



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: Análogos de GLP-1 en el tratamiento de la
obesidad**

Autor: José María Blanc Rodríguez-Arias

Fecha: Julio 2020

Tutor: Cristina Contreras Jiménez

ÍNDICE

1. RESUMEN -----	3
2. INTRODUCCIÓN -----	3
2.1 Obesidad -----	3
2.1.1 Datos generales -----	3
2.1.2 Patologías asociadas -----	5
2.1.3 Índice de masa corporal -----	5
2.2 Termogénesis -----	6
2.2.1 Tejido adiposo pardo -----	6
2.2.1.1 Generalidades -----	6
2.2.1.2 Mecanismo de acción del TAP -----	6
2.2.1.3 Browning del tejido adiposo blanco -----	8
2.2.2 Termogénesis en humanos -----	9
2.3 Regulación hipotalámica de la termogénesis -----	9
3. OBJETIVO -----	10
4. MATERIAL Y MÉTODOS -----	10
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN -----	11
5.1 Termogénesis en la obesidad -----	11
5.2 GLP-1 -----	11
5.2.1 Generalidades -----	11
5.2.2 Mecanismo de acción -----	12
5.3 Análogos de GLP-1 -----	12
5.4 Nuevas estrategias terapéuticas basadas en análogos de GLP-1 -----	15
6. CONCLUSIÓN -----	17
7. BIBLIOGRAFÍA -----	19

1. RESUMEN

El sobrepeso y la obesidad junto han triplicado su prevalencia en los últimos 45 años debido a varios factores como el aumento del sedentarismo o el incremento en el consumo de comidas altamente calóricas. Junto con ellas ha aumentado la prevalencia de sus patologías asociadas: diabetes Mellitus de tipo II, trastornos cardiovasculares y distintos tipos de cáncer. En los últimos años se han desarrollado diversos tratamientos para hacer frente a estos problemas.

El péptido análogo a glucagón 1 (GLP-1, *glucagón like peptide 1*) es una molécula secretada por el organismo de forma endógena que lleva años siendo estudiada por sus propiedades hipoglucemiantes, y los análogos a esta molécula son utilizados para tratar la diabetes Mellitus de tipo II. Recientemente se ha descubierto la capacidad del GLP-1 de ralentizar el vaciamiento gástrico y de activar la termogénesis, resultando en una pérdida de peso. Estas propiedades convierten a los análogos del GLP-1 en un tratamiento muy prometedor contra la obesidad.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Obesidad

2.1.1 Datos generales

La obesidad y el sobrepeso, definidos como una acumulación anormal de grasa que pueden presentar efectos perjudiciales para la salud, han sufrido un incremento drástico en su prevalencia en las últimas décadas. La Organización Mundial de la Salud (OMS o WHO por sus siglas en inglés) ha publicado una serie de datos que demuestran el enorme crecimiento de estos trastornos, que han llegado a ser calificados como la epidemia del siglo XXI.

- La prevalencia mundial de la obesidad (Figura 1) **se ha triplicado desde el año 1975.**
- En 2016, más de **1900 millones de adultos** (mayores de 18) tenían sobrepeso (el 39% de los adultos del mundo), y de éstos 650 millones eran obesos.
- Estos trastornos no están restringidos a los adultos: en 2018, 40 millones de niños menores de cinco años tenían sobrepeso u obesidad. En 2016 más de **340 millones de niños y adolescentes** (de 5 a 19 años) padecían sobrepeso u obesidad.
- En la mayoría de países del mundo **la gente muere más a causa del sobrepeso, la obesidad y sus patologías asociadas que de hambre [2].**

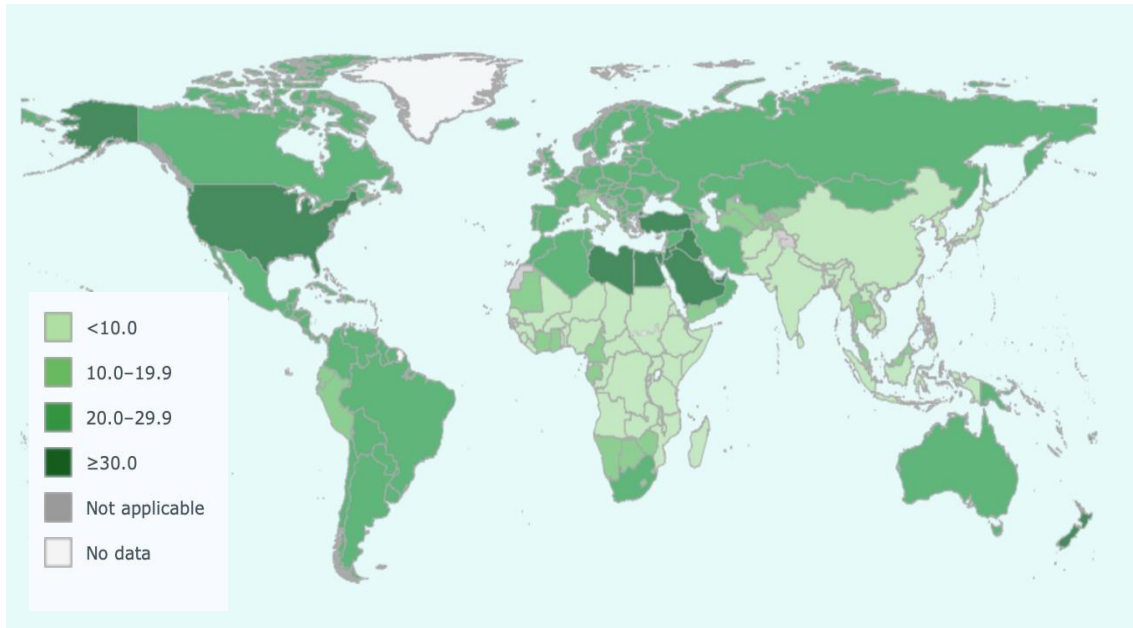


Figura 1: Mapa de la prevalencia mundial de la obesidad en adultos en el año 2016 (OMS): https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_obesity/obesity_adults/en/

La obesidad consiste en un desequilibrio del balance energético, en el cual la ingesta calórica supera al gasto energético (Figura 2). Su origen es multifactorial, por una parte, el incremento del consumo de alimentos con un contenido muy alto en calorías por su composición mayoritaria a base de grasas saturadas y azúcares. También el estilo de vida, sobre todo en los países desarrollados, que ha supuesto un crecimiento del sedentarismo por los modos de trabajo actuales, por el éxodo rural que implica mayor urbanización y por la aparición de nuevos pasatiempos como los videojuegos o las plataformas de *streaming* que no demandan una actividad física como pueden requerir otros pasatiempos de desarrollo al aire libre [1]. Finalmente, varios estudios genéticos realizados en animales de experimentación y humanos han identificado variantes genéticas susceptibles con la obesidad, lo que sugiere que la obesidad tiene un importante factor genético. Sin embargo, por ellas mismas no se explica la pandemia de la obesidad, claramente emerge de una compleja interacción entre susceptibilidad genética y múltiples factores ambientales como el estrés, exposición a sustancias químicas, tratamientos farmacológicos, actividad física o la dieta [2].

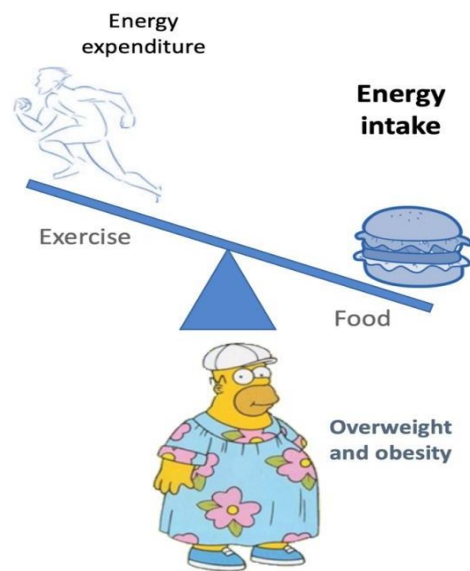


Figura 2: Balanza de ingesta y gasto energético. La obesidad es producida por un desequilibrio energético positivo, en el cual, la ingesta de alimentos supera al gasto energético

2.1.2 Patologías asociadas

En condiciones normales este exceso de energía supone una acumulación de grasa en el tejido adiposo blanco (TAB), pero cuando se desarrollan estas patologías, ocurre un fenómeno denominado lipotoxicidad, que supone un almacenamiento de grasa en otros órganos y tejidos no preparados para ello. Así, la lipotoxicidad es un proceso patológico, y contribuye activamente al desarrollo de las patologías asociadas a la obesidad: hígado graso, diversos trastornos cardiovasculares, alteraciones musculoesqueléticas, distintos tipos de cáncer (hígado, mama, colon o páncreas entre otros) y resistencia a la insulina, que puede derivar en diabetes Mellitus de tipo II [3].

2.1.3 Índice de masa corporal

El índice de masa corporal (IMC), es una herramienta muy útil para realizar una estimación del sobrepeso y la obesidad por su facilidad de cálculo, y porque es igual para todos los adultos de todas las edades. Es una relación entre el peso y la estatura, que se calcula dividiendo el peso (en kilos) entre el cuadrado de la altura (en metros), siendo sus unidades referidas en kg/m² [2]. En el caso de los adultos, la OMS marca los límites de sobrepeso y obesidad de la siguiente manera:

CLASIFICACIÓN	IMC
BAJO PESO	<20
NORMOPESO	20-25
SOBREPESO	25-30
OBESIDAD	30-35
OBESIDAD MÓRBIDA I	35-40
OBESIDAD MÓRBIDA II	>40

Hay que tener en cuenta sin embargo que se trata de una aproximación, ya que existen factores no relacionados con el IMC que pueden alterar estas cifras, por ejemplo, deportistas con alta masa muscular, que pueden tener un IMC elevado debido al exceso de masa magra, no de grasa.

Para el cálculo del IMC de los niños hay que tener también en cuenta la edad, de manera que para los menores de 5 años se considera sobrepeso si su peso presenta más de dos desviaciones típicas para con los patrones de crecimiento que establece la OMS, y obesidad si son más de tres desviaciones típicas. En la franja de edad de entre 5 y 19 es sobrepeso si el IMC supera en más de una desviación típica los patrones de la OMS, y obesidad si lo supera en dos o más desviaciones típicas

2.2. Termogénesis

La regulación del balance energético es clave para mantener la homeostasis corporal. Los dos mecanismos principales para llevarla a cabo son los mencionados anteriormente: la ingesta de alimentos y el gasto energético [1]. El gasto energético puede darse de tres maneras distintas.

1) La primera es el metabolismo basal, es decir, la energía que necesita nuestro organismo para llevar a cabo las funciones metabólicas esenciales que le permiten subsistir, como es el proceso de la respiración celular. 2) En segundo lugar, la actividad física, es un componente importante del gasto energético, ya que produce un aumento del índice metabólico basal. 3) El tercer componente del gasto energético es el mantenimiento de la temperatura corporal en animales homeotermos (aquellos cuya temperatura corporal se mantiene siempre más o menos estable; mamíferos y aves), que se lleva a cabo mediante la generación de calor, proceso conocido como termogénesis. Cuando la temperatura ambiental se encuentra por debajo de unos límites y la termogénesis basal no es suficiente para mantener la temperatura corporal, se activan mecanismos de termogénesis adaptativa como piloerección y vasoconstricción [4-6]. Si estos mecanismos no fueran suficientes se activan mecanismos de termogénesis facultativa, que se pueden dividir a su vez en dos tipos: los que implican temblor y la activación del tejido adiposo pardo (TAP) [7, 8].

2.2.1 Tejido adiposo pardo.

2.2.1.1 Generalidades

El tejido adiposo pardo (TAP) es un órgano que sólo poseen los mamíferos, cuya función es la producción de calor [7]. Los adipocitos pardos se caracterizan por acumular muchas gotículas de grasa de pequeño tamaño, y por la amplia presencia de mitocondrias presentes en su citoplasma, que le van a dar el color pardo característico. Las mitocondrias utilizan esa grasa como sustrato energético para producir calor, proceso conocido como termogénesis, mediante la actividad de una proteína conocida como proteína desacoplante 1 (UCP1, *Uncoupling Protein 1*), localizada en la membrana interna de las mitocondrias, también conocida como termogenina [7, 9, 10].

El TAP es un tejido, anatómicamente y funcionalmente, opuesto al tejido adiposo blanco (TAB). Así, el TAB sirve como reservorio energético de los lípidos, acumulándose en una gran gota de grasa que ocupa todo el citoplasma de los adipocitos, por lo que su tamaño celular es mucho más grande que el de los adipocitos pardos [11, 12].

2.2.1.2 Mecanismo de acción del TAP

El sistema nervioso autónomo (SNA), concretamente el sistema nervioso simpático (SNS) es el principal responsable de la activación de TAP. Éste expresa receptores adrenérgicos β_3 (β_3 -AR), que son estimulados por el neurotransmisor noradrenalina. Los

receptores β_3 están acoplados a una proteína G, y tras la estimulación se inicia una cascada de señalización intracelular que se inicia con la activación de la enzima adenilato ciclasa (AC), que cataliza la formación de AMPc a partir de ATP. Éste a su vez activa la proteína quinasa A (PKA), la cual fosforila a la lipasa de triacilglicéridos (TAG), que hidroliza los TAG liberando ácidos grasos libres (AGL), que entran en la mitocondria, y sirven como sustrato energético para la actividad de la proteína UCP1 o termogenina, responsable de la termogénesis [7, 9, 13, 14].

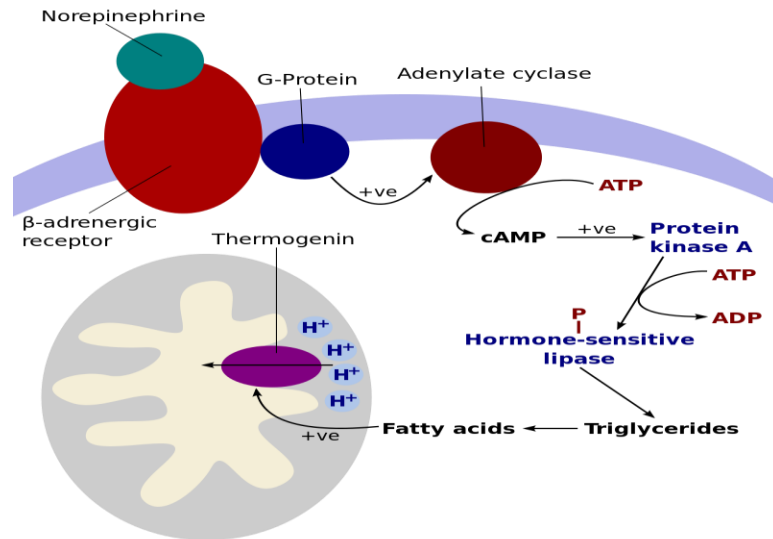


Figura 3: VÍA DE SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR DE LA TERMOGÉNESIS La termogénesis comienza con la activación simpática que libera noradrenalina sobre el tejido adiposo pardo, la cual se une a los receptores β_3 -adrenérgicos, asociados a proteínas G, y desencadenando la activación de la enzima adenilato ciclasa (AC), que media la transformación de ATP en AMPc, el cual activa la protein-quinasa A (PKA). Ésta, activa lipasas que hidrolizan triglicéridos para liberar ácidos grasos libres, utilizados como sustrato energético por la proteína termogénica UCP1 (o termogenina) para generar calor.
<https://en.wikipedia.org/wiki/Thermogenin#/media/File:ThermogeneseAdipozyten-en.svg>

La proteína UCP-1 tiene la función de desacoplar (de ahí su nombre) la cadena de electrones de la respiración celular de la generación de ATP. La proteína está situada en la membrana mitocondrial interna. Es un canal de protones, igual que la ATP-sintasa, pero mientras que la ATP-sintasa aprovecha la energía generada por el paso de protones a la matriz para generar ATP a partir de ADP y Pi, UCP1 deja pasar los protones sin generar ATP y el exceso de energía que se acumula se libera en forma de calor [7, 13]. La imagen de abajo (Figura 2) es una comparación del funcionamiento de ambas proteínas.

Collins Figure 1

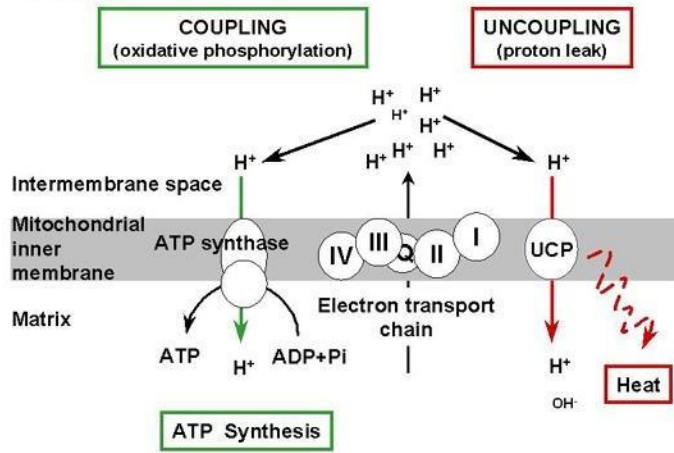


Figura 4: MECANISMO DE ACCIÓN DE ATP-SINTETASA Y UCP-1: La proteína UCP1, localizada en la membrana mitocondrial interna, promueve la entrada de protones hacia la matriz mitocondrial, y su actividad desacopla la cadena respiratoria de la actividad de la síntesis de ATP, disipando la energía en forma de calor.

Fuente: <http://courtneydroverbiol3500.blogspot.com/>

2.2.1.3 Browning del tejido adiposo blanco.

Recientemente, se ha descubierto un tercer tipo de grasa, que tiene características anatómicas y funcionales intermedias entre la grasa parda y la grasa blanca. Se les ha denominado adipocitos *beige* o *brite* (**Brown in White**) [15-20]. Estos adipocitos son inducidos en depósitos localizados de TAB, en respuesta a estímulos simpáticos, como la estimulación con agonistas adrenérgicos, o el frío. Este proceso en el cual los adipocitos blancos se diferencian en beige, es conocido como *browning* (pardeamiento del tejido adiposo blanco). Los adipocitos beige, expresan varios marcadores termogénicos, entre ellos UCP1, presentan gotas de grasa en su citoplasma de tamaño intermedio, y tienen una cierta capacidad termogénica [10, 15-21].

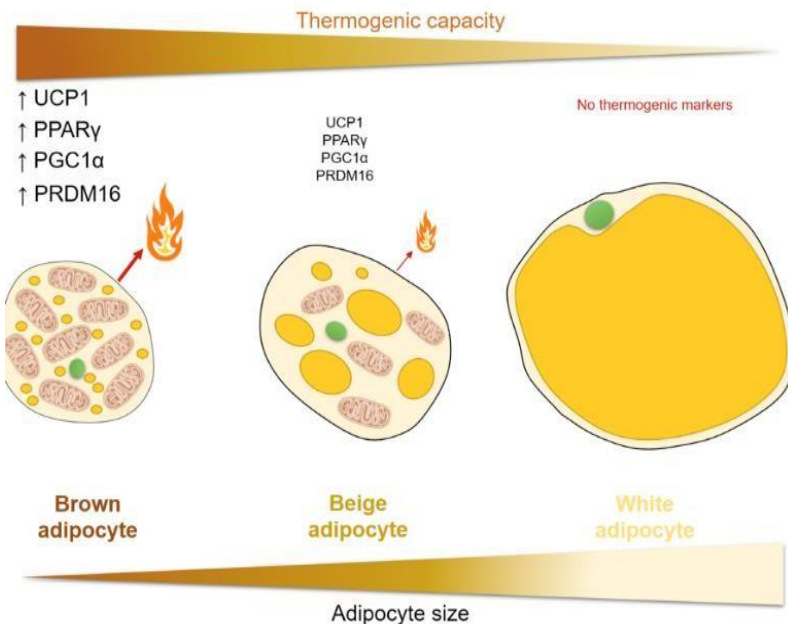


Figura 5: Diferencias anatómicas y funcionales entre adipocitos pardos, beige y blancos. Los adipocitos del tejido adiposo pardo (izquierda) son de tamaño pequeño y tienen muchas mitocondrias y pequeñas gotas de grasa que sirven como sustrato energético para la termogénesis. Expresan marcadores termogénicos. Los adipocitos blancos (derecha) almacenan lípidos en una gran gota de grasa que ocupa todo el citoplasma y les confiere gran tamaño, además no tienen capacidad termogénica. Los adipocitos beige (centro) tienen características intermedias entre los pardos y los blancos. Fuente: Contreras et al., (2016). MCE, S0303-7207(16)30283-0

2.2.2 Termogénesis en humanos

Desde hace muchos años se conocía la importancia del TAP en mamíferos hibernantes y en recién nacidos, pero se pensaba que a medida que se daba el crecimiento se iba perdiendo el TAP, hasta la desaparición total a la edad adulta. No obstante, recientemente se encontraron reservorios de TAP en adultos, dispersos por varios lugares del cuerpo, como las zonas cervical, periaórtica o intercostal, entre otras. La termogénesis consume grandes cantidades de energía, favoreciendo la captación de lípidos y glucosa circulantes, así como el uso de lípidos almacenados por los adipocitos pardos, por lo que su descubrimiento en humanos adultos hace algo más de 10 años, despertó un gran interés de la comunidad científica de la activación de la termogénesis como posible diana terapéutica en el desarrollo de tratamientos contra el sobrepeso y la obesidad [6, 22-24][47,48]

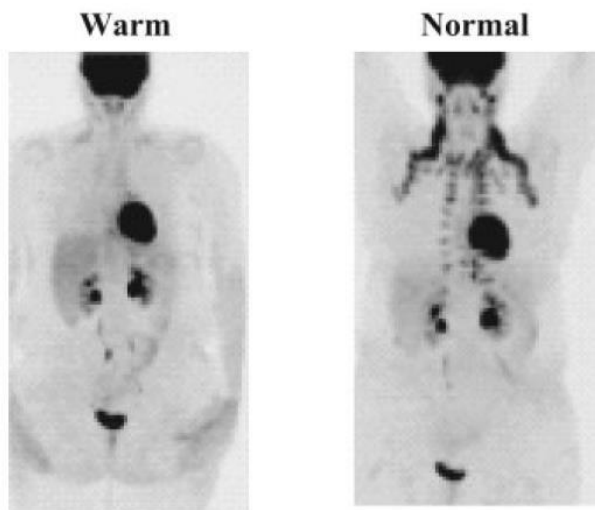


Figura 6: Presencia de TAP en humanos. Muestra la captación de glucosa mediante la técnica de PET-CT (tomografía computarizada de emisión de positrones) en condiciones de calor (izquierda) y a temperatura ambiente (derecha), donde se observa el consumo de glucosa por el TAP, y sus diferentes localizaciones. También se observa el gran consumo de glucosa por otros tejidos como el cerebro, el corazón, los riñones y la vejiga. Fuente: Nedergaard J et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007. 293(2): E444-52.

2.3 Regulación hipotalámica de la termogénesis

A nivel central, el balance energético es principalmente controlado en el hipotálamo, que se encuentra dividido en diferentes poblaciones neuronales llamadas núcleos hipotalámicos, donde se integran las señales periféricas que informan del estado nutricional, como hormonas y señales nutricionales, para dar una respuesta. Ésta, puede venir dada, en primer lugar, por la regulación de la ingesta de alimentos, mediante la sobreexpresión de neuropéptidos orexigénicos, que estimulan la ingesta de alimentos, o por la expresión de neuropéptidos anorexigénicos, que inhiben la ingesta. Además, desde el hipotálamo se controla el metabolismo glucídico y lipídico en los tejidos periféricos como hígado, páncreas, músculo, grasa blanca y grasa parda a través del SNA, incluyendo el control de la termogénesis [11, 12, 25-27].

El núcleo ventromedial del hipotálamo (VMH) ha sido propuesto como una importante zona integradora de señales periféricas, en respuesta a las cuales se regula la termogénesis en el TAP y el *browning* en el TAB mediante la respuesta eferente del SNS.

Así, varias señales periféricas como la nicotina la proteína morfogenética del hueso 8B (BMP8B, *Bone morphogenetic protein 8B*) [28, 29], hormonas tiroideas [30-32], estradiol [33, 34], leptina [35-37], nicotina [38, 39] o análogos del péptido análogo al glucagón-1 (**GLP-1**, *Glucagón Like Peptide-1*) actúan sobre el VMH inhibiendo la proteína quinasa activada por AMP (AMPK, *AMP-activated protein kinase*) [40], desencadenando la activación del SNS que inerva el TAP, y activando, en consecuencia, el proceso de termogénesis.

Este trabajo se centrará en las acciones termogénicas de los compuestos análogos de GLP-1, como posible diana terapéutica contra la obesidad.

3. OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es recopilar la bibliografía existente sobre los efectos de los análogos del GLP-1 en el tratamiento frente a la obesidad. Se intentará profundizar en el conocimiento acerca de esta molécula y en sus efectos a nivel hipotalámico como activador de la termogénesis, así como hacer recopilar los últimos descubrimientos de nuevas moléculas basadas en la estructura de GLP-1, con posibilidades terapéuticas muy prometedoras contra la obesidad y sus alteraciones asociadas.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Este es un trabajo bibliográfico, para realizarlo se ha hecho una revisión bibliográfica de varios artículos científicos relacionados con el GLP-1 y sus análogos, el tejido adiposo pardo, la regulación hipotalámica del balance energético y los mecanismos de termogénesis.

Para la recopilación de artículos se han consultado bases de datos bibliográficas como PubMed y SciELO, Web of Science, así como la plataforma académica del buscador Google, Google Scholar. La búsqueda se ha restringido a artículos en inglés y en castellano.

Las palabras clave utilizadas han sido: “GLP-1”, “obesity”, “exenatide”, “liraglutide”, “brown adipose tissue”, “thermogenesis”.

También se ha consultado la página web de la Organización Mundial de la Salud, para obtener los datos relacionados con la obesidad.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 TERMOGENESIS EN LA OBESIDAD

Numerosos estudios demuestran que la actividad termogénica del tejido adiposo pardo juega un importante papel en la regulación del balance energético. Se calcula que incluso el TAP presente en los adultos supone entre un 10-15% del gasto energético total. Así, varios estudios sugieren que su inactivación está relacionada con sobrepeso y obesidad. Hay estudios que demuestran que en animales obesos hay una baja actividad simpática, lo que supone una termogénesis reducida. Esta relación entre la baja termogénesis del

TAP y el desarrollo de obesidad se ha demostrado en modelos animales de obesidad (ratones obesos) y en ratones transgénicos [7, 41-43].

Ratones en los que se llevó a cabo una ablación genética del TAP presentaron elevaciones en la glucemia y en sus niveles de colesterol y triglicéridos, además de un aumento de la masa grasa (más del 50% de la masa corporal). Esto muestra que el TAP juega un papel clave en la regulación energética [46]. En ratones en los que se sobreexpresa UCP-1 hay una disminución de la obesidad tanto inducida por dieta como genética [15, 41, 44-46]. [42-45].

5.2 GLP-1

5.2.1 Generalidades

El GLP-1 es una hormona de tipo incretina que se libera en las células L del colon y del íleon después de la ingesta de alimentos. Esta hormona es producida a partir del péptido proglucagón, que consta de una cadena de 180 aminoácidos y es precursor de distintos péptidos (como el propio glucagón) por mecanismos de modificación post-traduccionales llevada a cabo por prohormona convertasas (PC), siendo las más representativas la PC2 y la PC1/3. El péptido proglucagón es codificado por un gen denominado gen preproglucagón (*Ggc*), que se encuentra en el brazo Q del cromosoma 2 y que tiene una longitud de 9'4 kb. Tiene seis exones, de los cuales cuatro codifican para dominios funcionales, y cinco intrones [47, 48].

Comidas ricas en carbohidratos y grasas son el principal estímulo para que las células L secreten GLP-1, aunque otros nutrientes como la glucosa y otros azúcares y edulcorantes; así como también la fibra, pueden estimular la secreción de GLP-1 [49, 50].

Tras la ingesta de alimentos, la liberación de GLP-1, muestra un patrón de secreción bifásico: tiene una fase inicial a los 5-15 minutos y una segunda fase después a los 30-60 minutos [49, 50].

Se sospecha que la secreción de GLP-1 no se deba únicamente al contacto de los nutrientes con las células L, sino que también participen neurotransmisores como la acetilcolina (ACh) y el péptido liberador de gastrina (GRP) a través del sistema nervioso autónomo. Varios estudios sugieren que la insulina y la leptina también son estimulantes de la secreción de GLP-1, mientras que la somatostatina actuaría como inhibidor [5]. El GLP-1 tiene una vida media muy corta, de unos dos minutos, debido a su inactivación

por la enzima dipeptil peptidasa-4 (DPP-4). La excreción de GLP-1 es mayoritariamente renal [47-50].

5.2.2 Mecanismo de acción.

El GLP-1 tiene varios efectos fisiológicos: estimula la liberación de insulina e inhibe la de glucagón, incrementa la sensibilidad a la insulina del músculo esquelético, disminuye la gluconeogénesis hepática y retrasa el vaciamiento gástrico. Además, a dosis más altas ha demostrado tener un efecto cardioprotector [49].

Además, estudios recientes demuestran que el GLP-1 tiene efectos a nivel central, aunque sus mecanismos no están completamente descritos. El GLP-1 actúa sobre sus receptores (GLP-1R) en el VMH, actuando sobre el eje AMPK-SNS-TAP (descrito previamente), y activando la termogénesis en el TAP y *browning* en el TAB, lo cual produce disminución del peso corporal de animales obesos, así como la mejora de otros parámetros metabólicos asociados a la obesidad, como resistencia a insulina y leptina, esteatosis hepática, hiperglucemia e hiperlipidemias [40].

5.3 Análogos de GLP-1

Dado el gran interés de los efectos beneficiosos del GLP-1 en individuos obesos, y debido a la corta semivida del GLP-1 en el organismo por la acción de la DPP-4, se han desarrollado análogos del receptor de GLP-1 que escapan a la acción de esta enzima, y tienen una semivida más elevada [48, 50]. Estos análogos desarrollados con fines terapéuticos, como la exenatida, liraglutida (los más comunes), lixisenatida, dulaglutida o semaglutida se usan desde hace tiempo en la clínica para el tratamiento la diabetes Mellitus de tipo II por sus efectos sobre la glucemia ya mencionados anteriormente [51, 52]. La administración de estos análogos está íntimamente relacionada con la pérdida de peso por la estimulación de la acción termogénica del TAP, lo cual los convierte en un interesante tratamiento para combatir el la obesidad y sus alteraciones metabólicas asociadas [48, 50, 53, 54].

A este problema se hallaron dos soluciones principales: el desarrollo de moléculas que inhiben la acción de DPP-4 aumentando así la vida media del GLP-1, o el desarrollo de análogos de esta hormona que tuvieran una modificación estructural que impidiese su degradación por DPP-4 [51, 52].

Se han desarrollado varios análogos de GLP-1 que escapan a la degradación de la dipeptidil-peptidasa-4. El primero fue la exenatida (comercializada como *Byetta*, por los laboratorios AstraZeneca en Cambridge, Reino Unido). Este análogo se creó a partir del exendin-4, una molécula aislada de la saliva del monstruo de Gila (*Heloderma suspectum*), un lagarto de gran tamaño que se encuentra en zonas áridas del norte de México y en el suroeste de Estados Unidos.

La tabla inferior muestra los análogos desarrollados hasta ahora, sus nombres comerciales y los laboratorios que los han creado.

Molécula	Nombre comercial	Laboratorio	Lugar
Exenatida	<i>Byetta</i>	AstraZeneca	Cambridge, UK
Liraglutida	<i>Victoza</i>	NovoNordisk	Copenhague, DK
Lixisenatida	<i>Lyxumia</i>	Sanofi	Paris, FR
Dulaglutida	<i>Trulicity</i>	Eli Lilly	Indianápolis, USA
Albiglutida	<i>Tanzeum</i>	GlaskoSmithKline	Middlesex, USA
Semaglutida	<i>Ozempic</i>	NovoNordisk	Copenhague, DK

Cuando se descubrieron los otros efectos asociados a estas moléculas (retraso del vaciamiento gástrico y aumento de la termogénesis en el TAP) se convirtieron en unos candidatos importantes a terapias contra sobrepeso y obesidad. Muchos estudios señalaban que la administración de GLP-1 reducía la sensación de apetito y por tanto la ingesta tanto en voluntarios sanos como en pacientes obesos [50-52, 55].

Varios estudios con ratones obesos demuestran que la administración central (intracerebroventricular) de liraglutida, un agonista del receptor de GLP-1, provoca una pérdida de peso debida a un aumento en la termogénesis del tejido adiposo pardo. Esta pérdida de peso no se produce en el grupo control, al que se le administra un vehículo sin acción fisiológica. El grupo tratado con liraglutida también produjo una reducción de la ingesta de alimentos mientras duró el tratamiento con agonistas de GLP-1R [55-57]. La administración de agonistas de GLP-1 estuvo asociada a la disminución de la masa de tejido adiposo blanco, mientras que la de tejido adiposo pardo permanece inalterada [52].

Con respecto los efectos sobre la termogénesis, se observó que tras el tratamiento con liraglutida, los animales presentaron una mayor temperatura del área interescapular (donde se localiza principalmente el TAP en roedores), así como de la temperatura corporal y del gasto energético, lo que sugiere un aumento de la termogénesis del TAP [58]. Otros estudios reflejan un aumento de la proteína UCP-1 (termogenina, característica del tejido adiposo pardo) en los animales tratados con una administración ICV de análogos de GLP-1. Además de estimular la termogénesis en el TAP, los análogos de GLP-1 han demostrado una inducir el *browning* de los adipocitos blancos, resultando en una mayor proliferación de adipocitos *beige* [58] (Figura 7). Todos estos efectos también se observaron cuando se administró liraglutida directamente en el núcleo ventromedial del hipotálamo, mediante la disminución de la AMPK y consiguiente activación del SNS, lo que sugiere, que los efectos centrales de la liraglutida sobre el metabolismo energético son mediados en este núcleo hipotalámico, como sucede con otros compuestos como la nicotina, el estradiol, las hormonas tiroideas, BMP8, etc [31-34, 59].

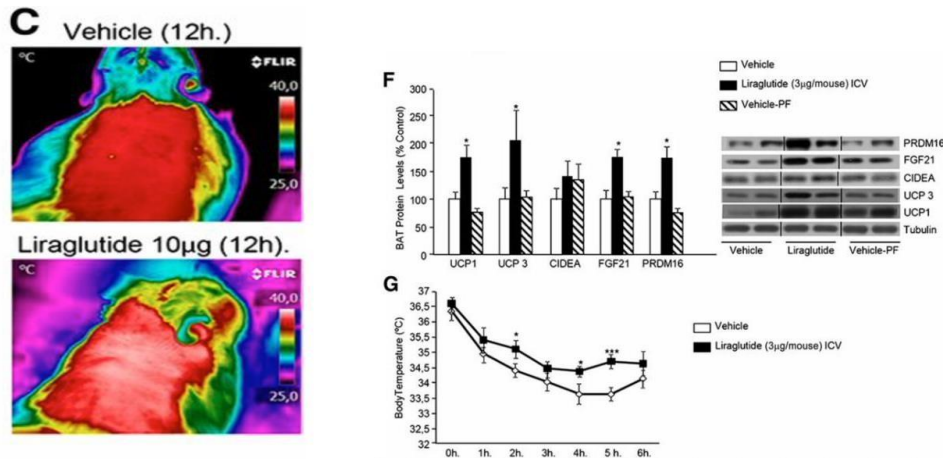


Figura 7: Efectos de la administración ICV de liraglutida. Imágenes térmicas del área interescapular (donde se localiza el TAP) en las que se observa que la administración ICV de liraglutida produce un aumento de la temperatura (izquierda). Los marcadores termogénicos (UCP1, UCP3, CIDEA, FGF21 y PRDM16) aumentan con la administración ICV de liraglutida, de manera independiente de la ingesta de alimentos, como demuestra el grupo pair-fed (derecha- arriba). La administración central de liraglutida produce el aumento de la temperatura corporal (derecha-abajo). Fuente: Beiroa D et al. GLP-1 agonism stimulates brown adipose tissue thermogenesis and browning through hypothalamic AMPK. Diabetes. 2014 Oct;63(10):3346-58. doi: 10.2337/db14-0302. Epub 2014 Jun 10.

Ensayos clínicos en pacientes a los que se trató con exenatida o liraglutida demostraron una pérdida de varios kg de peso y muchos declararon pérdida de apetito [55-57, 60].

En varios ensayos clínicos con pacientes obesos no diabéticos la pérdida de peso del grupo al que se le administra un análogo de GLP-1 (liraglutida, 3mg/día) es de un 5% frente al grupo placebo, que no mostró variaciones significativas [57].

Con respecto a la eficacia de la exenatida, un análogo de análogos de GLP-1, frente a la sitagliptina, un inhibidor de la dipeptidil-peptidasa-4, los pacientes tratados con exenatida sufrieron una reducción similar de sus niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) y sus niveles de glucosa basal que los que fueron tratados con sitagliptina. No obstante, el grupo tratado con exenatida sufrió una pérdida de peso mucho mayor que aquellos tratados con sitagliptina [61-63]. El mismo resultado se da con otros análogos de GLP-1 como lixisenatida o dulaglutida [52, 64, 65]. Hay estudios que muestran que los análogos de GLP-1 actúan también sobre neuronas implicadas en el control de la ingesta [66, 67].

En cuanto a la seguridad de uso y los efectos secundarios del tratamiento con análogos de GLP-1, varios estudios muestran que la administración de estos análogos no genera problemas de tolerancia. Los únicos trastornos que se han reportado son náuseas y otras molestias gastrointestinales de carácter leve. Ninguna de las pruebas realizadas a los pacientes después de la administración (análisis de sangre, electrocardiogramas) reveló cambios clínicamente significativos. Además, los análogos de GLP-1 han demostrado tener propiedades beneficiosas a nivel de los sistemas cardiovascular, renal y nervioso [52, 68].

5.4 Nuevas estrategias terapéuticas basadas en análogos de GLP-1

Por lo tanto, son muchos los estudios que demuestran que los análogos de GLP-1 son un buen tratamiento tanto contra la diabetes mellitus tipo II, como contra la obesidad, así como otras alteraciones metabólicas asociadas [69]. Por ello, la comunidad científica está desarrollando nuevas moléculas basadas en agonistas del GLP-1R, entre las más prometedoras, los multiagonistas unimoleculares [53]. La idea es que una misma molécula actúe sobre varios receptores distintos a la vez, activando mecanismos complementarios de manera sinérgica, y procurando minimizar los efectos secundarios adversos. Así, se han realizado estudios con nuevas moléculas que activan simultáneamente el GLP-1R junto con varios otros receptores como son glucagón, péptido inhibidor gástrico (GIP), hormonas tiroideas, amilina o glucocorticoides [53, 69].

La primera molécula se desarrolló con la intención de producir una activación simultánea de los receptores de GLP-1 y glucagón, para combatir de manera conjunta la hiperglicemia y la obesidad. El glucagón tiene propiedades saciantes, termogénicas y potentes efectos catabólicos estimulando la movilización de reservas lipídicas, por lo que esta nueva molécula tiene un efecto sinérgico con los efectos saciantes propios del GLP-1. Por otra parte, hay un antagonismo entre el efecto hiperglucemiante del glucagón y el hipoglucemiante del GLP-1. De esta manera, la nueva molécula que estimula simultáneamente los receptores de GLP-1 y de glucagón, no afecta de manera significativa a la glucemia, sin embargo, sí ha demostrado promover la pérdida de peso. Ha mostrado eficacia en sus resultados en ratones y primates no humanos [70, 71].

El GIP es otra incretina, sintetizada por las células K del duodeno y del yeyuno. Se creía que su función principal era disminuir la acidez estomacal para proteger al intestino de los jugos gástricos. No obstante, se ha descubierto que su auténtica función es fomentar la liberación de insulina tras la ingesta. En 2013 los laboratorios Tschöp y DiMarchi (Múnich, Alemania), pioneros en el desarrollo de estas moléculas multiagonistas, desarrollaron un coagonista de GLP-1 y GIP, con la idea de aumentar el efecto insulínico de manera sinérgica, mientras que los supuestos efectos obesogénicos del GIP serían contrarrestados por el efecto anorexigénico del GLP-1. En una prueba realizada sobre macacos cangrejeros (*Macaca fascicularis*), el coagonista acilado mostró una mayor eficacia en cuanto a la liberación de insulina y por tanto a la reducción de los niveles glucosa plasmática que la propia liraglutida [72, 73].

También se ha desarrollado un triple agonista unimolecular que es coagonista de GLP-1, GIP y glucagón. Esta molécula muestra efectos beneficiosos, ya que produce pérdida de peso, y también reduce los niveles de glucemia y de colesterol, así como reducción del hígado graso debido a su capacidad de activación de la lipólisis [73, 74]. La siguiente imagen (Figura 8) ilustra el mecanismo de estos tres coagonistas.

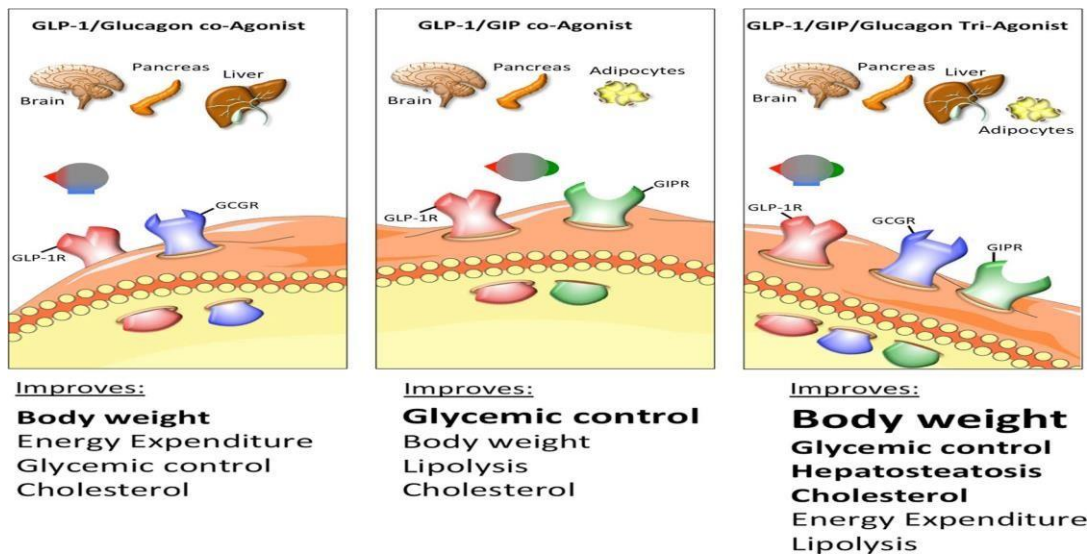


Figura 8: Esquema de la estructura molecular de los coagonistas GLP-1/Glucagón, GLP-1/GIP y el triple agonista GLP-1/GIP/Glucagón (Levin PA. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review of comparative effectiveness research. Diabetes Metab Syndr Obes. 2017 Apr 4;10:123-139).

La activación de los receptores nucleares de hormonas por parte de hormonas tiroideas y esteroides como andrógenos y estrógenos ha demostrado tener efectos beneficiosos contra el síndrome metabólico [52]. Se denomina así al conjunto de factores de riesgo que cuando ocurren aumentan mucho el riesgo de diabetes Mellitus tipo II, accidente cerebrovascular y enfermedades cardiovasculares como la arteriopatía coronaria. Entre estos factores de alto riesgo podemos incluir la hipertensión arterial, dislipidemia, resistencia a insulina o exceso de grasa abdominal.

Se han desarrollado coagonistas de GLP-1 y receptores nucleares de estas hormonas, con el fin de lograr un sinergismo de sus efectos. Así, los ratones obesos tratados con estas moléculas han mostrado una mayor pérdida de peso y un mejor control de la glucemia que los que han sido tratado con análogos de GLP-1 y de receptores de hormonas de manera individual [75]. Estos análogos tienen que atravesar la membrana plasmática y el citoplasma para llegar al núcleo y llevar a cabo sus acciones.

Por otra parte, también se han desarrollado coagonistas para activar simultáneamente los receptores de GLP-1 y amilina [76-78]. La amilina es un péptido de 37 aminoácidos generado en las células β de los islotes de Langerhans del páncreas, cuya secreción es simultánea a la insulina y colabora con ella en la función hipoglucémica postprandial inhibiendo el vaciamiento gástrico y la ingesta lo que convierte a los análogos de la amilina en una posible terapia contra el sobrepeso y la obesidad [79, 80]. En enfermos de diabetes tipo I (no producen insulina) los niveles de amilina son inferiores a lo normal. Estos coagonistas GLP-1/amilina han demostrado inducir una pérdida de peso, en pacientes obesos, mayor de lo que lo hacen estas moléculas por separado [76-78, 81].

Finalmente, se han desarrollado también coagonistas de GLP-1 y glucocorticoides (GLP-1/dexametasona) que han demostrado un efecto sinérgico en la disminución de la sensibilidad a insulina, en la pérdida de peso y el control de la glucemia en ratones obesos [82, 83].

6. CONCLUSIÓN

La obesidad es un trastorno con una prevalencia altísima y sabiendo que parte de esto se debe a la evolución del estilo de vida que han sufrido los países desarrollados en los últimos años, sólo cabe pensar que a medida que más países alcancen el mismo grado de desarrollo, la prevalencia mundial va a seguir creciendo. Dadas las patologías asociadas a esta enfermedad (diabetes Mellitus de tipo II, trastornos cardiovasculares, cáncer...), esto supone un problema serio para la salud de la población, y pone en jaque a las economías de los distintos países, que deberán aumentar los recursos y con ello el gasto sanitario para poder tratar a la creciente población con sobrepeso, obesidad y las enfermedades que derivan de ellas. Por todos estos motivos es crucial ponerle freno a esta epidemia.

A pesar de las nuevas estrategias terapéuticas contra la obesidad descubiertas en los últimos años, el tratamiento farmacológico no debe ser el de primera elección contra sobrepeso y obesidad. El primer paso que den los pacientes tiene que ser realizar cambios en su estilo de vida. La realización de ejercicio aeróbico suave de manera regular resulta vital para la pérdida de peso, además de los múltiples beneficios que aporta a nivel cardiovascular y de presión arterial y su efecto positivo sobre la autoestima, el estado de ánimo y la reducción del estrés. Otro de los cambios de estilo de vida que va a tener un impacto muy positivo sobre la obesidad es la dieta. Una alimentación sana, completa y equilibrada es básica ya no sólo para la pérdida de peso y el control de la obesidad, sino también para el bienestar del organismo. Entre sus beneficios están la cantidad de enfermedades que previene, el fortalecimiento del sistema inmune o el cuidado del sistema digestivo. Será importante sustituir los alimentos procesados de alto valor calórico y alto contenido en azúcar, sal y grasas saturadas por alimentos naturales, como cereales, fruta, verdura, fibra, carnes magras, pescado azul y ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados.

El deporte y la dieta equilibrada tienen que venir acompañados de algunos cambios en los hábitos personales, como la reducción del sedentarismo generalizado. Utilizar las escaleras en lugar del ascensor, ir caminando a sitios cercanos en sustitución del transporte o intentar desarrollar pasatiempos que no requieran estar sentado son algunas ideas que pueden ayudar a combatir el sobrepeso y la obesidad.

Entre los tratamientos farmacológicos que existen contra esta enfermedad, el GLP-1 se ha erigido como una molécula muy prometedora. Se conocían sus efectos positivos contra la diabetes tipo II, pero su capacidad retrasar el vaciamiento gástrico y sus efectos anorexigénicos a nivel central hacen de él una terapia muy interesante también contra la obesidad. Además, el GLP-1 tiene importantes efectos sobre la termogénesis, favoreciendo el incremento del gasto energético del tejido adiposo pardo y el *browning* del tejido adiposo blanco y el desarrollo de adipocitos *beige*. Los últimos estudios realizados con multiagonistas moleculares de GLP-1 y otras dianas, han demostrado tener efectos sinérgicos muy positivos en el tratamiento contra la

obesidad y sus complicaciones asociadas, así como una mayor eficacia en los tratamientos minimizando el riesgo de efectos adversos.

Aunque aún no está claro del todo el funcionamiento de su mecanismo a nivel neuronal, el péptido análogo al glucagón 1 supone un gran avance en la terapia farmacológica contra el sobrepeso y la obesidad.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Rothwell, N.J. and M.J. Stock, *Regulation of energy balance*. Annu Rev Nutr, 1981. **1**: p. 235-56.
2. Organization, W.H. *Obesity data*. 2018; Available from: <https://www.who.int/topics/obesity/en/>.
3. Carobbio, S., V. Pellegrinelli, and A. Vidal-Puig, *Adipose Tissue Function and Expandability as Determinants of Lipotoxicity and the Metabolic Syndrome*. Adv Exp Med Biol, 2017. **960**: p. 161-196.
4. Fuller, C.A., B.A. Horwitz, and J.M. Horowitz, *Shivering and nonshivering thermogenic responses of cold-exposed rats to hypothalamic warming*. Am J Physiol, 1975. **228**(5): p. 1519-24.
5. van Marken Lichtenbelt, W.D., et al., *Cold acclimation and health: effect on brown fat, energetics, and insulin sensitivity*. Extrem Physiol Med, 2015. **4**(Suppl 1): p. A45.
6. van Marken Lichtenbelt, W.D., et al., *Cold-activated brown adipose tissue in healthy men*. N Engl J Med, 2009. **360**(15): p. 1500-8.
7. Cannon, B. and J. Nedergaard, *Brown adipose tissue: function and physiological significance*. Physiol Rev, 2004. **84**(1): p. 277-359.
8. Nedergaard, J. and B. Cannon, *The Browning of White Adipose Tissue: Some Burning Issues*. Cell Metabolism, 2014. **20**(3): p. 396-407.
9. Madsen, L., et al., *UCP1 induction during recruitment of brown adipocytes in white adipose tissue is dependent on cyclooxygenase activity*. PLoS One, 2010. **5**(6): p. e11391.
10. Zingaretti, M.C., et al., *The presence of UCP1 demonstrates that metabolically active adipose tissue in the neck of adult humans truly represents brown adipose tissue*. FASEB J, 2009. **23**(9): p. 3113-20.
11. Contreras, C., et al., *The brain and brown fat*. Ann Med, 2014: p. 1-19.
12. Contreras, C., et al., *Traveling from the hypothalamus to the adipose tissue: The thermogenic pathway*. Redox Biol, 2017. **12**: p. 854-863.
13. Nedergaard, J. and B. Cannon, *Brown adipose tissue as a heat-producing thermoeffector*. Handb Clin Neurol, 2018. **156**: p. 137-152.
14. Cao, W., et al., *beta-Adrenergic activation of p38 MAP kinase in adipocytes: cAMP induction of the uncoupling protein 1 (UCP1) gene requires p38 MAP kinase*. J Biol Chem, 2001. **276**(29): p. 27077-82.
15. Bargut, T.C.L., et al., *Browning of white adipose tissue: lessons from experimental models*. Horm Mol Biol Clin Investig, 2017. **31**(1).
16. Cereijo, R., M. Giralt, and F. Villarroya, *Thermogenic brown and beige/brite adipogenesis in humans*. Ann Med, 2015. **47**(2): p. 169-77.
17. Jespersen, N.Z., et al., *A classical brown adipose tissue mRNA signature partly overlaps with brite in the supraclavicular region of adult humans*. Cell Metab, 2013. **17**(5): p. 798-805.
18. Lee, Y.K. and C.A. Cowan, *White to brite adipocyte transition and back again*. Nat Cell Biol, 2013. **15**(6): p. 568-9.
19. Min, S.Y., et al., *Human 'brite/beige' adipocytes develop from capillary networks, and their implantation improves metabolic homeostasis in mice*. Nat Med, 2016. **22**(3): p. 312-8.
20. Shabalina, I.G., et al., *UCP1 in brite/beige adipose tissue mitochondria is functionally thermogenic*. Cell Rep, 2013. **5**(5): p. 1196-203.
21. Bostrom, P., et al., *A PGCI-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis*. Nature, 2012. **481**(7382): p. 463-8.
22. Castellani, J.W. and A.J. Young, *Human physiological responses to cold exposure: Acute responses and acclimatization to prolonged exposure*. Auton Neurosci, 2016. **196**: p. 63-74.
23. Nedergaard, J., T. Bengtsson, and B. Cannon, *Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2007. **293**(2): p. E444-52.
24. Cypess, A.M., et al., *Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans*. N Engl J Med, 2009. **360**(15): p. 1509-17.
25. Labbe, S.M., et al., *Hypothalamic control of brown adipose tissue thermogenesis*. Front Syst Neurosci, 2015. **9**: p. 150.
26. Morrison, S.F., *Central neural control of thermoregulation and brown adipose tissue*. Auton Neurosci, 2016. **196**: p. 14-24.
27. Seoane-Collazo, P., et al., *Hypothalamic-autonomic control of energy homeostasis*. Endocrine, 2015. **50**(2): p. 276-91.
28. Martins, L., et al., *A Functional Link between AMPK and Orexin Mediates the Effect of BMP8B on Energy Balance*. Cell Rep, 2016. **16**(8): p. 2231-42.

29. Whittle, A.J., et al., *BMP8B increases brown adipose tissue thermogenesis through both central and peripheral actions*. Cell, 2012. **149**(4): p. 871-85.
30. Martinez-Sanchez, N., et al., *Thyroid hormones induce browning of white fat*. J Endocrinol, 2017. **232**(2): p. 351-362.
31. Martinez-Sanchez, N., et al., *Hypothalamic AMPK-ER Stress-JNK1 Axis Mediates the Central Actions of Thyroid Hormones on Energy Balance*. Cell Metab, 2017. **26**(1): p. 212-229 e12.
32. Lopez, M., et al., *Hypothalamic AMPK and fatty acid metabolism mediate thyroid regulation of energy balance*. Nat Med, 2010. **16**(9): p. 1001-8.
33. Gonzalez-Garcia, I., et al., *Estradiol Regulates Energy Balance by Ameliorating Hypothalamic Ceramide-Induced ER Stress*. Cell Rep, 2018. **25**(2): p. 413-423 e5.
34. Martinez de Morentin, P.B., et al., *Estradiol regulates brown adipose tissue thermogenesis via hypothalamic AMPK*. Cell Metab, 2014. **20**(1): p. 41-53.
35. Cakir, I., et al., *Leptin Receptor Signaling in Sim1-expressing Neurons Regulates Body Temperature and Adaptive Thermogenesis*. Endocrinology, 2019.
36. Elmquist, J.K., et al., *Leptin activates distinct projections from the dorsomedial and ventromedial hypothalamic nuclei*. Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A, 1998. **95**(2): p. 741-746.
37. Zhang, Y., et al., *Leptin-receptor-expressing neurons in the dorsomedial hypothalamus and median preoptic area regulate sympathetic brown adipose tissue circuits*. J Neurosci, 2011. **31**(5): p. 1873-84.
38. Martinez de Morentin, P.B., et al., *Nicotine induces negative energy balance through hypothalamic AMP-activated protein kinase*. Diabetes, 2012. **61**(4): p. 807-17.
39. Seoane-Collazo, P., et al., *Nicotine improves obesity and hepatic steatosis and ER stress in diet-induced obese male rats*. Endocrinology, 2014. **155**(5): p. 1679-89.
40. Beiroa, D., et al., *GLP-1 Agonism Stimulates Brown Adipose Tissue Thermogenesis and Browning Through Hypothalamic AMPK*. Diabetes, 2014.
41. Hankir, M.K. and M. Klingenspor, *Brown adipocyte glucose metabolism: a heated subject*. EMBO Rep, 2018. **19**(9).
42. Smith, R.E. and B.A. Horwitz, *Brown fat and thermogenesis*. Physiol Rev, 1969. **49**(2): p. 330-425.
43. Yoneshiro, T., et al., *Brown adipose tissue, whole-body energy expenditure, and thermogenesis in healthy adult men*. Obesity (Silver Spring), 2011. **19**(1): p. 13-6.
44. Heaton, G.M., et al., *Brown-adipose-tissue mitochondria: photoaffinity labelling of the regulatory site of energy dissipation*. Eur J Biochem, 1978. **82**(2): p. 515-21.
45. Labbe, S.M., et al., *Metabolic activity of brown, "beige," and white adipose tissues in response to chronic adrenergic stimulation in male mice*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2016. **311**(1): p. E260-8.
46. Vernochet, C., et al., *Adipose tissue mitochondrial dysfunction triggers a lipodystrophic syndrome with insulin resistance, hepatosteatosis, and cardiovascular complications*. FASEB J, 2014. **28**(10): p. 4408-19.
47. Irwin, D.M., *Evolution of genes for incretin hormones and their receptors*. Vitam Horm, 2010. **84**: p. 1-20.
48. Kim, W. and J.M. Egan, *The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment*. Pharmacol Rev, 2008. **60**(4): p. 470-512.
49. Holst, J.J., *The physiology of glucagon-like peptide 1*. Physiol Rev, 2007. **87**(4): p. 1409-39.
50. Nauck, M.A. and J.J. Meier, *Incretin hormones: Their role in health and disease*. Diabetes Obes Metab, 2018. **20 Suppl 1**: p. 5-21.
51. *Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogues, in LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. 2012: Bethesda (MD).
52. Sharma, D., et al., *Recent updates on GLP-1 agonists: Current advancements & challenges*. Biomed Pharmacother, 2018. **108**: p. 952-962.
53. Brandt, S.J., et al., *Gut hormone polyagonists for the treatment of type 2 diabetes*. Peptides, 2018. **100**: p. 190-201.
54. Patterson, J.T., et al., *A novel human-based receptor antagonist of sustained action reveals body weight control by endogenous GLP-1*. ACS Chem Biol, 2011. **6**(2): p. 135-45.
55. Knudsen, L.B. and J. Lau, *The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide*. Front Endocrinol (Lausanne), 2019. **10**: p. 155.
56. Astrup, A., et al., *Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study*. Lancet, 2009. **374**(9701): p. 1606-16.
57. Zhang, P., et al., *The efficacy and safety of liraglutide in the obese, non-diabetic individuals: a systematic review and meta-analysis*. Afr Health Sci, 2019. **19**(3): p. 2591-2599.
58. Beiroa, D., et al., *GLP-1 agonism stimulates brown adipose tissue thermogenesis and*

- browning through hypothalamic AMPK. *Diabetes*, 2014. **63**(10): p. 3346-58.
59. Martins, L., et al., *A Functional Link between AMPK and Orexin Mediates the Effect of BMP8B on Energy Balance*. *Cell Rep*, 2016. **16**(8): p. 2231-2242.
60. Bradley, D.P., et al., *Alterations in energy balance following exenatide administration*. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2012. **37**(5): p. 893-9.
61. Buse, J.B., et al., *Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study*. *Lancet*, 2013. **381**(9861): p. 117-24.
62. Heimbürger, S.M., et al., *The efficacy and safety of exenatide once weekly in patients with type 2 diabetes*. *Expert Opin Pharmacother*, 2019. **20**(5): p. 501-510.
63. Kalra, S. and B. Saboo, *Exenatide implant therapy in diabetes*. *J Pak Med Assoc*, 2018. **68**(10): p. 1538-1540.
64. Gerstein, H.C., et al., *Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial*. *Lancet*, 2019. **394**(10193): p. 131-138.
65. Gerstein, H.C., et al., *Design and baseline characteristics of participants in the Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND) trial on the cardiovascular effects of dulaglutide*. *Diabetes Obes Metab*, 2018. **20**(1): p. 42-49.
66. Blundell, J., et al., *Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity*. *Diabetes Obes Metab*, 2017. **19**(9): p. 1242-1251.
67. Kanoski, S.E., M.R. Hayes, and K.P. Skibicka, *GLP-1 and weight loss: unraveling the diverse neural circuitry*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2016. **310**(10): p. R885-95.
68. Levin, P.A., et al., *Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review of comparative effectiveness research*. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2017. **10**: p. 123-139.
69. Gonzalez-Garcia, I., et al., *Glucagon, GLP-1 and Thermogenesis*. *Int J Mol Sci*, 2019. **20**(14).
70. Khajavi, N., et al., *Treatment of Diabetes and Obesity by Rationally Designed Peptide Agonists Functioning at Multiple Metabolic Receptors*. *Endocr Dev*, 2017. **32**: p. 165-182.
71. Sanchez-Garrido, M.A., et al., *GLP-1/glucagon receptor co-agonism for treatment of obesity*. *Diabetologia*, 2017. **60**(10): p. 1851-1861.
72. Frias, J.P., et al., *The Sustained Effects of a Dual GIP/GLP-1 Receptor Agonist, NNC0090-2746, in Patients with Type 2 Diabetes*. *Cell Metab*, 2017. **26**(2): p. 343-352 e2.
73. Jall, S., et al., *Monomeric GLP-1/GIP/glucagon triagonism corrects obesity, hepatosteatosis, and dyslipidemia in female mice*. *Mol Metab*, 2017. **6**(5): p. 440-446.
74. Otten, J., et al., *Postprandial levels of GLP-1, GIP and glucagon after 2 years of weight loss with a Paleolithic diet: a randomised controlled trial in healthy obese women*. *Eur J Endocrinol*, 2019. **180**(6): p. 417-427.
75. Finan, B., et al., *Unimolecular dual incretins maximize metabolic benefits in rodents, monkeys, and humans*. *Sci Transl Med*, 2013. **5**(209): p. 209ra151.
76. Liberini, C.G., et al., *Combined Amylin/GLP-1 pharmacotherapy to promote and sustain long-lasting weight loss*. *Sci Rep*, 2019. **9**(1): p. 8447.
77. Grandl, G., et al., *Gut Peptide Agonism in the Treatment of Obesity and Diabetes*. *Compr Physiol*, 2019. **10**(1): p. 99-124.
78. Finan, B., C. Clemmensen, and T.D. Muller, *Emerging opportunities for the treatment of metabolic diseases: Glucagon-like peptide-1 based multi-agonists*. *Mol Cell Endocrinol*, 2015. **418 Pt 1**: p. 42-54.
79. Hay, D.L., *Amylin*. *Headache*, 2017. **57 Suppl 2**: p. 89-96.
80. Ling, W., et al., *Human Amylin: From Pathology to Physiology and Pharmacology*. *Curr Protein Pept Sci*, 2019. **20**(9): p. 944-957.
81. Lutz, T.A., *Gut hormones such as amylin and GLP-1 in the control of eating and energy expenditure*. *Int J Obes Suppl*, 2016. **6**(Suppl 1): p. S15-S21.
82. Decarie-Spain, L., et al., *GLP-1/dexamethasone inhibits food reward without inducing mood and memory deficits in mice*. *Neuropharmacology*, 2019. **151**: p. 55-63.
83. Quarta, C., et al., *Molecular Integration of Incretin and Glucocorticoid Action Reverses Immunometabolic Dysfunction and Obesity*. *Cell Metab*, 2017. **26**(4): p. 620-632 e6.