

# ANÁLOGOS DE GLP-1 EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

José María Blanc Rodríguez-Arias  
Facultad de Farmacia Universidad Complutense de Madrid  
Trabajo Fin de Grado Julio 2020

## INTRODUCCIÓN

### OBESIDAD

- Acumulación anormal de grasa con efectos perjudiciales sobre la salud
- **Prevalencia triplicada** desde el año 1975
- **1900 millones de adultos tienen sobrepeso** (39% de los adultos del mundo) de los cuales **650 millones son obesos**
- **340 millones de niños** (de 5 a 19 años) **con sobrepeso** [1]

#### OBESIDAD : DESEQUILIBRIO DEL BALANCE ENERGÉTICO

- Ingesta calórica superior al gasto energético
- Causas
  - Mayor consumo de alimentos de alto valor calórico (ricos en grasas, azúcar y sal)
  - Aumento del sedentarismo (trabajo, menos deporte, plataformas de *streaming*...)
  - Factores de susceptibilidad genética
  - Factores externos: estrés, agentes químicos, tratamientos farmacológicos...

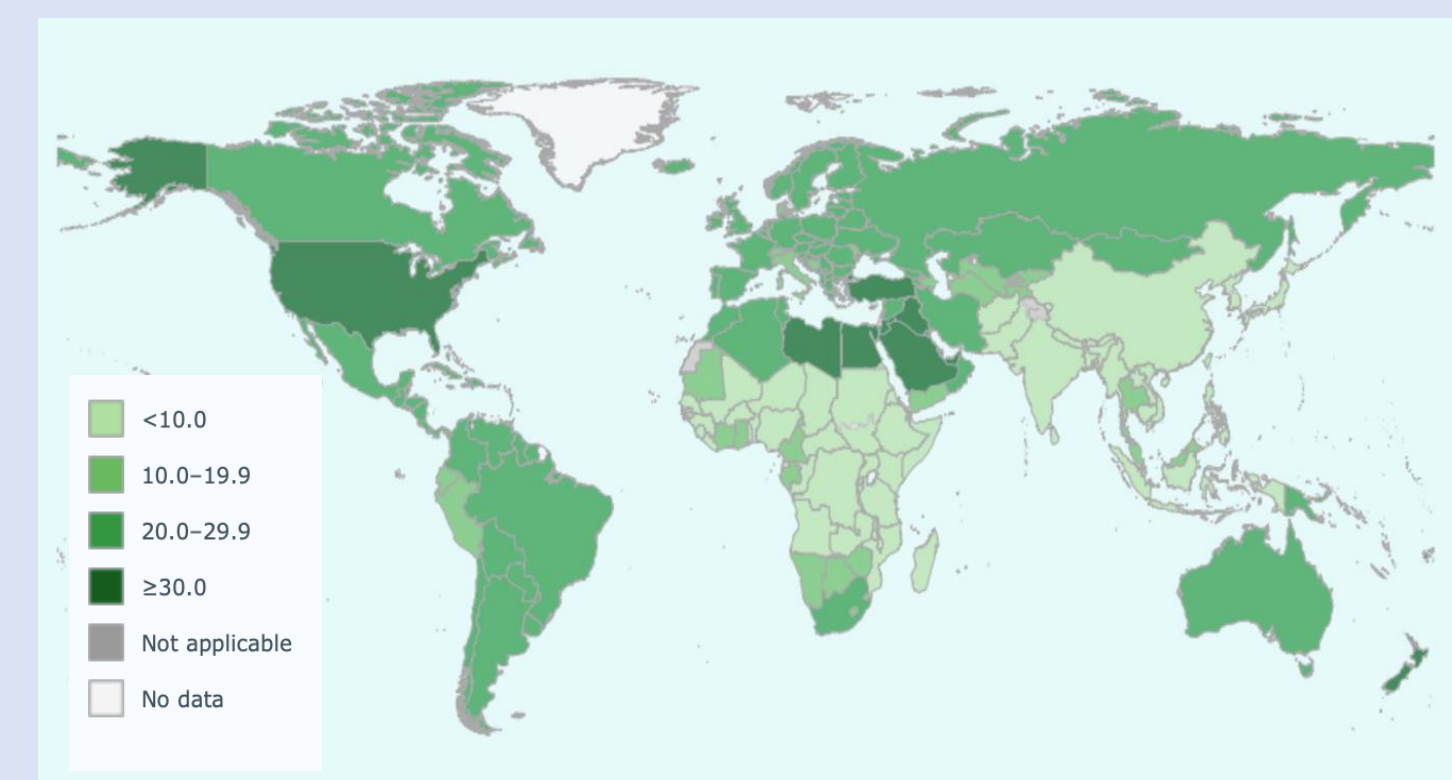


Fig.1: Mapa de la prevalencia mundial de la obesidad en adultos en el año 2016 (OMS): [https://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/overweight\\_obesity/adults/en/](https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_obesity/adults/en/)

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

### TEJIDO ADIPOSO PARDO (TAP)

- Utilización de la grasa para producir calor (termogénesis)
- Adipocitos pequeños con muchas mitocondrias
- Proteína UCP-1: Desacoplamiento de la cadena de electrones de la síntesis de ATP
- Reservorios presentes en humanos adultos (Zonas periaórtica, intercostal, cervical...)
- **Interés:** Diana terapéutica contra el sobrepeso y la obesidad

- Termogénesis en el TAP controlada por el núcleo ventromedial del hipotálamo (VMH), donde se integran diversas señales periféricas

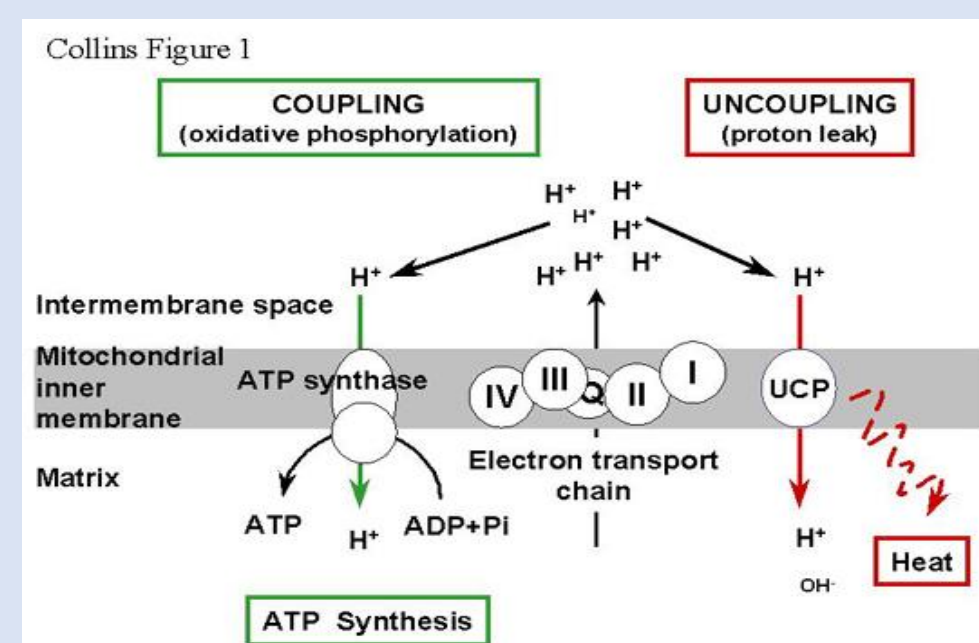


Fig.2- Mecanismo de acción de ATP-sintetasa y UCP-1  
<http://courtneydroverbiol3500.blogspot.com/>

### BROWNING

- Pardeamiento del tejido adiposo blanco (TAB)
- Intermedio entre adipocitos blancos y pardos: adipocitos *beige*
- Presentan marcadores termogénicos
- Inducción en respuesta a estímulos simpáticos

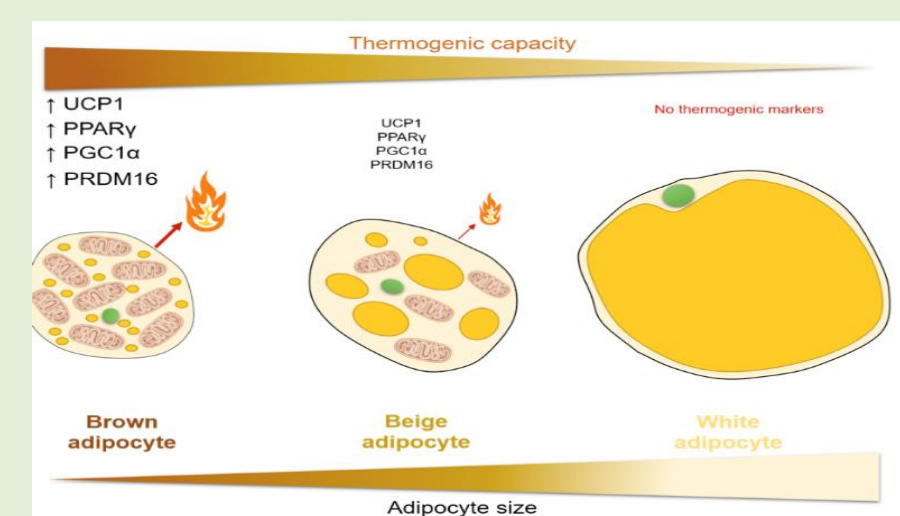


Fig.3: Diferencias anatómicas y funcionales entre adipocitos pardos, beige y blancos: Contreras et al., (2016). MCE, S0303-7207(16)30283-0

## OBJETIVOS

1. Recopilar bibliografía existente sobre los efectos de análogos del GLP-1 en el tratamiento de obesidad.
2. Profundizar en el conocimiento de efectos a nivel hipotalámico de esta molécula
3. Recopilar últimos descubrimientos de nuevas moléculas basadas en estructura de GLP-1

## MATERIAL Y MÉTODOS

- Trabajo de revisión bibliográfica
- Bases de datos utilizadas : PubMed, SciELO, Web of Science, Google Scholar



## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

- **GLP-1:** Estimula la liberación de insulina e inhibe la de glucagón, incrementa sensibilidad a la insulina del músculo esquelético, disminuye gluconeogénesis hepática y retrasa vaciamiento gástrico. A dosis más altas tiene un efecto cardioprotector.  
Activa la termogénesis en el TAP y el *browning* en el TAB

- **Análogos de GLP-1:**
  - Exenatida, liraglutida, semaglutida, dulaglutida, etc.
  - Vida media más larga
  - Tratamiento habitual contra DM II

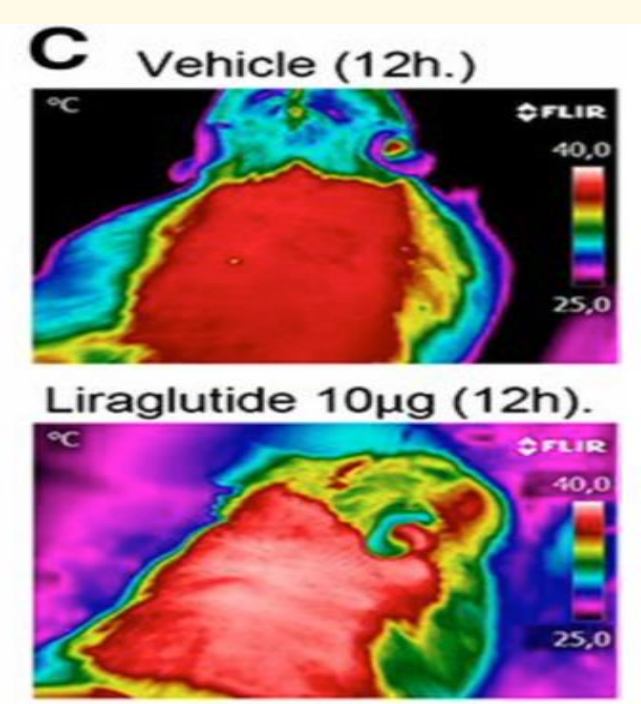


Fig 4: Efectos de la administración ICV de liraglutida. Imágenes térmicas del área interescapular de ratón

Estudios en pacientes obesos demuestran una disminución de peso con la administración de análogos de GLP-1 por un aumento en la actividad termogénica del TAP, así como una disminución del apetito  
Tras administración de análogos de GLP-1 hay un aumento de UCP-1 e inducción del *browning* en TAB

### Nuevas estrategias terapéuticas : Desarrollo de multiagonistas unimoleculares

- Una molécula actúa sobre más de un receptor a la vez, activando mecanismos complementarios y minimizando efectos secundarios
- **GLP-1/Glucagón:** contra hiperglicemia y obesidad
- **GLP-1/GIP:** aumenta el efecto insulínico
- **GLP-1/Receptores nucleares de hormonas:** pérdida de peso y control de la glucemia
- **GLP-1/Amilina:** pérdida de peso
- **GLP-1/Glucocorticoides:** disminución de la sensibilidad a insulina, pérdida de peso y control de la glucemia

## CONCLUSIONES

1. La obesidad supone un problema serio para la salud y la economía de un país
2. El tratamiento farmacológico no debe ser la primera alternativa, deben ser los cambios en el estilo de vida (dieta, deporte, etc.)
3. El GLP-1 es un tratamiento prometedor por su retraso del vaciamiento gástrico y su efecto sobre la termogénesis.
4. Los multiagonistas unimoleculares han mostrado efectos sinérgicos muy positivos contra el sobrepeso y la obesidad

## BIBLIOGRAFÍA

1. Organization, W.H. *Obesity data*. 2018; Available from: <https://www.who.int/topics/obesity/en/>
2. Beiroa, D., et al., *GLP-1 agonism stimulates brown adipose tissue thermogenesis and browning through hypothalamic AMPK*. Diabetes, 2014. **63**(10): p. 3346-58.
3. 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.

PARA CONSULTAR LA BIBLIOGRAFÍA COMPLETA →

