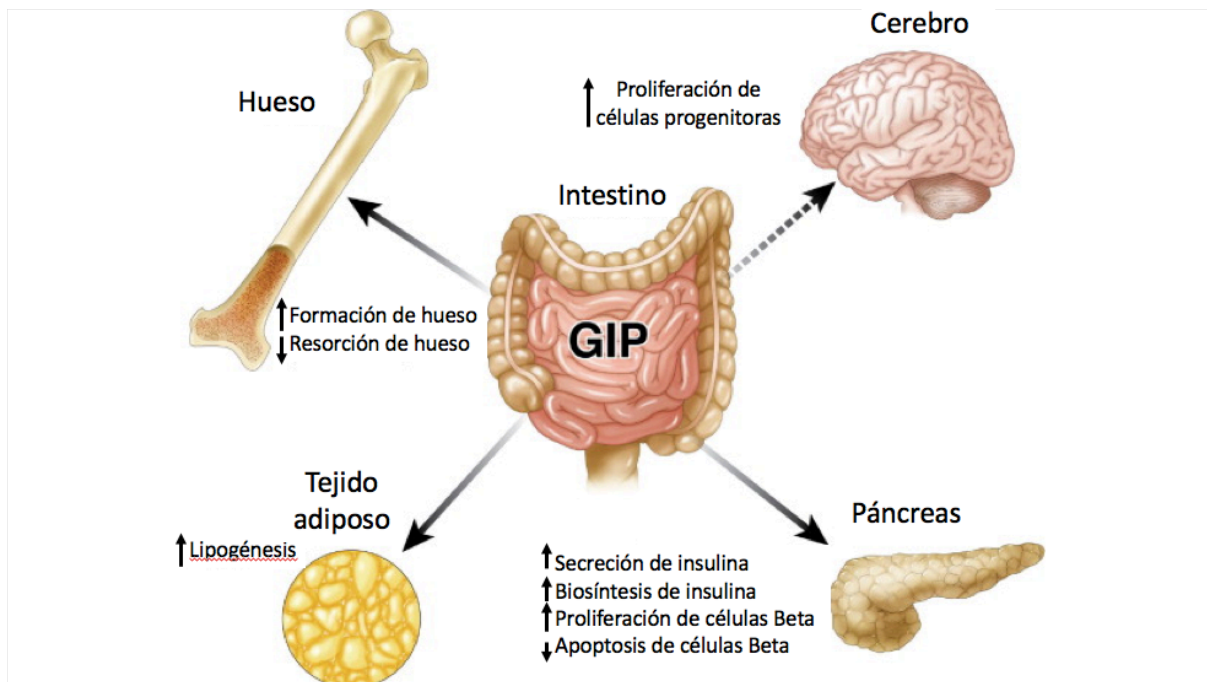
Por su parte, GIP, es sintetizado por las células K, las cuales se encuentran principalmente en el duodeno y el yeyuno proximal, y son estimuladas para su secreción ante la absorción intestinal de glucosa y lípidos, especialmente estos últimos (7). Esto tiene una cierta relevancia, ya que la secreción de GIP se encuentra disminuida en individuos con malabsorción intestinal, o ante la administración de fármacos que pudieran reducir dicha absorción de nutrientes (48).

A pesar de que tanto GIP como GLP-1 sufren una rápida degradación por la enzima DPP-4, la vida media del primero es más larga, situándose en torno a unos 5-7 minutos tras su secreción por parte de la célula K (49).

La función principal de GIP, al actuar como hormona incretina, es regular los niveles de glucosa mediante acciones directas sobre sus receptores en el páncreas, más concretamente en la célula beta del islote. En ellas, se une a receptores acoplados a la proteína G para fomentar la liberación de insulina. En estas células, las acciones de GIP son análogas a las de GLP-1, promoviendo la secreción de la misma. También se han observado efectos similares a GLP-1 en cuanto a la mejora de la supervivencia de las células beta y el estímulo de su proliferación (50), como se destaca en la **Figura 4**. De nuevo, de forma similar a GLP-1, también se ha demostrado que ejerce cierta actividad en las células alfa, estimulando la comunicación paracrina con las células beta (11).

#### **2.3.1 Acciones no relacionadas con el metabolismo de la glucosa**

GIP también es capaz de desarrollar sus acciones hormonales, aunque con una relevancia menor, en otros tejidos fuera del páncreas, representados en la **Figura 4**, como podrían ser el adiposo, el sistema nervioso o el hueso (7), además de estimular la liberación de glucagón en ciertas circunstancias. Es tan así que, de hecho, el gen que codifica el receptor de GIP (GIP-R) se expresa en muchos más sitios que los citados, como podrían ser el tejido adrenal, corazón, pituitaria, tráquea... pero se conoce muy poco sobre los factores reguladores de su expresión (51).



**Figura 4.** Órganos donde actúa GIP y sus diferentes acciones. Adaptada de Baggio LI, Drucker DJ. *Biology of Incretins:GLP-1 and GIP. Gastroenterology* 2007; 132:2131-2157 (7).

### 2.3.1.1. Hueso

La expresión de GIP-R en el tejido óseo se asocia a la formación de hueso, comprobándose esto midiendo la actividad de la fosfatasa alcalina y el colágeno tipo 1 (52). También se observó un aumento de la densidad ósea en ratas a las que se les había practicado una anexectomía, las cuales actúan como modelo a la hora de ver el efecto de GIP en la osteoporosis postmenopáusica (53).

Además de promover la formación ósea, como podemos observar en la **Figura 4**, también se ha observado un efecto inhibitorio en la resorción del mismo tras la administración exógena de GIP en roedores (54).

De forma más curiosa si cabe, se ha observado que ratones knockout para GIP-R muestran reducciones en la formación de hueso así como mayores niveles de calcio plasmático tras la ingesta, lo cual puede sugerir que GIP podría desempeñar un rol crucial en el depósito de calcio en el hueso. Por el contrario, la administración aguda de GIP exógeno en humanos no modifica los marcadores de remodelado óseo y, el hecho de si su administración crónica en humanos podría modificar de alguna manera estos parámetros sigue siendo desconocida (55).

### **2.3.1.2. Tejido adiposo**

Como ya se ha mencionado, la ingesta de lípidos es un potente estimulador de la secreción de GIP en humanos. Los efectos anabólicos de GIP en el tejido adiposo van desde la estimulación de la síntesis de ácidos grasos hasta la regulación de la síntesis de lipasa, la reducción de la lipólisis estimulada por glucagón y la incorporación de ácidos grasos en triglicéridos estimulada por la insulina (7).

Ejemplo de este efecto lipogénico es que, ratones knockout para GIP-R de manera global, son resistentes a la obesidad inducida por una dieta rica en grasas incluso tras meses de administración de la misma (56). A pesar de que la ingesta es equiparable entre los ratones knockout para GIP-R y los ratones normales, los primeros tienden a acumular menos grasa en sus adipocitos, utilizando la grasa como sustrato energético en mayor medida que los segundos (56). Respaldando aún más dichos hallazgos, modelos de roedores knockout GIP-R obesos ganan menos peso y presentan una mejor tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina comparados con ratones obesos que sí expresan GIP-R (56).

Por tanto, como mencionan los Doctores Baggio y Drucker (5), a pesar de que no hay una correlación directa entre obesidad y los niveles de GIP en humanos, los beneficios de la inhibición o estimulación de GIP-R necesitan ser considerados en futuras aplicaciones terapéuticas de GIP. Esto teniendo en cuenta el balance entre los beneficios en el control de la glucosa y, por la contra, su efecto lipogénico.

### **2.3.1.3. Sistema nervioso central**

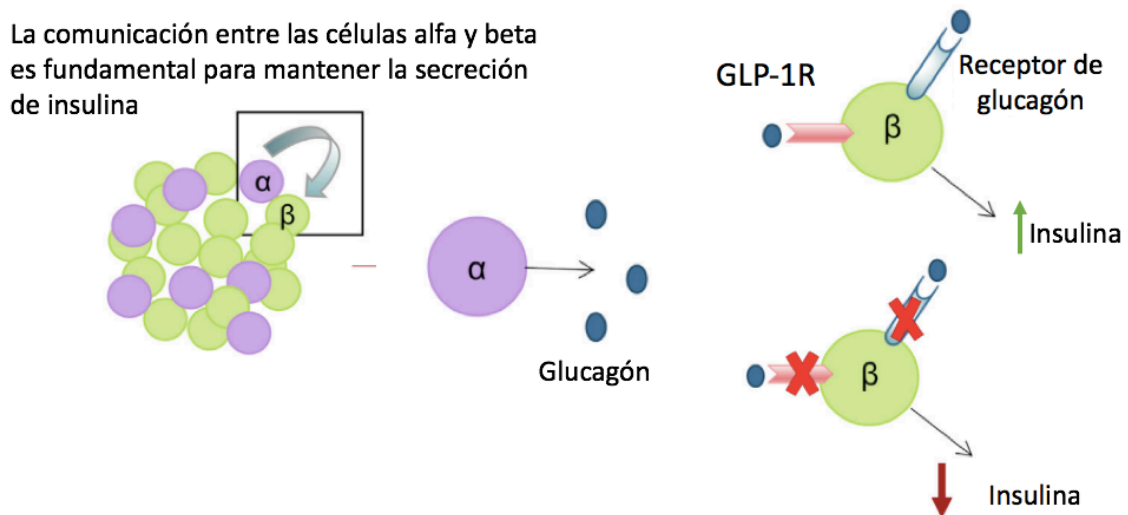
En el SNC, GIP-R se expresa en diversas regiones del cerebro, incluyendo la corteza cerebral, el hipocampo y el bulbo olfatorio (7), tanto en células gliales como neuronas, además de células vasculares (57). La administración exógena de GIP induce proliferación de las células germinales del hipocampo in vivo en roedores (58), hecho representado en la **Figura 4**. En relación con lo mismo, ratones knockout para GIP-R presentan menos células nuevas que proliferen en el giro dentado (58) y los ratones modificados genéticamente para expresar más GIP-R de lo normal presentan mejor coordinación sensitivo-motora y memoria de reconocimiento comparado con ratones sin modificaciones. De esto se deduce que GIP podría jugar cierto papel en la proliferación de células germinales y en la conducta, aunque más estudios necesitan desarrollarse al respecto (58).

## **2.4. Papel del glucagón en la regulación de la glucosa**

El glucagón es una hormona peptídica secretada por las células alfa pancreáticas. Su acción se desarrolla principal, aunque no únicamente, en el hígado. Esta se produce directamente a través del receptor GCGR aunque también de manera indirecta a través de, por ejemplo, el GLP-1R presente en las células beta pancreáticas (59) y la regulación de la secreción de hormonas como la insulina (60), como se puede observar de manera esquemática en la **Figura 5**.

Es mediante estos mecanismos, de hecho, como se cree que el glucagón podría contribuir al efecto incretina, aunque no son los únicos. También se ha observado una secreción de glucagón dependiente de GIP-R en las células alfa pancreáticas como respuesta a la ingesta (61).

Si bien es verdad que el glucagón aumenta la glucemia mediante la estimulación de la glucogenólisis y la gluconeogénesis, estos efectos solo son efectivos a corto plazo por la estimulación de la secreción de insulina que también ejerce dicha hormona (62,63).



**Figura 5.** Efecto del glucagón en la regulación de la secreción de insulina por su acción paracrina en las células pancreáticas. Cuando se inhibe dicha señalización los niveles de insulina disminuyen. Imagen adaptada de Svendsen B, Larsen O, Gabe MBN, Christiansen CB, Rosenkilde MM, Drucker DJ, Holst JJ. *Insulin Secretion Depends on Intra-islet Glucagon Signaling. Cell Rep. 2018 Oct 30;25(5):1127-1134 (63).*

Aún así, cabe destacar que es probable que las acciones fisiológicas del glucagón difieran entre los estados postprandiales y de ayuno e incluso según los macronutrientes ingeridos con las comidas, siendo una ingesta alta en carbohidratos inhibitoria de la secreción de glucagón, mientras que una ingesta más variada, incluyendo proteínas, podría aumentarla, contrarrestando la secreción de insulina inducida por los aminoácidos, la cual podría resultar en una potencial hipoglucemia (64).

El glucagón, administrado a dosis por encima de sus niveles fisiológicos, ha demostrado presentar un efecto lipolítico a nivel de los adipocitos en humanos (65). Si bien a nivel fisiológico el glucagón parece ejercer acciones directas en el metabolismo de los adipocitos, estas parecen ser menores (65). A nivel hepático, la síntesis de lípidos se ve suprimida tras la administración de glucagón de manera exógena (66). El glucagón estimula la beta oxidación de ácidos grasos e inhibe la formación de Malonil-Coenzima A, la cual es el primer intermediario en la síntesis de ácidos grasos (67).

En modelos animales, el glucagón reduce la ingesta de alimentos cuando se administra tanto de manera periférica como en el SNC (68, 69). En ratones, la infusión del mismo en la vena porta ha demostrado reducir la cantidad de comida que estos consumen durante las ingestas (69). Apoyando dichas afirmaciones, la administración de anticuerpos anti-glucagón en la vena porta de los roedores aumenta la cantidad de comida que ingieren (70).

Estas observaciones han llevado a teorizar el hecho de que el glucagón podría actuar en el hígado para generar una sensación de saciedad, conectándose con el SNC a través de la rama hepática del nervio vago (71).

Dadas las acciones lipolíticas del glucagón en el hígado y sus efectos anorexigénicos, la coestimulación del GCGR y GLP-1R se plantearía como una nueva línea de investigación en el desarrollo de fármacos relacionados con las incretinas, como se detallará más adelante.

### 3. JUSTIFICACIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad que afecta al metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas, con una etiopatogenia diversa, y se caracteriza por niveles elevados de glucosa plasmática, lo cual puede dar lugar al desarrollo de complicaciones tanto agudas (cetoacidosis, descompensaciones hiperglucémicas hiperosmolares...) como crónicas (retinopatía, nefropatía, neuropatía, etc.). Concretamente en España, la prevalencia de DM en mayores de edad es del 13.8%, del cual se estima que alrededor de un 50% se encuentra sin diagnosticar. De todos ellos, el 90% de los casos se corresponden con diabetes mellitus tipo 2.

La obesidad, por su parte, es una enfermedad crónica multifactorial fruto de interacción entre el genotipo y el ambiente. Se define por un exceso de peso con respecto al que le correspondería tener a una persona por su talla, sexo y edad. Habitualmente se clasifica atendiendo al IMC (Índice de Masa Corporal), definido como el cociente entre el peso en kilogramos partido por la talla al cuadrado medida en metros. Según la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad, se considera que un individuo es obeso cuando su IMC es mayor o igual a 30 kg/m<sup>2</sup>. Esta es la enfermedad metabólica más prevalente en el mundo occidental, presentando en España una incidencia superior al 17%. El exceso de peso supone un incremento proporcional en mortalidad atribuible principalmente a enfermedad cardiovascular, diabetes, hipertensión arterial y cáncer.

El primer análogo de GLP-1 para el tratamiento de la diabetes fue aprobado en el 2005. Desde entonces, tras casi 20 años en clínica, sus beneficiosos efectos en el metabolismo de la glucosa, la obesidad y el sistema cardiovascular entre otros han hecho de los análogos de GLP-1 una verdadera revolución, ofreciendo una opción de tratamiento a enfermedades de gran incidencia como la diabetes y la obesidad, las cuales, suponían un desafío clínico. Tanto es así que, de hecho, la revista *Science* ha nombrado las terapias relacionadas con GLP-1 el “breakthrough” del pasado año 2023. Y de manera aún más reciente, este mismo año, se les ha concedido a los investigadores Daniel J. Drucker, Jeffrey M. Friedman, Svetlana Mojsov, Joel F. Habener y Jens Juul Holst, muchos de ellos citados en este mismo trabajo, el Premio Princesa de Asturias de investigación por su labor en el campo de las incretinas.

A pesar del éxito actual de los GLP-1RA en el control del metabolismo de la glucosa y la diabetes, la investigación y el desarrollo relacionado con los análogos de GLP-1 continúa, y recientemente, han tenido lugar grandes novedades en este ámbito, con nuevos análogos y multiagonistas aprobados para su uso en clínica. La disponibilidad de nuevos tratamientos, nuevas formas de administración e incluso combinaciones de diferentes dianas terapéuticas, en forma de multiagonistas, con el objetivo común de manejar farmacológicamente la diabetes y la obesidad, son solo algunos de los avances que se pueden citar como ejemplo de esto.

Por todo ello, al ser un tema con tantas novedades de manera constante, la realización de revisiones de manera periódica de la literatura existente sobre el mismo es necesaria para poder sintetizar la información de manera efectiva y mantenerse actualizado en cuanto a los descubrimientos más novedosos.

## **4. OBJETIVOS**

El objetivo de esta revisión narrativa es sintetizar la información disponible acerca de las aplicaciones terapéuticas de los tratamientos relacionados con las incretinas, centrándose específicamente en Diabetes Mellitus y obesidad, así como de evaluar la progresión que se espera en el campo.

## **5. METODOLOGÍA**

Con el fin de sintetizar la amplia cantidad de información en lo concerniente a las aplicaciones terapéuticas de GLP-1 o sus análogos, para esta revisión narrativa se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica en la base de datos online PubMed entre las fechas 12/04/2024 y 15/06/2024. Para ello, se emplearon términos MeSH y operadores booleanos de la siguiente manera: “GLP-1” AND “diabetes” OR “obesity”.

Tras esto, se procedieron a seleccionar los artículos que, según criterio del redactor, se consideraron más valiosos para poder lograr el objetivo de la revisión, dentro de los que cumplieran los criterios de haber sido escritos en inglés o español y encontrarse disponible el texto completo. Se incluyeron revisiones, revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos publicados en los últimos 5 años, haciendo excepciones puntuales cuando se haya podido considerar que la información aportada por un artículo era lo suficientemente relevante como para poder ser citado a pesar de no cumplir las condiciones previas. También se han incluido los artículos y estudios originales publicados con más antigüedad, que sentaron las bases para el desarrollo actual y más moderno de la farmacología basada en los análogos de GLP-1R, imprescindibles para entender las vías moleculares implicadas en los efectos observados tanto en humanos como en modelos preclínicos.

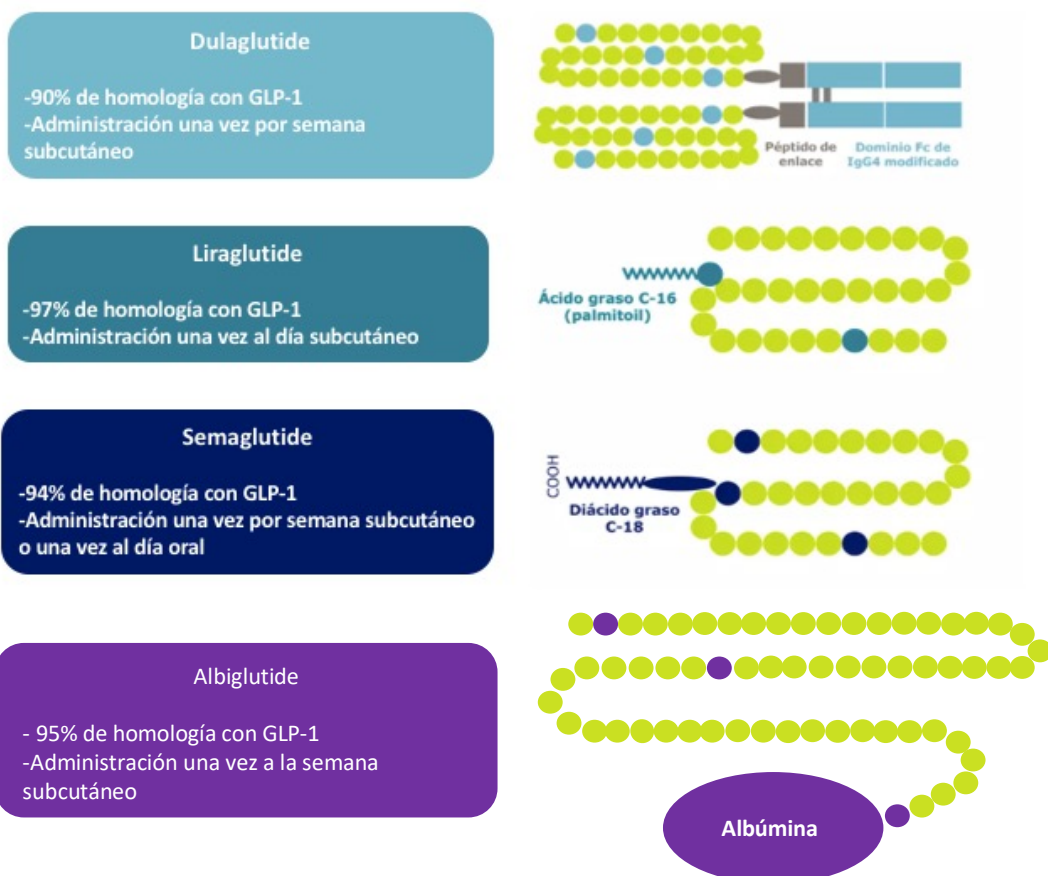
## 6. TERAPIAS BASADAS EN GLP-1 PARA EL TRATAMIENTO DE DM2

Las múltiples acciones que el GLP-1 desempeña en cuanto a la regulación de la glucosa y la ingesta, conllevaron un incremento de la motivación en cuanto al desarrollo de fármacos que fueran capaces de replicar las acciones del GLP-1 endógeno pero pudiendo resistir la degradación tan rápida sufrida por la acción de la hormona DPP-4 para permitir una frecuencia de administración razonable (72). Fruto de un hallazgo casual, el péptido exendin-4, aislado en la saliva del lagarto *Heloderma Suspectum*, conocido también como “Gila monster”, demostró ser homólogo al GLP-1 humano y capaz, por consiguiente, de unirse y activar los GLP-1R (73). Fue así como se comenzó a elaborar dicho péptido de manera sintética, siendo nombrado como exenatide (cuya estructura molecular se refleja de manera esquemática en la **Figura 7**), siendo este el primer análogo de GLP-1 en ser aprobado para el tratamiento de DM2 en el año 2005 (74) (**Figura 8**).

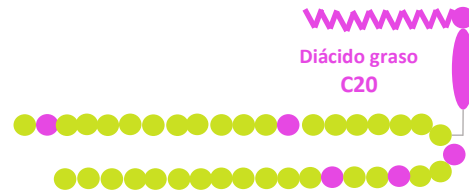
La forma de presentación del exenatide consistía en un inyectable que se debía administrar 2 veces al día (7). Esto presentaba un claro problema en cuanto a la comodidad del tratamiento y las posibles faltas de adherencia al mismo que podría acarrear.

Por ello, se buscaron maneras de reducir la eliminación de estos péptidos, aumentando su vida media y pudiendo aumentar el lapso de tiempo que debía transcurrir entre una dosis y la siguiente. Así, liraglutide fue aprobado en el 2009 (**Figura 8**) como un inyectable que se administraba de manera subcutánea una vez al día. Esto se consiguió mediante la unión del péptido análogo de GLP-1 a una cadena libre de ácidos grasos, como se puede observar en la representación conceptual de la **Figura 6**, lo cual estimulaba la unión del fármaco a la albúmina. Esto hacía que un pequeño porcentaje del fármaco circulase de manera libre, pudiendo penetrar en los tejidos diana, mientras que el que permanecía unido a la albúmina actuaba con un reservorio que se iba liberando de manera más lenta (72).

### TRATAMIENTOS BASADOS EN GLP-1 HUMANO



**Tirzepatide**  
 -Administración una vez a la semana subcutáneo



## TRATAMIENTOS BASADOS EN EXENDINE

**Exenatide**  
 -53% de homología con GLP-1  
 -Administración una vez por semana/dos veces al día subcutáneo



**Lixisenatide**  
 -50% de homología con GLP-1  
 -Administración una vez al día subcutáneo



**Figuras 6 y 7.** Los agonistas del receptor de GLP-1 difieren en estructura molecular, tamaño y vía de administración. Los círculos color verde indican los péptidos que el fármaco y el GLP-1 humano tienen en común. Los colores distintos al verde indican los péptidos que difieren entre los fármacos y la estructura original del GLP-1 humano. Imágenes adaptadas de Elbert A, Castellaro C, Litwak L, Inserra F, Wassermann A, Sinay I. Efectos renales de los agonistas GLP-1 en la diabetes tipo 2 [Renal effects of GLP-1 agonists in type 2 diabetes]. *Medicina (B Aires)*. 2022;82(4):576-590 (75).

Tras esto, se desarrollaron inyectables que solo era necesario administrar una vez a la semana. Exenatide se desarrolló de manera que el principio activo se liberara de manera más lenta después de su inyección subcutánea, pudiendo administrarse semanalmente (76) y siendo aprobado para su uso en 2018 (**Figura 8**). Diversas formas de alcanzar este mismo objetivo incluyeron acoplar GLP-1 modificado a proteínas como el fragmento Fc de las inmunoglobulinas, dando lugar al dulaglutide (representado en la **Figura 6**) o a la albúmina, dando como resultado el albiglutide. También un fármaco con una estructura similar al liraglutide, en cuanto a su unión a una cadena libre de ácidos grasos, conocido como semaglutide (**Figura 6**), se comercializó como un inyectable que se administraba una vez a la semana, debido a su unión más fuerte con la albúmina comparado con el liraglutide (72), a partir de su aprobación por parte de la FDA en el año 2017 (**Figura 8**).

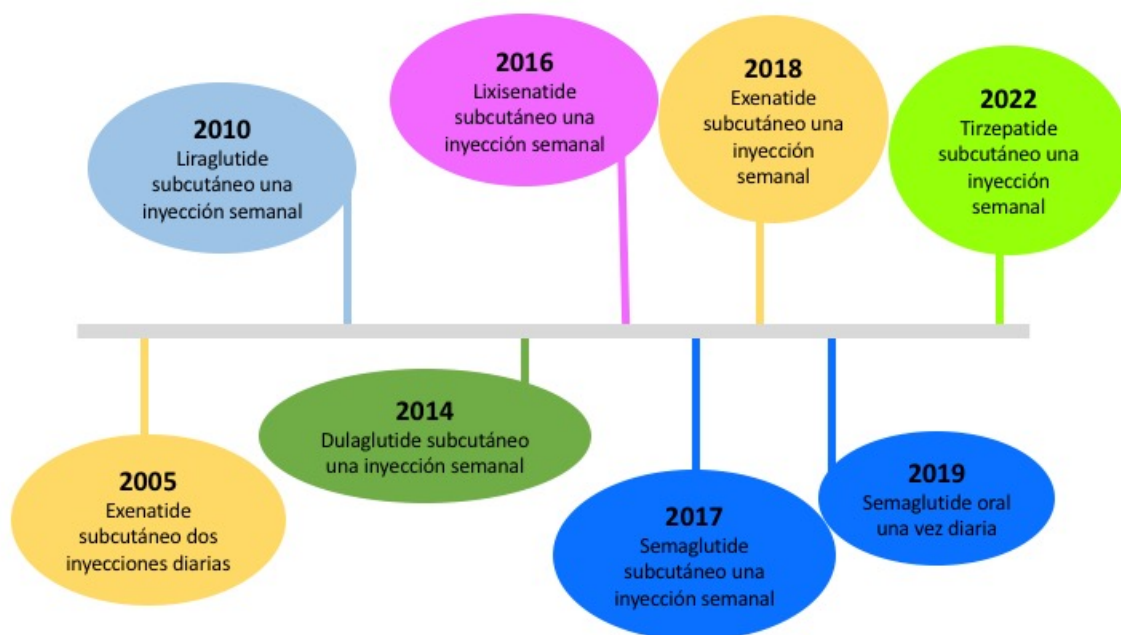
Progresos aún más recientes incluyen una presentación de semaglutide vía oral aprobada en el 2019 (**Figura 8**), además de novedades como el primer coagonista GIPR/GLP-1R, el tirzepatide (estructura molecular conceptual **Figura 6**), aprobado para su uso general en pacientes con DM2 en el año 2022 (**Figura 8**), entre otros (77, 78). Cabe destacar que el semaglutide oral, debido a su menor biodisponibilidad al ser consumido de manera oral, hace necesaria su administración de manera diaria, en dosis desde 3 mg hasta 14 mg.

Hoy en día, dulaglutide, semaglutide y tirzepatide son los 3 fármacos basados en GLP-1 más utilizados (79). Se comparó dulaglutide (dosis máxima 1.5 mg semanales) con semaglutide inyectado subcutáneamente (dosis máxima 1 mg semanal) en 1201 pacientes con DM2 a tratamiento con metformina durante 40 semanas, dando como resultado una reducción de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) y una pérdida de peso mayor en el grupo al que se le administró semaglutide (80).

Tras esto, se observó una mayor reducción de HbA1c con tirzepatide (81) lo que llevó a aprobar dosis más altas de semaglutide y dulaglutide, utilizándose ahora hasta 2 mg semanales del primeros y 4.5 mg semanales de este último.

En cuanto a la seguridad de los GLP-1RAs, un metaanálisis llevado a cabo por Sattar et al (82), tuvo en cuenta 8 ensayos que valoraban las consecuencias a nivel cardiovascular en pacientes con DM2 tratados con GLP-1RAs, observando la reducción de eventos cardiovasculares mayores en un 14% y, lo que es más importante si cabe, una reducción de la mortalidad global en un 12%.

La seguridad del tirzepatide está siendo estudiada actualmente en un ensayo con pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida, comparándolo con dulaglutide 1.5mg semanal. Cabe destacar que tirzepatide no se asoció a un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares en el ensayo SURPASS fase 3 en individuos con DM2, si bien el número de individuos a estudio era demasiado bajo como para sacar conclusiones definitivas sobre sus potenciales beneficios en este aspecto (83).

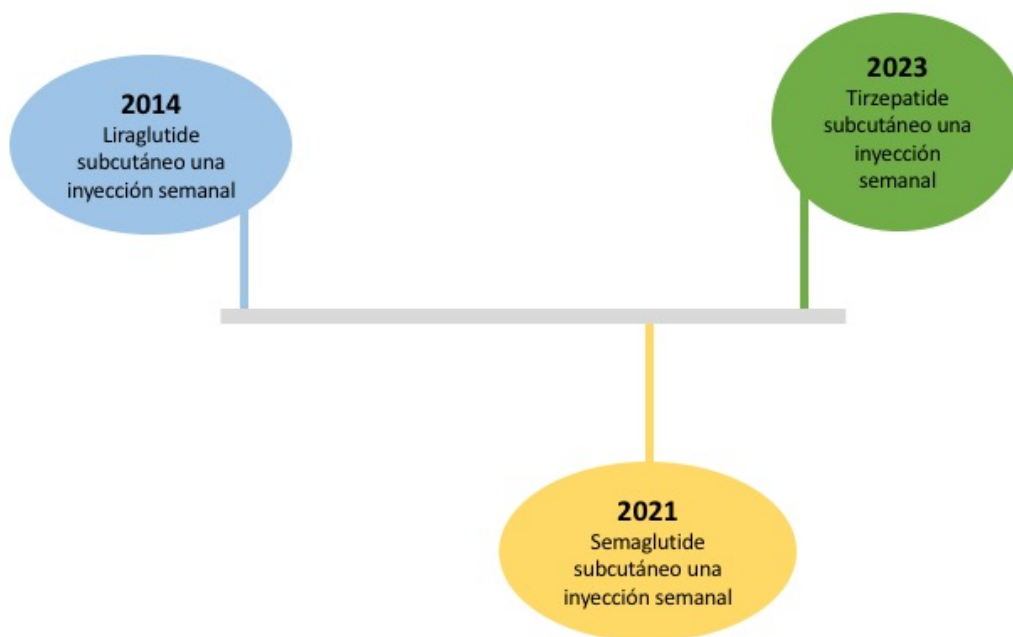


**Figura 8.** Esquema temporal de las fechas de aprobación de los diferentes fármacos basados en GLP-1 para el tratamiento de DM2 por parte de la FDA.

## 7. TERAPIAS BASADAS EN GLP-1 PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

Las observaciones de modestas pérdidas de peso (2-5%) en pacientes con DM2 tratados con GLP-1RA fomentaron la investigación sobre la posibilidad de que dosis más elevadas pudieran conllevar una bajada de peso más significativa (84).

Liraglutide 3mg diario fue el primer GLP-1RA aprobado para la pérdida de peso en el año 2014, seguido del semaglutide 2.4 mg semanales en el año 2021 y, por último, tirzepatide en el año 2023 (84, 85), como se puede observar en la **Figura 9**.



**Figura 9.** Esquema temporal de las fechas de aprobación de los diferentes fármacos basados en GLP-1 para el tratamiento de la obesidad por parte de la FDA.

La eficacia del semaglutide en el tratamiento de la obesidad fue valorada en los estudios llamados STEP (Semaglutide Treatment Effect in People with obesity), como se detalla de manera resumida en la **Figura 10**.

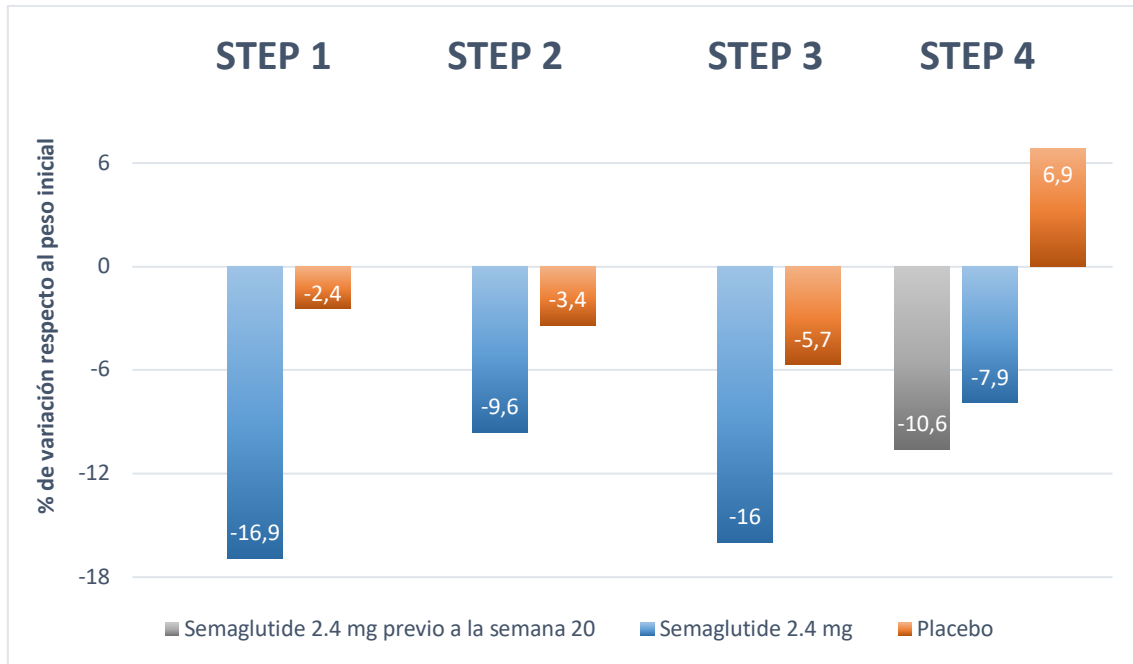
En el primero de ellos, partiendo de un IMC medio de 38 kg/m<sup>2</sup>, se consiguió una reducción media del peso de un 16.9%, mientras que en el grupo de placebo tan solo se consiguió un 2.4%. Además, se observaron disminuciones en la tensión arterial, HbA1c y niveles de lípidos plasmáticos en el grupo tratado con semaglutide (86).

STEP 2 evaluó cómo semaglutide afectaba al peso al ser administrado a personas con DM2 no tratada con insulina, que además presentarían sobrepeso u obesidad. Los pacientes tratados con semaglutide 2.4 mg semanal presentaron una reducción del peso de un 9.6% de media, comparado con el 3.4% del grupo al que se le administró placebo (87).

STEP 3 valoró el efecto del tratamiento con semaglutide durante 68 semanas en individuos obesos o con sobrepeso y, al menos, una comorbilidad asociada a los que se le asignó una dieta baja en calorías (1000-1200) durante las 8 primeras semanas, seguida de una dieta de entre 1200 y 1800 calorías el tiempo restante. Además, se les asignó a los pacientes 100 minutos de ejercicio semanales, los cuales se aumentaban en 25 minutos cada 4 semanas hasta alcanzar los 200 minutos semanales de actividad física. Durante el período de duración del estudio cada paciente recibió 30 visitas de terapia ocupacional para darles instrucciones y consejos sobre la dieta que debían seguir, así como la actividad física. Los resultados arrojaron una pérdida de peso media de un 16% en el grupo tratado con semaglutide, en contraposición a la reducción de un 5.7% en el grupo al que se le administró placebo (88).

STEP 4 valoró las diferencias entre grupos de pacientes obesos o con sobrepeso y, al menos, una comorbilidad asociada a los que se le administró semaglutide 2.4 mg semanal durante 20 semanas, cambiando luego a placebo en uno de los grupos y continuando el mismo tratamiento en el otro. Cabe destacar que, al igual que en el estudio STEP 3, todos los pacientes recibieron intervenciones en sus hábitos de vida, concretamente los ya citados: dieta, actividad física y terapia ocupacional. La pérdida de peso media inicial fue de un 10.6%, produciéndose posteriormente una reducción del peso adicional de un 7.9% en el grupo que continuó el tratamiento con semaglutide, mientras que el grupo que recibió placebo presentó una ganancia de peso media de un 6.9% (89).

Como se puede apreciar en la **Figura 10**, el estudio STEP2 es en el que menos pérdida de peso se aprecia con una diferencia bastante significativa con respecto al resto. Esto se debe a que la pérdida de peso en pacientes tratados con GLP-1RAs es menor si estos presentan DM2 asociada. En una revisión sistemática al respecto llevada a cabo por Jensterle et al. (90), evidenciaron diferencias significativas en la pérdida de peso entre pacientes tratados con GLP-1RAs que asociaban diabetes y que no, siendo dicha disminución de peso en el primer grupo de entre un 4-6.2%, y de entre un 6.1-17.4% en el grupo de pacientes sin DM2. Debido a estas diferencias significativas, la FDA aconseja que se desarrollen ensayos clínicos separados en grupos de pacientes con y sin DM2 en el proceso de investigación de fármacos destinados o relacionados con el control del peso (91).



**Figura 10.** Porcentaje medio de peso perdido/ganado con respecto a la media de peso inicial según los grupos de tratamiento en los diferentes estudios STEP. Adaptada de Drucker DJ. *GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. Mol Metab* 2022; 57:101351 (84).

La seguridad del semaglutide en dosis de 2.4 mg semanal fue probada en una base de pacientes consistente en 17.604 personas con un IMC superior o igual a 27kg/m<sup>2</sup> e historia previa de enfermedad cardiovascular aterosclerótica sin DM2 conocida, a tratamiento durante 34 meses, observándose una reducción importante de los eventos cardiovasculares y la mortalidad por los mismos (hasta en un 20%). Estos beneficios a nivel cardiovascular se comenzaron a observar muy pronto, en solo cuestión de meses, en los individuos obesos, sin parecer guardar una relación directa con la pérdida de peso de los mismos (31).

Dichas acciones del semaglutide sobre el aparato cardiovascular fueron valoradas también durante 52 semanas en individuos con obesidad e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, con o sin diabetes, mejorando los síntomas relacionados con la patología cardíaca que padecían, además de reducir marcadores inflamatorios de manera proporcional a la pérdida de peso (33, 92).

Tirzepatide fue puesto a prueba en el estudio SURMOUNT en individuos con IMC mayor o igual a 27 que presentarían alguna comorbilidad e individuos con un IMC mayor o igual a 30, con o sin DM2, utilizándose dosis de entre 5 y 15 mg semanales durante 72 semanas. Se observó una pérdida de peso de alrededor del 20% en individuos obesos sin DM2, con aproximadamente un 60% de los individuos que fueron tratados con dosis de 15 mg semanales alcanzando un 20% o más de reducción en su peso. En este ensayo, los efectos adversos más comunes fueron los gastrointestinales, incluyéndose náuseas, diarrea y vómitos (93).

En cuanto a los individuos con diabetes, se observó una pérdida de peso de alrededor de un 11.6% en los individuos que fueron tratados con 15 mg semanales, siendo la media de peso de los sujetos de 100.7 kg antes del estudio, con un IMC de 36.1kg/m<sup>2</sup> y una HbA1c de 8.02%.

En global, casi un 50% de los individuos consiguieron una HbA1c menor a 5.7% al final del estudio, con una media global de 5.9% y el 31% de los pacientes consiguieron una pérdida de peso superior al 20% (94).

La administración de tirzepatide después de 12 semanas de una modificación intensiva de los hábitos de vida de los pacientes, induciendo una pérdida de peso de un 5%, elevó la pérdida de peso total hasta un 24.5% después de 72 semanas de tratamiento con tirzepatide a dosis máxima tolerada en el estudio SURMOUNT-3 (95).

Es interesante destacar que un 46.2% de los sujetos tratados con tirzepatide mantuvieron una pérdida de peso de mínimo un 10% 1 año después de finalizar el tratamiento (96).

Las ratios de efectos adversos gastrointestinales con tirzepatide en el estudio SURMOUNT parecen ser un poco más bajas que las vistas en el tratamiento con semaglutide en los estudios STEP, a pesar de presentar una mayor pérdida de peso, lo cual podría implicar que GIP ejerce ciertas acciones que atenúan las respuestas adversas inducidas por el GLP-1 (97).

La seguridad del tirzepatide a dosis máxima tolerada de hasta 15 mg semanales en pacientes con obesidad se está estudiando actualmente en el estudio SURMOUNT-MMO, contando con pacientes mayores de 40 años con enfermedad cardiovascular establecida o sujetos más mayores que presenten varios factores de riesgo cardiovascular.

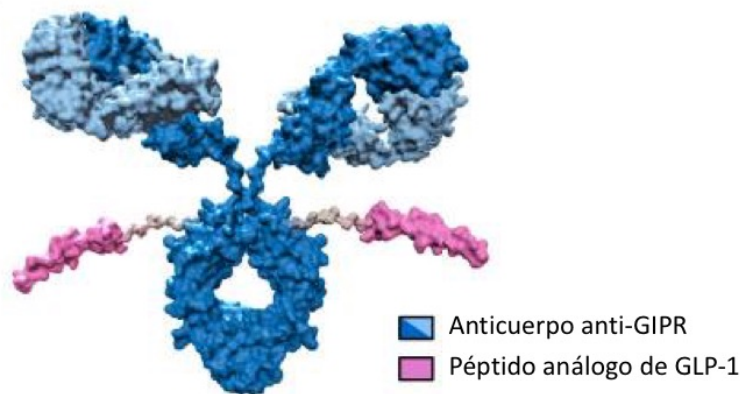
## **8. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN DE LOS FÁRMACOS RELACIONADOS CON GLP-1**

Debido a los hallazgos que apuntan a las acciones lipogénicas de GIP, se observó que la reducción de la señalización mediada por sus receptores, los GIPR, mediante el uso de diferentes técnicas, tenía consecuencias favorables, incluyendo resistencia a la obesidad inducida por una dieta de alto contenido en lípidos, además de pérdida de peso. Por ello, una de las líneas de investigación actual es la combinación de análogos de GLP-1 junto con un antagonista de GIPR, ejemplo de esto es el maridebart cafraglutide.

Una de las líneas de investigación más prometedoras actualmente en relación a las terapias relacionadas con GLP-1, como se puede observar en la **Figura 14**, es el uso de anticuerpos que sean capaces de ejercer acciones agonistas o antagonistas en ciertos receptores, como podría ser en este caso GIPR. Es esta línea de desarrollo que sigue este fármaco, el cual está formado por un anticuerpo monoclonal anti-GIPR unido a dos péptidos análogos de GLP-1 mediante aminoácidos conectores. Dicha estructura molecular se encuentra representada de manera conceptual en la **Figura 11**.

En un ensayo clínico en fase 1 (98) se probó una inyección mensual de maridebart cafraglutide durante 3 meses en pacientes obesos sin historia previa de DM2 (con un IMC basal que oscilaba entre los 32.5 y los 34.8 kg/m<sup>2</sup>), produciendo una pérdida de peso de hasta un 14.5%, y siendo esta mantenida hasta 5 meses después de la última inyección. Como efectos adversos se observaron principalmente síntomas gastrointestinales leves, concretamente náuseas y vómitos, que se resolvieron espontáneamente pasadas 48 horas de la inyección del fármaco.

Estos se dieron en el 68% de los pacientes tras la primera dosis, aunque tan sólo en un 9% de ellos tras la segunda. Actualmente, el maridebart cafraglutide se encuentra en ensayos clínicos de fase 2.

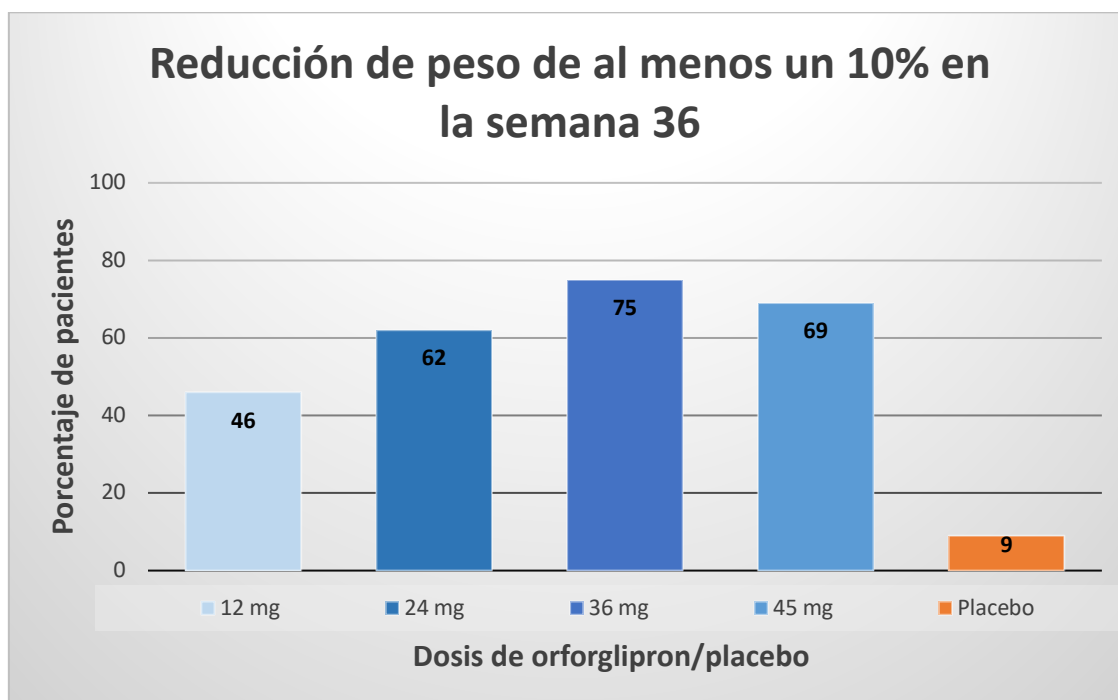


**Figura 11.** Estructura del maridebart cafraglutide. Adaptada de Véniant MM, Lu SC, Atangan L, Komorowski R, Stanislaus S, Cheng Y, Wu B, Falsey JR, Hager T, Thomas VA, Ambhaikar M, Sharpsten L, Zhu Y, Kurra V, Jeswani R, Oberoi RK, Parnes JR, Honarpour N, Neutel J, Strande JL. A GIPR antagonist conjugated to GLP-1 analogues promotes weight loss with improved metabolic parameters in preclinical and phase 1 settings. *Nat Metab.* 2024 Feb;6(2):290-303. (98)

Hasta hace muy poco, todos los agonistas de GLP-1R estaban basados en péptidos, lo cual dificultaba la obtención de activadores conocidos como “small-molecule” que presentaran propiedades farmacológicas óptimas (**Figura 14**). Estos compuestos, al poseer un bajo peso molecular, conllevan una mejor absorción y son capaces de penetrar más fácilmente en sus células diana. Esto cambiaría tras el descubrimiento del orforglipton, un agonista no peptídico de GLP-1R, el cual basa su mecanismo de acción en la activación de la proteína G a la cual se encuentra acoplada el receptor. Este, además, presenta un perfil farmacocinético favorable para la administración oral (99).

El orforglipton, en ensayos fase 2, ha mostrado una reducción de un 1.67% en la HbA1c partiendo de una de 8.1% y hasta un 7.8% de reducción de peso, partiendo de un IMC medio basal de 35.2 kg/m<sup>2</sup>, durante un período de 26 semanas en individuos con DM2 (100). Estos datos fueron comparados con un grupo de control al que se le administró placebo y otro al que se le administró dulaglutide, mostrando resultados significativamente mejores que ambos. En cuanto a los efectos adversos, los pacientes que los padecieron (entre un 44 y un 70% en el grupo del orforglipton) presentaron principalmente síntomas gastrointestinales leves-moderados (náuseas y vómitos).

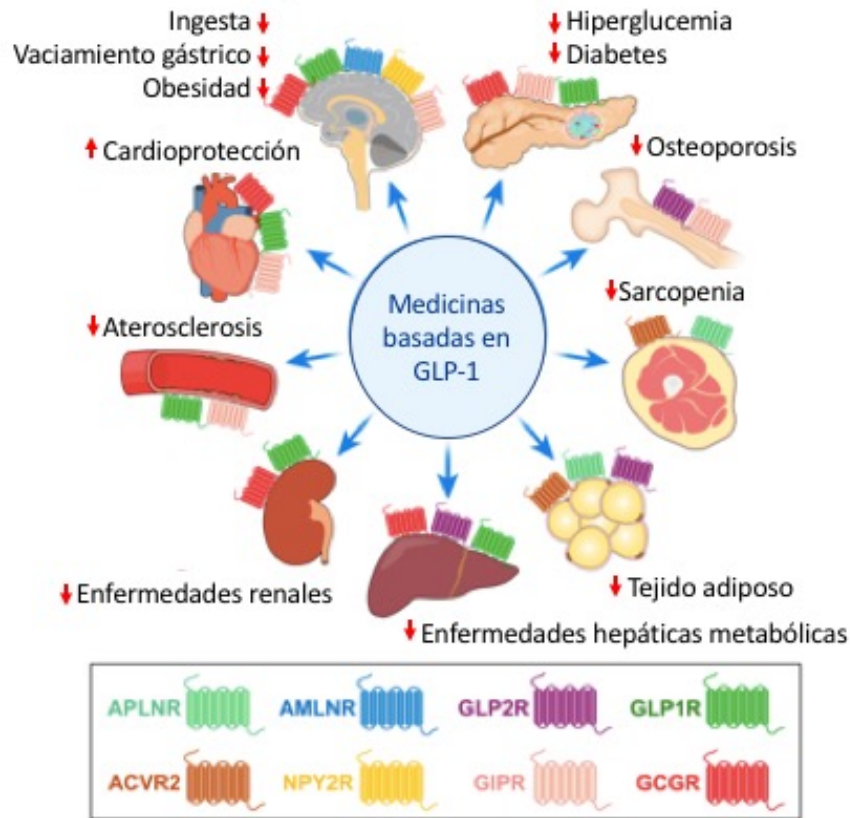
En cuanto a sus resultados en el tratamiento de individuos obesos sin DM2, se ha observado una reducción de hasta un 12.6% tras 36 semanas (101) en pacientes con un IMC basal medio de 37.9 kg/m<sup>2</sup>, presentando una reducción del 10% entre un 46% y un 75% de los pacientes (dependiendo de la dosis administrada como aparece representado en la **Figura 12**). Los efectos adversos fueron equiparables a los de otros fármacos basados en GLP-1, es decir, gastrointestinales, principalmente náuseas y vómitos.



**Figura 12.** Porcentaje de pacientes que presentaron una bajada de peso de un 10% o más tras 36 semanas de tratamiento con orforglipron. Adaptada de Wharton S, Blevins T, Connery L, et al.; GZGI Investigators. Daily oral GLP-1 receptor agonist orforglipron for adults with obesity. *N Engl J Med* 2023;389:877–888 (101)

Otra de las líneas de investigación más prometedoras actualmente es la del retatrutide, un triple agonista de los receptores de GLP-1, GIP y glucagón. Este fármaco demostró, en un ensayo clínico fase 2, una reducción de peso de más del 20% a la dosis más alta tolerada (12 mg) durante 48 semanas, administrándose una vez por semana, en individuos con un IMC de 30 kg/m<sup>2</sup> o superior o individuos con un IMC de 27-30 kg/m<sup>2</sup> que presentaran al menos una comorbilidad relacionada con su obesidad (102). También se examinó su efectividad en pacientes diabéticos y obesos (103) con una HbA1c de 8.3% de media, una duración media de la DM2 de 8.3 años y un IMC medio de 35kg/m<sup>2</sup>, teniendo pautado el 72% de los pacientes metformina. Se constató una reducción de la HbA1c de un 2.16% después de 36 semanas a la dosis más alta (de nuevo, 12 mg semanales) y una reducción del peso de un 13.5%, además de reducciones en los niveles de tensión arterial, colesterol y triglicéridos. Actualmente el retatrutide está siendo probado en ensayos clínicos fase 3.

Más allá de las moléculas que buscan activar GIPR y los receptores de glucagón acoplados a proteínas G, la estimulación de otros receptores junto con GLP-1R está siendo estudiada como un método eficaz para mejorar las acciones de los fármacos agonistas del mismo disponibles actualmente.

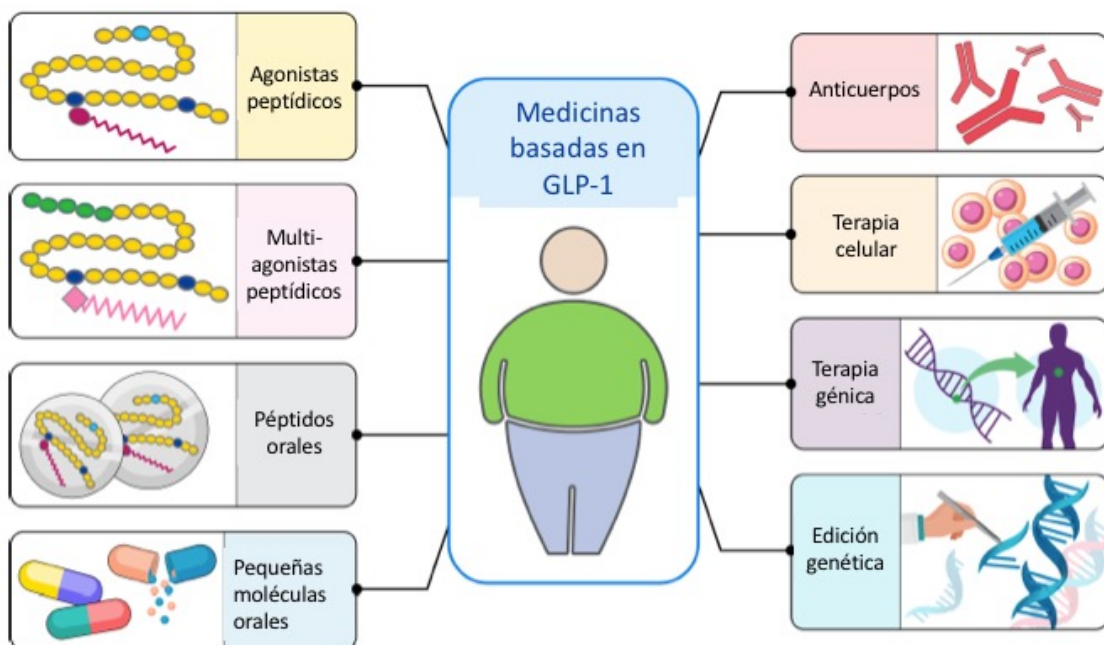


**Figura 13.** El futuro de los fármacos basados en GLP-1 pasa por un abordaje multiagonista. Los beneficios previstos del agonismo de los diferentes receptores se representa de manera gráfica. Los receptores son el receptor de la apelina (APLNR), receptor de la amilina (AMLNR), GLP2-R, GLP-1R, receptor de activina tipo 2A (ACVR2), receptor de neuropéptido Y2 (NPY2R), GIPR y el receptor de glucagón acoplado a proteínas G (GCGR). Adaptada de Drucker DJ. Efficacy and Safety of GLP-1 Medicines for Type 2 Diabetes and Obesity. *Diabetes Care*. 2024 Jun 6: dci240003. (79)

Ejemplo de esto es el cagrilintide, un análogo de la amilina. La amilina es un péptido cosecretado junto con la insulina por las células beta del islote pancreático, el cual desempeña una función glucorregulatoria mediante la unión a sus receptores acoplados a proteínas G presentes en diferentes lugares del organismo (104). El cagrilintide, administrado una vez semanalmente durante 26 semanas, dio como resultado una pérdida de peso de un 7.6% a la dosis más alta testada (4.5 mg), partiendo de un IMC de base de 37.8kg/m<sup>2</sup> (105). Actualmente, el cagrilintide se está estudiando en combinación con el semaglutide, administrados de manera conjunta. Este preparado está siendo estudiado en ensayos clínicos fase 3 tanto para DM2 como para obesidad, incluyendo un ensayo comparativo con tirzepatide (79).

La investigación en cuanto al uso de GLP-1RAs en el tratamiento de DM1 no se encuentra tan desarrollada como en los casos de DM2 u obesidad. En el ensayo clínico ADJUNCT ONE (106), se comprobó la eficacia de un tratamiento con liraglutide en pacientes con DM1, empleado junto con insulina, demostrando reducciones de la HbA1c comparado con placebo de entre un 0.34 y un 0.54% partiendo de una base de 8.2%, además de reducciones en las dosis de insulina necesarias y del peso.

Sin embargo, también se observaron aumentados el número de casos de hipoglucemia e hipoglucemia con cetosis. Los efectos observados en el ensayo ADJUNCT TWO, en el que también se empleó un tratamiento a base de liraglutide e insulina fueron similares (107). Si bien los resultados en pacientes con DM1 no son tan prometedores como los observados en DM2, más investigación en este campo es necesaria para determinar si los GLP-1RAs podrían ser una buena terapia futura en combinación con la insulina en el tratamiento de estos pacientes.



**Figura 14.** Futuro de las terapias basadas en GLP-1. A la izquierda: métodos consolidados o en etapas finales de investigación para la administración de fármacos basados en GLP-1. A la derecha: métodos relacionados con el uso de fármacos basados en GLP-1 en investigación o discusión teórica actualmente. Imagen extraída y adaptada de Drucker DJ. Efficacy and Safety of GLP-1 Medicines for Type 2 Diabetes and Obesity. *Diabetes Care*. 2024 Jun 6; dci240003. (79).

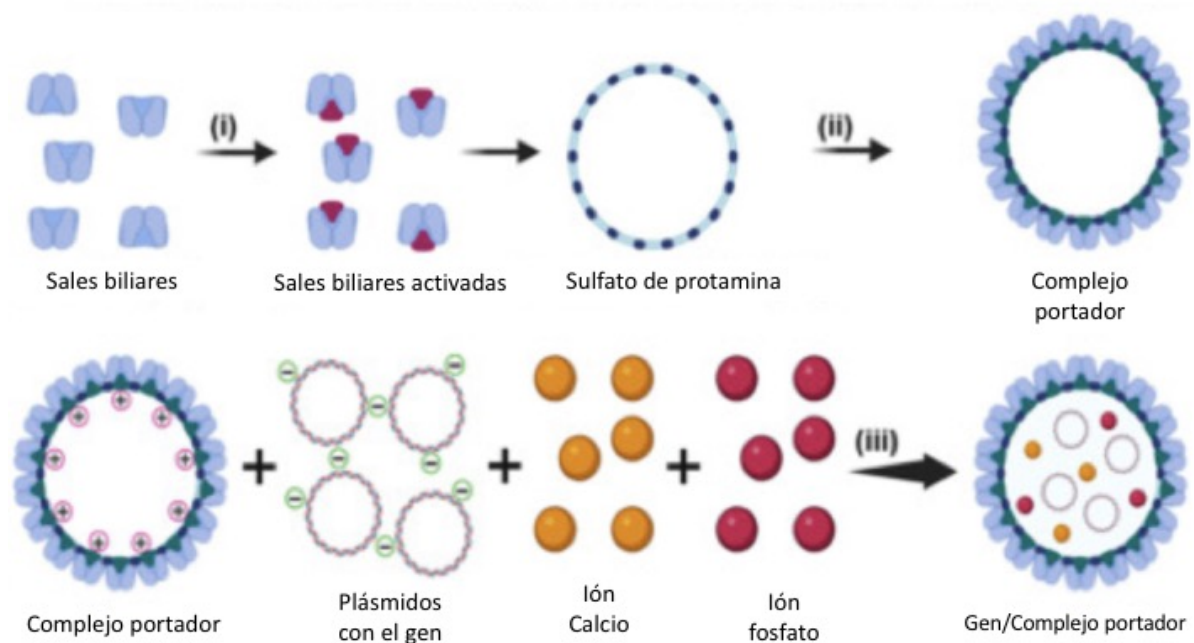
Si bien algunos de los métodos que se señalan en la **Figura 14** ya se han detallado, como el caso de las “small molecules” de administración oral, siendo ejemplo de esto el orforglipton, o el uso de anticuerpos, como podría ser el caso del maridebart cafraglutide, muchas otras líneas de desarrollo se encuentran actualmente en investigación, principalmente las terapias celulares y las terapias génicas.

En un estudio llevado a cabo por Shahriar et al. en roedores, se utilizó un sistema de transporte conformado por sales biliares, sulfato de protamina y fosfato de calcio como excipientes y un plásmido con el gen que codifica la síntesis de GLP-1 como principio activo (**Figura 15**), con el fin de transportar dicho gen hasta las células L del intestino delgado, responsables de la síntesis de GLP-1 (108).

Una sola dosis vía oral de este compuesto (25 microgramos), demostró un aumento en la formación de GLP-1 endógeno, así como de insulina, manteniendo niveles de glucemia dentro de la normalidad en ratones diabéticos durante una semana.

Estos resultados parecen indicar una efectividad mayor que otros GLP-1RAs como semaglutide o liraglutide, al menos en estudios preclínicos (108).

La facilidad en el protocolo de síntesis de este fármaco, el cual lo vuelve muy estable dentro del tracto gastrointestinal y hace posible su absorción mediante el transportador apical de sales biliares dependiente de sodio, el cual es capaz de absorber sales biliares desde el lumen intestinal, y la posibilidad de ser administrado de manera oral, lo vuelven un buen candidato para su producción a gran escala, siempre y cuando futuras investigaciones arrojen los resultados esperados (108).



**Figura 15.** Estructura molecular del binomio gen/complejo portador del fármaco desarrollado por el grupo del Doctor Shahriar. Imagen extraída y adaptada de Shahriar SMS, An JM, Surwase SS, Lee DY, Lee YK. Enhancing the Therapeutic Efficacy of GLP-1 for Hyperglycemia Treatment: Overcoming Barriers of Oral Gene Therapy with Taurocholic Acid-Conjugated Protamine Sulfate and Calcium Phosphate. ACS Nanosci Au. 2024 Apr 5;4(3):194-204 (108).

En cuanto a las posibles aplicaciones de GLP-1 en relación a la terapia celular, se ha visto que la activación de GLP-1R desempeña un papel importante en la neogénesis de células beta del islote pancreático, como se ha podido comprobar tras la administración de exendin-4 en modelos animales (109). En tejido humano, la administración de exendin-4 tiene como consecuencia el crecimiento y la diferenciación de células precursoras fetales inmaduras en células beta (110).

En relación con estos hallazgos, Kang et al. investigaron el posible uso de células madre derivadas del tejido adiposo del párpado humano en modelos animales con DM1 (111). El procedimiento consistió en diferenciar dichas células en células secretoras de insulina y examinar los efectos que tendría su implantación *in vivo*.

Para ello emplearon un cultivo de dichas células en dos pasos, utilizando nicotinamida, además de activina y/o GLP-1. Tras su diferenciación *in vitro*, las células comenzaron a secretar insulina de manera dependiente de glucosa. Una vez trasplantadas, 10 de los 20 ratones que se utilizaron como modelos experimentales normalizaron sus niveles de glucosa plasmática durante los dos meses que transcurrieron antes del fin del experimento.

De nuevo, a pesar de ser técnicas que se encuentran todavía en estadios iniciales de su desarrollo, estas técnicas podrían constituir un futuro campo de investigación del uso de GLP-1, así como del tratamiento de la diabetes.

## 9. DISCUSIÓN

Desde la aprobación del exenatide administrado de manera subcutánea dos veces diarias para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 en el año 2005, las terapias relacionadas con GLP-1 han constituido un campo de investigación en el que las novedades en el desarrollo de fármacos relacionados con las incretinas han sido constantes.

Los nuevos fármacos han buscado tres objetivos claros: el primero, reducir la frecuencia de administración de los mismos, pasando de dos inyecciones diarias a una semanal, la cual es la vía de administración de la mayoría de ellos (dulaglutide, tirzepatide, liraglutide, etc). El segundo: nuevas vías de administración, concretamente la vía oral. Ejemplo de esto sería el semaglutide, el orforglipron, o incluso los avances en terapia génica, a pesar de que se encuentren todavía en etapas muy tempranas de desarrollo. Y, por último, el tercero: mejorar su eficacia en cuanto a la disminución del peso y la regulación de los niveles de glucosa, buscando el agonismo de múltiples receptores con un objetivo común (**Figura 13**), o incluso en agonismo de ciertos receptores y el antagonismo de otros (maridebart cafraglutide). Ejemplo de esta mejora con el agonismo múltiple se puede observar si comparamos la pérdida de peso en los estudios STEP (semaglutide) con los estudios SURMOUNT (tirzepatide). En individuos con DM2 se observó una pérdida de peso de un 9.6% de media con semaglutide, en comparación al 11.6% del tirzepatide, mientras que en individuos obesos sin DM2 se observó una pérdida de un 16.9% con semaglutide por un 20% con tirzepatide en grupos con características similares.

En esta línea, el triple agonista de los receptores de GLP-1/GIP/Glucagón, retatrutide, ha demostrado resultados prometedores en los ensayos clínicos, presentando pérdidas de peso de un 20% en grupos de pacientes obesos con características similares a los estudios STEP y SURMOUNT, además de reducciones de un 2.16% de media en la HbA1c partiendo de una base de un 8.3%, acompañada de una pérdida de peso de un 13.5% de media en pacientes diabéticos. Estos datos, a falta de los resultados de los ensayos clínicos fase 3 en los que se encuentra actualmente, parecen indicar un mayor efecto sobre la regulación de los niveles de glucosa y el peso que otros fármacos basados en GLP-1 como podrían ser semaglutide y tirzepatide.

En cuanto al tratamiento de DM1, los resultados han sido mucho más modestos, con reducciones de HbA1c menores que en los pacientes con DM2 (0.34-0.54 partiendo de una base de 8.2% en el estudio ADJUNCT), además de presentar una mayor incidencia de efectos adversos, principalmente relacionados con episodios de hipoglucemia. Aún así, las nuevas líneas de experimentación relacionadas con GLP-1, como la terapia génica o la terapia celular podrían presentar nuevas posibilidades con las que conseguir mejores resultados en estos pacientes.

## 10. CONCLUSIONES

- Las hormonas incretinas desempeñan un papel fundamental en la regulación fisiológica de los niveles de glucosa en el organismo mediante efectos en diferentes órganos, aunque principalmente en el páncreas.
- Las incretinas presentan acciones beneficiosas ajenas a las relacionadas con el metabolismo de la glucosa, como la cardioprotección, neuroprotección, formación de hueso, entre otras.
- Los tratamientos relacionados con las mismas presentan grandes beneficios comprobados tanto en pacientes diabéticos como pacientes obesos o ambas, habiendo demostrado su eficacia en el tratamiento de ambas entidades clínicas.
- Las nuevas líneas de investigación relacionadas con los fármacos basados en incretinas invitan al optimismo en cuanto a nuevas aplicaciones terapéuticas y al descubrimiento de nuevos fármacos que mejoren los ya existentes en el tratamiento de diabetes y obesidad.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

- 1: McIntyre N, Holdsworth CD, Turner DS (1964) New interpretation of oral glucose tolerance. *Lancet* 2(7349):20–21.
- 2: Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ Jr, Arai Y (1964) Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab* 24:1076–1082.
- 3: . Nauck MA, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeld W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29:46-52
- 4: M. de la Higuera López-Frías, S. Valdés Hernández, F. Soringuer Escofet. GLP-1. Generalidades e interacción incretinas-nutrientes. *Rev Clin Esp.* 2007; 207(10): 501-504.
- 5: Creutzfeldt W. The incretin concept today. *Diabetologia.* 1979 Feb;16(2):75-85.
- 6: Kreymann B, Williams G, Ghatei MA, Bloom SR. Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *Lancet.* 1987 Dec 5;2(8571):1300-4.
- 7: Baggio LI, Drucker DJ. Biology of Incretins:GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132:2131-2157
- 8: Holst JJ. Glucagon and other proglucagon-derived peptides in the pathogenesis of obesity. *Front Nutr.* 2022 Aug 4;9:964406.
- 9: Lafferty RA, O'Harte FPM, Irwin N, Gault VA, Flatt PR. Proglucagon-Derived Peptides as Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 May 18;12:689678.
- 10: Song Y, Koehler JA, Baggio LL, Powers AC, Sandoval DA, Drucker DJ. Gut-Proglucagon-Derived Peptides Are Essential for Regulating Glucose Homeostasis in Mice. *Cell Metab.* 2019 Nov 5;30(5):976-986.e3.
- 11: Orskov C, Holst JJ, Knuhtsen S, Baldissera FG, Poulsen SS, Nielsen OV. Glucagon-like peptides GLP-1 and GLP-2, predicted products of the glucagon gene, are secreted separately from pig small intestine but not pancreas. *Endocrinology.* (1986) 119:1467–75.
- 12: Hinke SA, Pospisilik JA, Demuth HU, Mannhart S, Kühn-Wache K, Hoffmann T, et al.. Dipeptidyl Peptidase IV (DPIV/CD26) Degradation of Glucagon. Characterization of Glucagon Degradation Products and DPIV-resistant Analogs. *J Biol Chem* (2000) 275:3827–34.
- 13: Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonist and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1996-1705
- 14: Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev.* 2007 Oct;87(4):1409-39.
- 15: Rosenbaum DM, Rasmussen SG, Kobilka BK. The structure and function of G-protein-coupled receptors. *Nature.* 2009 May 21;459(7245):356-63.

- 16: Hammoud R, Drucker DJ. Beyond the pancreas: contrasting cardiometabolic actions of GIP and GLP1. *Nat Rev Endocrinol*. 2023 Apr;19(4):201-216.
- 17: Wang Y, Perfetti R, Greig NH, et al. Glucagon-like peptide-1 can reverse the age-related decline in glucose tolerans in rats. *J Clin Invest* 1997;99:2883-2889.
- 18: Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, et al. Glucagon-like peptide inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology* 2003; 144: 5149-5158.
- 19: Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K, et al. Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions , and insulin secretions during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1239-1246.
- 20: Schirra J, Nicolaus M, Roggel R, Katschinski M, Storr M, Woerle HJ, Göke B. Endogenous glucagon-like peptide 1 controls endocrine pancreatic secretion and antro-pyloro-duodenal motility in humans. *Gut*. 2006 Feb;55(2):243-51.
- 21: Burcelin R, Gourdy P, Dalle S. GLP-1-based strategies: a physiological analysis of differential mode of action. *Physiology (Bethesda)*. 2014 Mar;29(2):108-21.
- 22: Varin EM, Mulvihill EE, Baggio LL, Koehler JA, Cao X, Seeley RJ, Drucker DJ. Distinct Neural Sites of GLP-1R Expression Mediate Physiological versus Pharmacological Control of Incretin Action. *Cell Rep*. 2019 Jun 11;27(11):3371-3384.e3.
- 23: Fürnsinn C, Ebner K, Waldhäusl W. Failure of GLP-1(7-36)amide to affect glycogenesis in rat skeletal muscle. *Diabetologia*. 1995 Jul;38(7):864-7.
- 24: Nakagawa Y, Kawai K, Suzuki H, Ohashi S, Yamashita K. Glucagon-like peptide-1(7-36) amide and glycogen synthesis in the liver. *Diabetologia*. 1996 Oct;39(10):1241-2.
- 25: Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007 Jun 14;356(24):2457-71.
- 26: Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry:Diabetes Mellitus-Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies To Treat Type 2 Diabetes. 2008.
- 27: Drucker DJ (2018) Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab* 27(4):740–756.
- 28: Nyström T, Gutniak MK, Zhang Q, Zhang F, Holst JJ, Ahrén B, Sjöholm A. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004 Dec;287(6):E1209-15.
- 29: Cahill KN, Amin T, Boutaud O et al (2022) Glucagon-like peptide-1 receptor regulates thromboxane-induced human platelet activation. *JACC Basic Transl Sci* 7(7):713–715.

- 30: Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, Caruso P, Maiorino MI, Bellastella G, Ceriello A, Chiodini P, Esposito K. GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Sep 15;20(1):189.
- 31: Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, Hardt-Lindberg S, Hovingh GK, Kahn SE, Kushner RF, Lingvay I, Oral TK, Michelsen MM, Plutzky J, Tornøe CW, Ryan DH; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023 Dec 14;389(24):2221-2232.
- 32: Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, Hovingh GK, Kitzman DW, Møller DV, Treppendahl MB, Verma S, Jensen TJ, Liisberg K, Lindegaard ML, Abhayaratna W, Ahmed FZ, Ben-Gal T, Chopra V, Ezekowitz JA, Fu M, Ito H, Lelonek M, Melenovský V, Merkely B, Núñez J, Perna E, Schou M, Senni M, Sharma K, van der Meer P, Von Lewinski D, Wolf D, Shah SJ; STEP-HFpEF DM Trial Committees and Investigators. Semaglutide in Patients with Obesity-Related Heart Failure and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2024 Apr 18;390(15):1394-1407.
- 33: Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, Hovingh GK, Kitzman DW, Lindegaard ML, Møller DV, Shah SJ, Treppendahl MB, Verma S, Abhayaratna W, Ahmed FZ, Chopra V, Ezekowitz J, Fu M, Ito H, Lelonek M, Melenovsky V, Merkely B, Núñez J, Perna E, Schou M, Senni M, Sharma K, Van der Meer P, von Lewinski D, Wolf D, Petrie MC; STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med*. 2023 Sep 21;389(12):1069-1084.
- 34: Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM et al (2016) Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 316(5):500–508.
- 35: Jorsal A, Kistorp C, Holmager P et al (2017) Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 19(1):69–77.
- 36: McLean BA, Wong CK, Kaur KD, Seeley RJ, Drucker DJ (2021) Differential importance of endothelial and hematopoietic cell GLP-1Rs for cardiometabolic versus hepatic actions of semaglutide. *JCI Insight* 6(22):e153732.
- 37: Drucker DJ, et al. Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides. *J Clin Invest*. 2017;127(12):4217–4227.
- 38: Flint A, et al. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest*. 1998;101(3):515–520.
- 39: Sisley S, et al. Neuronal GLP1R mediates liraglutide’s anorectic but not glucose-lowering effect. *J Clin Invest*. 2014;124(6):2456–2463.
- 40: Secher A. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest*. 2014;124(10):4473–4488.

- 41: Borgmann D, Ciglieri E, Biglari N et al (2021) Gut-brain communication by distinct sensory neurons differently controls feeding and glucose metabolism. *Cell Metab* 33(7):1466–1482 e1467.
- 42: Aviles-Olmos I, Dickson J, Kefalopoulou Z, Djamshidian A, Ell P, Soderlund T, Whitton P, Wyse R, Isaacs T, Lees A, Limousin P, Foltynie T. Exenatide and the treatment of patients with Parkinson's disease. *J Clin Invest*. 2013 Jun;123(6):2730-6.
- 43: Lebrun LJ, Lenaerts K, Kiers D et al (2017) Enteroendocrine L cells sense LPS after gut barrier injury to enhance GLP-1 secretion. *Cell Rep* 21(5):1160–1168.
- 44: Chaudhuri A, Ghanim H, Vora M et al (2012) Exenatide exerts a potent antiinflammatory effect. *J Clin Endocrinol Metab* 97(1):198–207.
- 45: Heng TS, Painter MW, Immunological Genome Project C (2008) The Immunological Genome Project: networks of gene expression in immune cells. *Nat Immunol* 9(10):1091–1094.
- 46: Wong CK, McLean BA, Baggio LL, Koehler JA, Hammoud R, Rittig N, Yabut JM, Seeley RJ, Brown TJ, Drucker DJ. Central glucagon-like peptide 1 receptor activation inhibits Toll-like receptor agonist-induced inflammation. *Cell Metab*. 2024 Jan 2;36(1):130-143.e5.
- 47: Yabut JM, Drucker DJ (2023) Glucagon-like peptide-1 receptor-based therapeutics for metabolic liver disease. *Endocr Rev* 44(1):14–32
- 48: Besterman HS, Cook GC, Sarson DL, Christofides ND, Bryant MG, Gregor M, Bloom SR. Gut hormones in tropical malabsorption. *Br Med J*. 1979 Nov 17;2(6200):1252-5.
- 49: Vilsbøll T, Krarup T, Deacon CF, Madsbad S, Holst JJ. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2001 Mar;50(3):609-13.
- 50: Kim SJ, Winter K, Nian C, Tsuneoka M, Koda Y, McIntosh CH. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) stimulation of pancreatic beta-cell survival is dependent upon phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (PKB) signaling, inactivation of the forkhead transcription factor Foxo1, and down-regulation of bax expression. *J Biol Chem*. 2005 Jun 10;280(23):22297-307.
- 51: Lynn FC, Pamir N, Ng EH, McIntosh CH, Kieffer TJ, Pederson RA. Defective glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor expression in diabetic fatty Zucker rats. *Diabetes*. 2001 May;50(5):1004-11.
- 52: Bollag RJ, Zhong Q, Phillips P, Min L, Zhong L, Cameron R, Mulloy AL, Rasmussen H, Qin F, Ding KH, Isaacs CM. Osteoblast-derived cells express functional glucose-dependent insulinotropic peptide receptors. *Endocrinology*. 2000 Mar;141(3):1228-35.

- 53: Bollag RJ, Zhong Q, Phillips P, Min L, Zhong L, Cameron R, Mulloy AL, Rasmussen H, Qin F, Ding KH, Isaacs CM. Osteoblast-derived cells express functional glucose-dependent insulinotropic peptide receptors. *Endocrinology*. 2000 Mar;141(3):1228-35.
- 54: Zhong Q, Itokawa T, Sridhar S, Ding KH, Xie D, Kang B, Bollag WB, Bollag RJ, Hamrick M, Insogna K, Isaacs CM. Effects of glucose-dependent insulinotropic peptide on osteoclast function. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2007 Feb;292(2):E543-8.
- 55: Henriksen DB, Alexandersen P, Bjarnason NH, Vilsbøll T, Hartmann B, Henriksen EE, Byrjalsen I, Krarup T, Holst JJ, Christiansen C. Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption. *J Bone Miner Res*. 2003 Dec;18(12):2180-9.
- 56: Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, Ihara Y, Tsukiyama K, Zhou H, Fujimoto S, Oku A, Tsuda K, Toyokuni S, Hiai H, Mizunoya W, Fushiki T, Holst JJ, Makino M, Tashita A, Kobara Y, Tsubamoto Y, Jinnouchi T, Jomori T, Seino Y. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med*. 2002 Jul;8(7):738-42.
- 57: Adriaenssens AE, Biggs EK, Darwish T, Tadross J, Sukthankar T, Girish M, Poley-Wolf J, Lam BY, Zvetkova I, Pan W, Chiarugi D, Yeo GSH, Blouet C, Gribble FM, Reimann F. Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Receptor-Expressing Cells in the Hypothalamus Regulate Food Intake. *Cell Metab*. 2019 Nov 5;30(5):987-996.e6.
- 58: Nyberg J, Anderson MF, Meister B, Alborn AM, Ström AK, Brederlau A, Illerskog AC, Nilsson O, Kieffer TJ, Hietala MA, Ricksten A, Eriksson PS. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide is expressed in adult hippocampus and induces progenitor cell proliferation. *J Neurosci*. 2005 Feb 16;25(7):1816-25.
- 59: Capozzi ME, Wait JB, Koech J et al (2019) Glucagon lowers glycemia when  $\beta$  cells are active. *JCI Insight* 4(16):e129954.
- 60: Svendsen B, Larsen O, Gabe MBN et al (2018) Insulin secretion depends on intra-islet glucagon signaling. *Cell Rep* 25(5):1127–1134.
- 61: El K, Gray SM, Capozzi ME et al (2021) GIP mediates the incretin effect and glucose tolerance by dual actions on alpha cells and beta cells. *Sci Adv* 7(11):eabf1948.
- 62: Edgerton DS, Kraft G, Smith M, Farmer B, Williams PE, Cherrington AD (2023) A physiologic increase in brain glucagon action alters the hepatic gluconeogenic glycogenolytic ratio but not glucagon's overall effect on glucose production. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 324(2):E199–E208.
- 63: Svendsen B, Larsen O, Gabe MBN, Christiansen CB, Rosenkilde MM, Drucker DJ, Holst JJ. Insulin Secretion Depends on Intra-islet Glucagon Signaling. *Cell Rep*. 2018 Oct 30;25(5):1127-1134.
- 64: Wewer Albrechtsen NJ, Holst JJ, Cherrington AD, Finan B, Gluud LL, Dean ED, Campbell JE, Bloom SR, Tan TM, Knop FK, Müller TD. 100 years of glucagon and 100 more.

Diabetologia. 2023 Aug;66(8):1378-1394. doi: 10.1007/s00125-023-05947-y. Epub 2023 Jun 27.

65: Pereira MJ, Thombare K, Sarsenbayeva A, Kamble PG, Almby K, Lundqvist M, Eriksson JW. Direct effects of glucagon on glucose uptake and lipolysis in human adipocytes. *Mol Cell Endocrinol*. 2020 Mar 1;503:110696.

66: Campbell JE, Drucker DJ. Islet  $\alpha$  cells and glucagon--critical regulators of energy homeostasis. *Nat Rev Endocrinol*. 2015 Jun;11(6):329-38.

67: Galsgaard KD, Pedersen J, Knop FK, Holst JJ, Wewer Albrechtsen NJ. Glucagon Receptor Signaling and Lipid Metabolism. *Front Physiol*. 2019 Apr 24;10:413.

68: Kurose Y, Kamisoyama H, Honda K, Azuma Y, Sugahara K, Hasegawa S, Kobayashi S. Effects of central administration of glucagon on feed intake and endocrine responses in sheep. *Anim Sci J*. 2009 Dec;80(6):686-90.

69: Geary N, Le Sauter J, Noh U. Glucagon acts in the liver to control spontaneous meal size in rats. *Am J Physiol*. 1993 Jan;264(1 Pt 2):R116-22.

70: Le Sauter J, Noh U, Geary N. Hepatic portal infusion of glucagon antibodies increases spontaneous meal size in rats. *Am J Physiol*. 1991 Jul;261(1 Pt 2):R162-5.

71: Del Prato S, Gallwitz B, Holst JJ, Meier JJ. The incretin/glucagon system as a target for pharmacotherapy of obesity. *Obes Rev*. 2022 Feb;23(2):e13372.

72: Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab*. 2021 Apr;46:101102.

73: Eng J, Kleinman W.A., Singh L., Singh G., Raufman J.P. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from Guinea pig pancreas. *Journal of Biological Chemistry*. 1992;267:7402-7405.

74: Davidson MB, Bate G, Kirkpatrick P. Exenatide. *Nat Rev Drug Discov*. 2005 Sep;4(9):713-4.

75: Elbert A, Castellaro C, Litwak L, Inserra F, Wassermann A, Sinay I. Efectos renales de los agonistas GLP-1 en la diabetes tipo 2 [Renal effects of GLP-1 agonists in type 2 diabetes]. *Medicina (B Aires)*. 2022;82(4):576-590.

76: Kim D., MacConell L., Zhuang D., Kothare P.A., Trautmann M., Fineman M. Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:1487-1493.

77: BaggioLL, DruckerDJ. Glucagon-likepeptide-1 receptor co-agonists for treating metabolic disease. *Mol Metab* 2021;46:101090

- 78: Nogueiras R, Nauck MA, Tschop MH. Gut hormone co-agonists for the treatment of obesity: from bench to bedside. *Nat Metab* 2023;5:933– 944
- 79: Drucker DJ. Efficacy and Safety of GLP-1 Medicines for Type 2 Diabetes and Obesity. *Diabetes Care*. 2024 Jun 6:dci240003.
80. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, et al.; SUSTAIN 7 investigators. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6:275–286
81. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al.; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:503–515
- 82: Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL et al (2021) Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9(10):653–662.
- 83: Sattar N, McGuire DK, Pavo I, et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nat Med* 2022;28: 591–598
- 84: Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Mol Metab* 2022; 57:101351
- 85: Abbasi J. FDA green-lights tirzepatide, marketed as Zepbound, for chronic weight management. *JAMA* 2023;330:2143–2144
- 86: Wilding J.P.H., Batterham R.L., Calanna S., Davies M., Van Gaal L.F., Lingvay I., et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(11):989.
- 87: Davies M., Faerch L., Jeppesen O.K., Pakseresht A., Pedersen S.D., Perreault L., et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10278):971–984.
- 88: Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, Lingvay I, O'Neil PM, Rubino DM, Skovgaard D, Wallenstein SOR, Garvey WT; STEP 3 Investigators. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 13;325(14):1403-1413.
- 89: Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, Lingvay I, Mosenzon O, Rosenstock J, Rubio MA, Rudofsky G, Tadayon S, Wadden TA, Dicker D; STEP 4 Investigators. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 13;325(14):1414-1425.

- 90: Jensterle M, Rizzo M, Haluzik M, Janež A. Efficacy of GLP-1 RA Approved for Weight Management in Patients With or Without Diabetes: A Narrative Review. *Adv Ther.* 2022 Jun;39(6):2452-2467.
- 91: FDA Guidance for Industry DEveloping Products for Weight Manegment. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/71252/download>
- 92: Borlaug BA, Kitzman DW, Davies MJ, et al. Semaglutide in HFpEF across obesity class and by body weight reduction: a prespecified analysis of the STEP-HFpEF trial. *Nat Med* 2023;29:2358–2365
- 93: Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, Kiyosue A, Zhang S, Liu B, Bunck MC, Stefanski A; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* 2022 Jul 21;387(3):205-216.
- 94: Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, le Roux CW, Sattar N, Aizenberg D, Mao H, Zhang S, Ahmad NN, Bunck MC, Benabbad I, Zhang XM; SURMOUNT-2 investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023 Aug 19;402(10402):613-626.
- 95: Wadden TA, Chao AM, Machineni S, Kushner R, Ard J, Srivastava G, Halpern B, Zhang S, Chen J, Bunck MC, Ahmad NN, Forrester T. Author Correction: Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med.* 2024 Feb 27.
- 96: Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, Bays HE, Wharton S, Lin WY, Ahmad NN, Zhang S, Liao R, Bunck MC, Jouravskaya I, Murphy MA; SURMOUNT-4 Investigators. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2024 Jan 2;331(1):38-48.
- 97: Borner T, Geisler CE, Fortin SM, Cosgrove R, Alsina-Fernandez J, Dogra M, Doebley S, Sanchez-Navarro MJ, Leon RM, Gaisinsky J, White A, Bamezai A, Ghidewon MY, Grill HJ, Crist RC, Reiner BC, Ai M, Samms RJ, De Jonghe BC, Hayes MR. GIP Receptor Agonism Attenuates GLP-1 Receptor Agonist-Induced Nausea and Emesis in Preclinical Models. *Diabetes.* 2021 Nov;70(11):2545-2553.
- 98: Véniant MM, Lu SC, Atangan L, Komorowski R, Stanislaus S, Cheng Y, Wu B, Falsey JR, Hager T, Thomas VA, Ambhaikar M, Sharpsten L, Zhu Y, Kurra V, Jeswani R, Oberoi RK, Parnes JR, Honarpour N, Neutel J, Strande JL. A GIPR antagonist conjugated to GLP-1 analogues promotes weight loss with improved metabolic parameters in preclinical and phase 1 settings. *Nat Metab.* 2024 Feb;6(2):290-303.
- 99: Kawai T, Sun B, Yoshino H, Feng D, Suzuki Y, Fukazawa M, Nagao S, Wainscott DB, Showalter AD, Droz BA, Kobilka TS, Coghlan MP, Willard FS, Kawabe Y, Kobilka BK, Sloop KW. Structural basis for GLP-1 receptor activation by LY3502970, an orally active nonpeptide agonist. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Nov 24;117(47):29959-29967.

- 100: Frias JP, Hsia S, Eyde S, et al. Efficacy and safety of oral orforglipron in patients with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, dose- response, phase 2 study. *Lancet* 2023;402:472– 483
- 101: Wharton S, Blevins T, Connery L, et al.; GZGI Investigators. Daily oral GLP-1 receptor agonist orforglipron for adults with obesity. *N Engl J Med* 2023;389:877–888
- 102: Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, et al.; Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators. Triple-hormone-receptor agonist retatrutide for obesity - a phase 2 trial. *N Engl J Med* 2023;389: 514–526
- 103: Rosenstock J, Frias J, Jastreboff AM, et al. Retatrutide, a GIP, GLP-1 and glucagon receptor agonist, for people with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo and active- controlled, parallel-group, phase 2 trial conducted in the USA. *Lancet* 2023;402:529–544
- 104: Hay DL, Chen S, Lutz TA, Parkes DG, Roth JD. Amylin: Pharmacology, Physiology, and Clinical Potential. *Pharmacol Rev.* 2015 Jul;67(3):564-600.
- 105: Lau DCW, Erichsen L, Francisco AM, et al. Once-weekly cagrilintide for weight management in people with overweight and obesity: a multicentre, randomised, double-blind, placebo- controlled and active-controlled, dose-finding phase 2 trial. *Lancet* 2021;398:2160–2172
- 106: Mathieu C, Zinman B, Hemmingsson JU, Woo V, Colman P, Christiansen E, Linder M, Bode B; ADJUNCT ONE Investigators. Efficacy and Safety of Liraglutide Added to Insulin Treatment in Type 1 Diabetes: The ADJUNCT ONE Treat-To-Target Randomized Trial. *Diabetes Care.* 2016 Oct;39(10):1702-10.
- 107: Ahrén B, Hirsch IB, Pieber TR, Mathieu C, Gómez-Peralta F, Hansen TK, Philotheou A, Birch S, Christiansen E, Jensen TJ, Buse JB; ADJUNCT TWO Investigators. Efficacy and Safety of Liraglutide Added to Capped Insulin Treatment in Subjects With Type 1 Diabetes: The ADJUNCT TWO Randomized Trial. *Diabetes Care.* 2016 Oct;39(10):1693-701.
- 108: Shahriar SMS, An JM, Surwase SS, Lee DY, Lee YK. Enhancing the Therapeutic Efficacy of GLP-1 for Hyperglycemia Treatment: Overcoming Barriers of Oral Gene Therapy with Taurocholic Acid-Conjugated Protamine Sulfate and Calcium Phosphate. *ACS Nanosci Au.* 2024 Apr 5;4(3):194-204.
- 109: Stoffers DA, Kieffer TJ, Hussain MA, Drucker DJ, Bonner-Weir S, Habener JF, Egan JM. Insulinotropic glucagon-like peptide 1 agonists stimulate expression of homeodomain protein IDX-1 and increase islet size in mouse pancreas. *Diabetes.* 2000 May;49(5):741-8.
- 110: Movassat J, Beattie GM, Lopez AD, Hayek A. Exendin 4 up-regulates expression of PDX 1 and hastens differentiation and maturation of human fetal pancreatic cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Oct;87(10):4775-81.

111: Kang HM, Kim J, Park S, Kim J, Kim H, Kim KS, Lee EJ, Seo SI, Kang SG, Lee JE, Lim H. Insulin-secreting cells from human eyelid-derived stem cells alleviate type I diabetes in immunocompetent mice. *Stem Cells*. 2009 Aug;27(8):1999-2008.