



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**

Análisis comparativo de la relación estructura-actividad de análogos sintéticos de incretinas

Alumno: Mohamed Saad Aboutayeb

Tutor: Ortiz Carricondo Juan Javier

Modalidad: Revisión bibliográfica

Curso: 2023-2024

Agradecimientos

Quiero empezar agradeciendo a mis padres, que siempre han estado dispuestos a escucharme, aguantándome y a dedicarme su tiempo. Gracias a ellos, me encuentro donde estoy ahora.

En segundo lugar, quiero agradecer a mi tutor Ortiz Carricondo Juan Javier, quien estuvo siempre presente durante todo el proceso. Su orientación y guía fueron esenciales para el éxito de este trabajo.

Índice

RESUMEN.....	4
ABREVIATURAS.....	5
1. INTRODUCCIÓN.....	6
2.FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y OBESIDAD:.....	7
2.1 METABOLISMO DE LA GLUCOSA:.....	8
2.2 PAPEL DE LAS HORMONAS NATURALES:.....	8
2.2.1 INSULINA:.....	9
2.2.2 GLUCAGÓN:.....	9
2.2.3 ALBUMINA:.....	9
3.HORMONAS NATURALES: GLP-1 y GIP.....	10
3.1 GLP-1:.....	10
3.2 GIP:.....	12
4. ESTRUCTURA QUÍMICA Y FARMACOCINETICA DE LOS ANALOGOS.....	14
4.1 EXENATIDA:.....	16
4.2 LIRAGLUTIDA:.....	17
4.3 SEMAGLUTIDA:.....	18
4.4 TIRZEPATIDA:.....	20
5. RESULTADOS CLÍNICOS DE LOS ANÁLOGOS:.....	23
5.1 EXENATIDA.....	23
5.2 LIRAGLUTIDA.....	24
5.3 SEMAGLUTIDA.....	24
5.4 TIRZEPATIDA:.....	25
6. OBJETIVO DEL TRABAJO:.....	25
7. MATERIALES Y MÉTODOS:.....	25
8. DISCUSIÓN:.....	26
9. CONCLUSIONES:.....	32
10. BIBLIOGRAFÍA.....	33

RESUMEN

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica que se caracteriza por la incapacidad del cuerpo para usar la insulina de manera adecuada o por no producirla en cantidades suficientes. A pesar de tener disponibles tratamientos farmacológicos eficaces para DM2 como la metformina y las sulfonilureas, existen muchos pacientes que no son capaces de controlar sus niveles de glucosa. Se sabe que después de la ingesta de comida nuestro intestino libera incretinas, los péptidos GLP-1 y GIP, hormonas que estimulan la liberación de insulina y disminuyen la liberación de glucagón. Estas hormonas no se pueden usar como fármacos porque son metabolizadas en minutos por la enzima DPP-4. El primer análogo aprobado fue la Exenatida, un producto natural que mostró resultados positivos pero modestos. Novo Nordisk se propuso desarrollar agonistas de vida larga modificando la secuencia de aminoácidos del GLP-1, conservando los más importantes para la afinidad con el receptor y añadiendo un ácido graso para interaccionar con la albumina sérica que los proteja de la degradación. El primer análogo que desarrollaron fue la Liraglutida, de administración diaria y con buenos resultados. Los investigadores no se conformaron, sino que modificaron su estructura añadiendo un espaciador entre el ácido graso y el péptido, consiguiendo la Semaglutida que tiene una dosificación semanal. Este análogo cambió la historia del tratamiento de la DM2. Se observó que los pacientes diabéticos que tomaban Semaglutida perdían peso. Se han hecho estudios en pacientes obesos no diabéticos y se ha observado una pérdida de peso mayor aún. Finalmente, Eli Lilly ha desarrollado la Tirzepatida, un agonista que no solamente activa los receptores GLP-1 sino también los GIP, con resultados mejores que los análogos anteriores tanto en el tratamiento de DM2 como en la obesidad. Actualmente, la demanda de Semaglutida y Tirzepatida es tan alta que hay grandes problemas de suministro. El desarrollo de estos fármacos ha supuesto una revolución en el tratamiento de ambas enfermedades y un gran desafío para financiarlo por su carácter crónico.

Palabras clave: Obesidad, diabetes mellitus tipo 2, estructura de los análogos de incretinas, Semaglutida, Tirzepatida, Liraglutida, Exenatida.

ABREVIATURAS:

- DM2: Diabetes Mellitus tipo 2.
- DPP-4: Dipeptidil peptidasa-4.
- ATP: Adenosina trifosfato.
- GLP-1: Péptido relacionado al glucagón tipo 1.
- GLP-1R: Receptor del péptido relacionado al glucagón tipo 1.
- GIP: Polipéptido insulínotropo dependiente de glucosa.
- Hba1c: Hemoglobina glicosilada.
- CE: Concentración efectiva.
- AiB: ácido α -aminoisobutírico
- Ala: Alanina.
- Arg: Arginina.
- Asn: Asparagina.
- Asp: Acido aspártico.
- Cys: Cisteína.
- Glu: Acido glutámico.
- Gln: Glutamina.
- Gly: Glicina.
- His: Histidina.
- Ile: Isoleucina.
- Leu: Leucina.
- Lys: Lisina.
- Met: Metionina.
- Phe: Fenilalanina.
- Pro: Prolina.
- Ser: Serina.
- Thr: Treonina.
- Trp: Triptófano.
- Tyr: Tirosina.
- Val: Valina

1. INTRODUCCIÓN

Por más de seis décadas, el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) se ha basado principalmente en tres familias farmacológicas: la insulina, la metformina y las sulfonilureas. En los últimos años los avances en el conocimiento de la patogenia de la DM2 han conducido al desarrollo de nuevas familias de fármacos con mecanismos de acción nuevos y con mejores perfiles de seguridad, entre ellos se encuentran los compuestos con efecto incretina.¹

Cuando nuestro organismo detecta niveles altos de azúcar, inmediatamente libera las hormonas incretinas, GLP-1 y GIP, que representan aproximadamente un 50 al 70% de la secreción de la insulina después de la administración oral de glucosa. Son liberadas por el tracto gastrointestinal. Su misión es indicar a las células beta del páncreas que eleven la secreción de insulina y, al mismo tiempo, que disminuyan la liberación del glucagón de las células alfa. Este efecto se denomina efecto incretina.

Entonces, ¿por qué existen los análogos de GLP-1 y GIP si nuestro cuerpo las produce de forma natural? Por dos razones principales: la primera se manifiesta en los pacientes con DM 2. El efecto incretina está alterado o ausente y el cuerpo no puede ajustar adecuadamente la secreción de insulina. La segunda es que los análogos se han diseñado para que tengan una vida media muy larga, del orden de 100 horas. Son un grupo de fármacos que imitan la acción de la GLP-1 y GIP, reduciendo la HbA1c entre 0,6% y 2,1% sin riesgo de hipoglucemia al aumentar la secreción de la insulina y al disminuir el glucagón.

Hoy en día, los análogos de GLP-1 y GIP son muy usados ya que también producen una bajada de peso muy notable al retardar el vaciamiento gástrico y aumentar la saciedad. Para complementar su acción, es importante mantener un estilo de vida saludable y practicar ejercicio físico.

Además de ayudar al organismo a controlar la glucosa en la sangre y aumentar la pérdida de peso, los agonistas de GLP-1 y GIP parecen tener otros beneficios significativos. Las investigaciones han descubierto que algunos medicamentos que pertenecen a estas familias pueden reducir el riesgo de enfermedades cardíacas (insuficiencia cardíaca, enfermedades renales y accidentes cerebrovasculares).

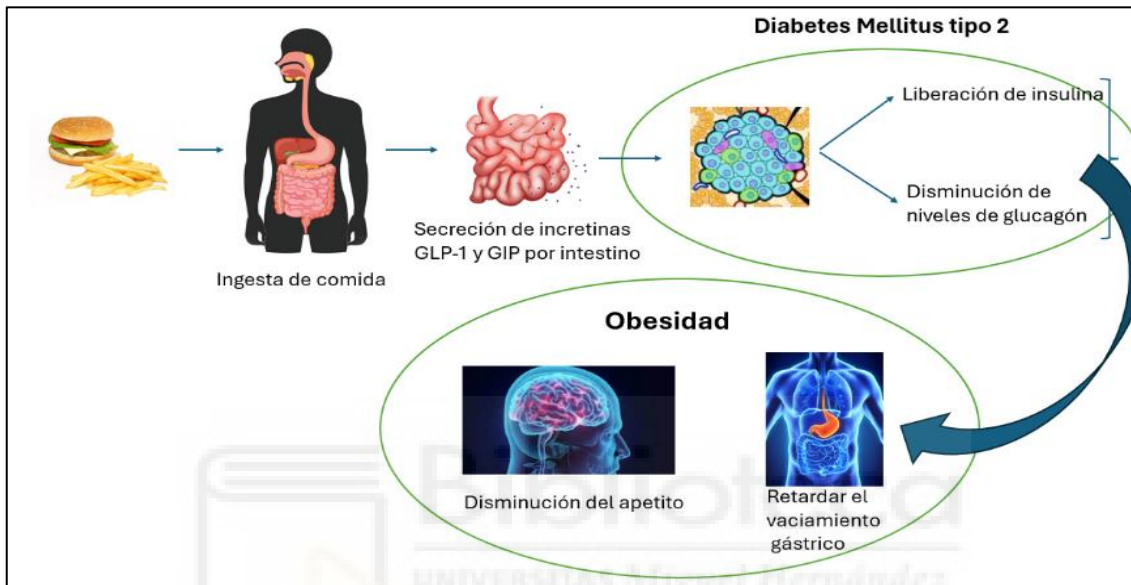


Figura 1.- resumen de las acciones de las incretinas.

2.FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y OBESIDAD:

Mucha gente hoy en día cree que la diabetes es una enfermedad fácil de controlar, pero en realidad es mucho más compleja, ya que conlleva muchas complicaciones. Esta es caracterizada por hiperglicemia crónica, debido a una resistencia a la insulina, y un defecto en la secreción de insulina por parte de las células de los islotes pancreáticos.

Para diagnosticar un paciente con Diabetes Mellitus tipo 2, se consideran los siguientes criterios: niveles de glucosa en sangre de 126 mg/dl o más después de un ayuno de 8 horas, o al menos 200 mg/dl dos horas después de comer una cantidad de glucosa superior o igual al 75 g. También, si existen síntomas de hiperglucemia, el aumento de la frecuencia urinaria y la sed excesiva. Otra forma

de diagnóstico es tener un porcentaje de hemoglobina glucosilada (HbA1c) superior al 6,5%.²

Por otra parte, la obesidad es caracterizada por una sobrealimentación y una baja actividad física (sedentarismo), esto produce una acumulación de grasa corporal. Es una enfermedad bastante peligrosa porque aumenta el riesgo de otras enfermedades como por ejemplo la diabetes y enfermedades cardíacas. Para su diagnóstico se usa el índice de masa corporal (IMC), es el peso de una persona en kilogramos dividido por el cuadrado de la estatura en metros. Una persona se considera obesa cuando su IMC es superior a 30 Kg/m². Para mantener una pérdida de peso a largo plazo, tanto la alimentación equilibrada como el ejercicio físico son elementos fundamentales.³

2.1 METABOLISMO DE LA GLUCOSA:

La glucosa es un monosacárido y la principal fuente de energía del organismo. Su transporte al interior de la célula se lleva a cabo por dos grandes familias de proteínas de membrana: los transportadores acoplados a sodio (SGLT) y las proteínas facilitadoras del transporte de glucosa (GLUT). Sin embargo, el metabolismo de la glucosa implica dos vías bioquímicas diferentes, una es aeróbica (en presencia de oxígeno) y ocurre en las mitocondrias de las células, otra es anaeróbica (en ausencia de oxígeno) y ocurre en el citoplasma. El metabolismo se divide en varias etapas: glucólisis, el ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa. El resultado final del metabolismo de la glucosa es la obtención de energía en forma de ATP para el buen funcionamiento de las células.

2.2 PAPEL DE LAS HORMONAS NATURALES:

Para comprender cómo la glucosa es transportada hacia el interior de las células, es fundamental conocer el papel de ciertas hormonas clave y cómo influyen en el proceso. El páncreas es el órgano encargado de secretar las dos principales hormonas que mantiene los niveles de glucosa en sangre en equilibrio: insulina y glucagón. No podemos mencionar la insulina y glucagón sin mencionar la albumina, porque estas tres proteínas están interrelacionadas. A continuación, se resumen las funciones de las proteínas:

2.2.1 INSULINA:

La insulina es secretada por las células beta de los islotes de Langerhans. Es una proteína formada por dos cadenas peptídicas unidas por tres puentes disulfuro con una masa molecular de 5700 Da. Se secreta cuando las concentraciones de glucosa en sangre están altas. La función de la insulina se coordina con el glucagón con el objetivo de equilibrar los niveles de glucosa en sangre. También, la insulina estimula el almacenamiento de glucosa en el hígado, los músculos y tejido adiposo.

2.2.2 GLUCAGÓN:

Las células alfa secretan el glucagón, un péptido de 29 aminoácidos con acción hiperglucémica. El glucagón desempeña un papel importante en el metabolismo de los lípidos, influye en la ingesta de nutrientes, afecta al peso corporal, además de tener efectos pleiotrópicos en el sistema cardiovascular.

Cuando los niveles de insulina son bajos el glucagón ayuda a movilizar las reservas de nutrientes, estimulando la producción de glucosa en el hígado y aumentando la liberación de ácidos grasos libres. Por otro lado, cuando los niveles de insulina son altos, el glucagón promueve la biosíntesis de proteínas e inhibe la producción de glucosa. En pocas palabras, el glucagón actúa en oposición a la insulina para equilibrar el nivel de glucosa en sangre.

2.2.3 ALBUMINA:

Es una de las proteínas más abundantes del plasma sanguíneo ya que el hígado la produce entre 10 y 15 g al día. Es una proteína multifuncional que regula la presión oncótica, evita la filtración de líquidos desde el torrente sanguíneo hacia otros tejidos y tiene la capacidad para unir y transportar muchos metabolitos, incluidos los fármacos.

Es un polipéptido único de 585 aminoácidos con un peso molecular de 65-70 kDa y consta de tres dominios homólogos con forma de corazón. Tiene una vida media de varias semanas debido a la unión de alta afinidad con el receptor neonatal (FcRn), que recicla la proteína nuevamente al plasma protegiéndola así de la degradación durante la endocitosis. La albumina tiene un papel importante en la homeostasis.

La HbA1c, conocida como hemoglobina glucosilada, es una medida de la concentración media de glucosa en plasma durante 2 o 3 meses y se utiliza en el ámbito clínico. La medición de la glucosa en sangre es un indicador glucémico de corto plazo, mientras que la medición de HbA1c representa un parámetro glucémico a largo plazo. Según la Asociación Americana de Diabetes y la Organización Mundial de la Salud, un nivel de HbA1c superior al 6,5% está considerado como un criterio para diagnosticar la diabetes.⁴

3.HORMONAS NATURALES: GLP-1 y GIP.

3.1 GLP-1:

Es un péptido de 37 aminoácidos secretado por las células L del intestino (principalmente en el íleon y colon) y también en zonas del sistema nervioso central. Existe en dos formas moleculares equipotentes, GLP-1(7-37) y GLP-1(7-36) amida. Una vez se encuentra en la circulación, la hormona GLP-1 es degradada y rápidamente inactivada por la enzima DPP-4, y en menor proporción por otras endopeptidasas, lo que genera una amida biológicamente inactiva que no es capaz de actuar con su receptor GLP-1R. Tiene una vida media de alrededor 1,5 minutos. Su receptor, GLP-1R, pertenece a la familia de receptores acoplados a la proteína G y se localiza en varios tejidos: células beta y alfa del páncreas, estómago, intestino, pulmones, corazón, riñones, hipotálamo e hipófisis.

El efecto neto después de la activación del receptor GLP-1R es la disminución de la glucosa plasmática y la regulación del metabolismo de los carbohidratos. También, tiene efectos sobre la conducta alimenticia, reduciendo la ingesta calórica y promueve la saciedad. Además, el GLP-1 retrasa el vaciamiento gástrico y la motilidad intestinal disminuyendo así el tránsito de alimentos del estómago al intestino delgado. Asimismo, GLP-1 mejora la función cardíaca porque induce una vasodilatación. En el hígado, el efecto de GLP-1 se basa en una disminución de la producción de glucosa. Mientras, en el tejido adiposo y muscular, GLP-1 aumentan la captación y almacenamiento de glucosa. (Figura 2).

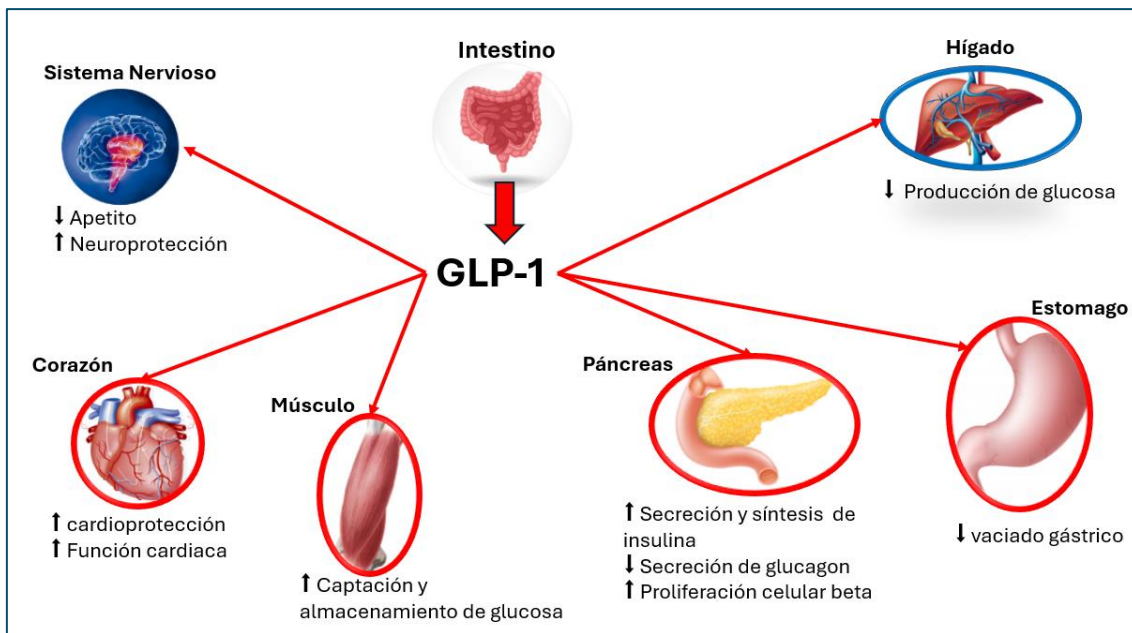


Figura 2- Resumen de los efectos de GLP-1 en los diferentes órganos.

Las modificaciones de la secuencia de aminoácidos del péptido pueden cambiar significativamente la actividad y afinidad del GLP-1 por su receptor. Existen aminoácidos que son cruciales para la activación y otros que pueden ser reemplazados sin afectar la actividad ni la afinidad.

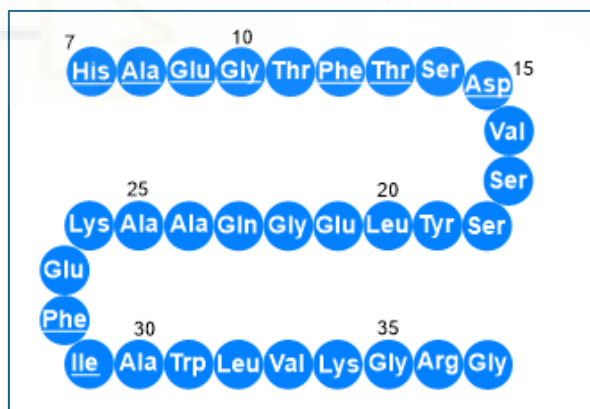


FIGURA 3- Secuencia de aminoácidos del péptido GLP-1(7-37). Los aminoácidos subrayados son importantes para la actividad.

A continuación, se clasifican las posiciones en posiciones críticas para la activación del receptor GIP-1R, posiciones donde las sustituciones pueden aumentar o disminuir la actividad del GLP-1:⁵

Posiciones cruciales para la activación del GLP-1R:

- Posición 2: Ala es el sitio de degradación por la enzima DPP-4

- Posición 7: la His en esta posición es fundamental para la activación del GLP-1R.
- Posición 34: Arg en esta posición es crucial para la interacción con el receptor, su eliminación reduce un 10 veces tanto la afinidad como la actividad.

Posiciones donde la sustitución disminuye la actividad y afinidad:

- Posición 19, 21, 22, 23: Tyr, Glu Gly y Gln respectivamente su sustitución puede reducir tanto la actividad como afinidad.
- Posición 28: el remplazo de Phe en esta posición también reduce la actividad.
- Posición 29, 30: Ile y Ala respectivamente, estudios han demostrado que el reemplazo de estas posiciones reduce la afinidad del péptido por GLP-1R.

Posición donde la sustitución aumentan la actividad:

- Posición 16: el cambio de Val por Tyr en esta posición aumenta tanto la actividad como la afinidad.

Posiciones sin importancia:

- Posiciones 10, 12, 13 y 14: Gly, Phe, Thr y Ser respectivamente no parecen tener una influencia para la actividad o afinidad del GLP-1.

Influencia de sustitución en otras posiciones:

- Posiciones 33, 34, 35: Val, Lys y Gly respectivamente, se ha observado que el remplazo de estas posiciones por Ala da como resultado una disminución de la actividad, mientras que aumenta su afinidad por el receptor. Estas posiciones también son cruciales para la actividad del GLP-1.

3.2 GIP:

Es un polipéptido de 42 aminoácidos secretado en las células K intestinales, situadas en el duodeno y el yeyuno, en respuesta a la presencia de nutrientes. Se origina del Pro-GIP constituido por 153 aminoácidos. El polipéptido activo tiene una vida media de 7 minutos. El GIP ejerce sus efectos a través de un único

receptor descrito, el GIPR, que presenta una homología del 40-44% con los receptores de GLP-1 y glucagón. Estos receptores, que pertenecen a la familia de receptores acoplados a la proteína G, están localizados en las células beta del páncreas, tejido adiposo, hueso, corazón, hipófisis, corteza adrenal y diversas regiones del cerebro.⁶

Dada la amplia distribución de este receptor, cuando se activa estimula la liberación de insulina, reduce la resorción ósea, aumenta la formación de hueso y aumenta el flujo sanguíneo gastrointestinal; en el tejido adiposo aumenta la lipogénesis y la secreción de adipoquinas. GIP no produce efectos en el corazón ni en la motilidad gástrica.

Al igual que con el GLP-1, hay residuos que son importantes para la actividad, cuya conservación asegura una buena actividad insulínica, mientras que otros no son esenciales y su cambio no afecta la actividad insulínica. Aquí se describe la importancia de estas posiciones y como los cambios en ellas afectan la actividad y afinidad:⁵

- Posición 2: Ala es el sitio de degradación por la enzima DPP-4.
- Posición 14: El remplazo de Met por Leu se puede realizar debido a que Met se oxida fácilmente y su sustitución no afecta a la actividad.
- Posición 22: Phe interactúa directamente con el receptor GIPR.
Posiciones 23, 25, 26, 27: Val, Trp, Leu y Leu respectivamente forman una región hidrófoba con el GIPR.

Posiciones críticas para la activación del receptor:

- La Tyr 1 y la Ile 7 son importantes para la activación del receptor GIPR, cualquier sustitución en estas posiciones reduce la actividad del péptido.

Posiciones que disminuyen la actividad:

- Posición 12: Ile reduce la actividad del GIP.
- Los remplazos en las posiciones 10 y 11 por Ala, afecta negativamente la actividad.

Posiciones comunes con GLP-1:

- Posiciones: Ala (2), Glu (3), Gly (4), Thr (5), Phe (6), Ser (8), Asp (9), Ser (11), Phe (22), Trp (23), Leu (26) y Gly (31) en GIP coinciden con las de GLP-1.

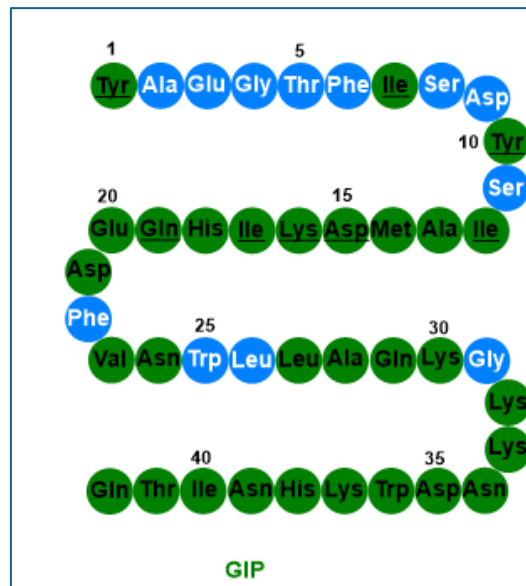
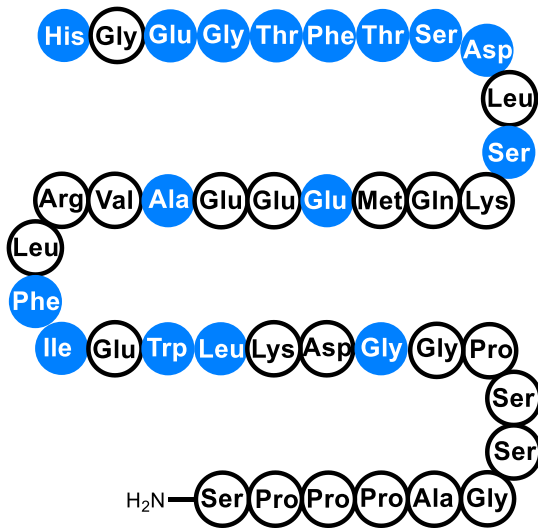


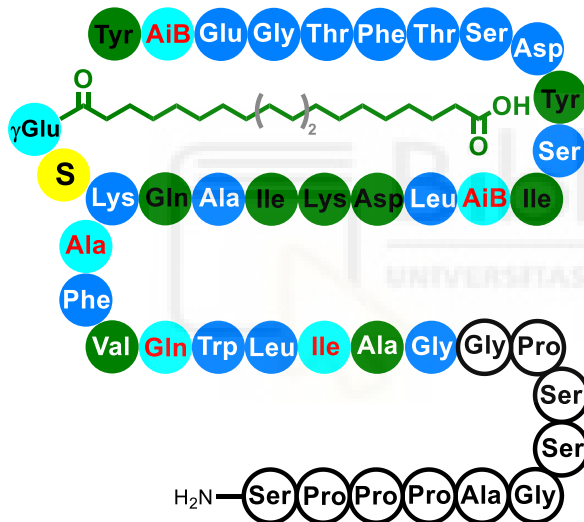
FIGURA 4 - Secuencia de aminoácidos del péptido GIP. Los aminoácidos subrayados son importantes para la actividad con GIPR. Los aminoácidos sobre fondo morado son compartidos con GLP-1.

4. ESTRUCTURA QUÍMICA Y FARMACOCINETICA DE LOS ANALOGOS

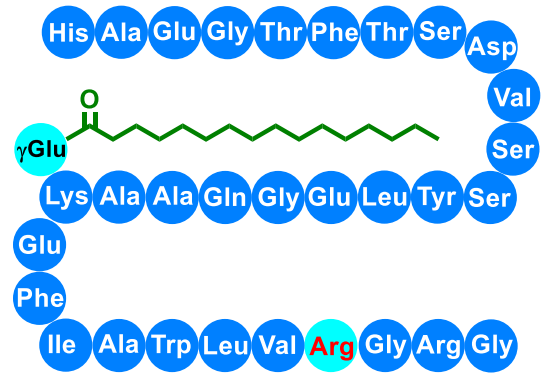
Varias compañías farmacéuticas han desarrollado análogos sintéticos de estas hormonas naturales para el tratamiento de la DM2. En esta revisión me he centrado en cuatro: Exenatida, Liraglutida, Semaglutida y Tirzepatida. En general, son péptidos modificados con aminoácidos no naturales y cadenas laterales de ácidos grasos para mejorar sus propiedades. A continuación, se muestran sus estructuras químicas:⁷



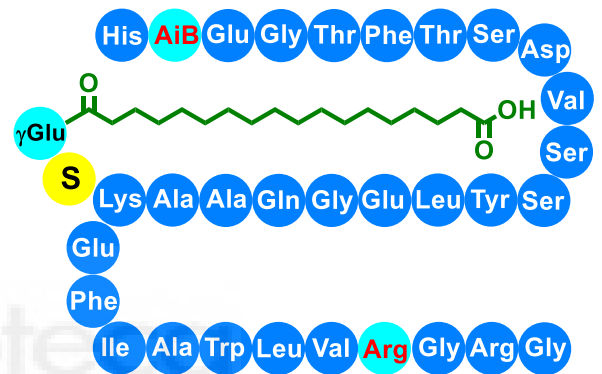
Exenatida
Amylin P., 2005



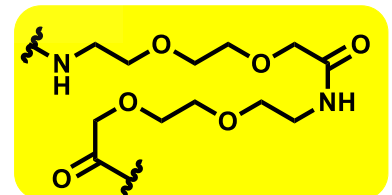
Tirzepatida
Eli Lilly 2022



Liraglutida
Novo Nordisk, 2009



Semaglutida
Novo Nordisk, 2017



S = bis(aminodietoxiacetilo)

Figura 5 – Estructura de los análogos estudiados. Código de colores: los aminoácidos (aa) con fondo morado coinciden con GLP-1, los aa con fondo verde coinciden con GIP, los aa con fondo blanco son originales de Exenatida y los aa rojos sobre fondo esmeralda son modificaciones para optimizar la actividad. S es la abreviatura de espaciador.

Compuesto	Vía de administración	Dosis	Periodicidad	Vida media	Afinidad GLP-1R IC ₅₀ (nM)	Afinidad GIPR IC ₅₀ (nM)
GLP1	Natural	-	-	1.5 min	0,19 2,40	-
GIP	Natural	-	-	5-7min	-	13,5
Exenatida	Subcutánea	5-10 µg	12 horas	2-4 h	8.43	-
Liraglutida	Subcutánea	0,6-1,8 mg	Diaria	13 h	0,11	-
Semaglutida	Subcutánea	0,25-2 mg	Semanal	160 h	0,38	-
Tirzepatida	Subcutánea	5-15 mg	Semanal	120 h	1,30	200

Tabla 1- Selección de propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los análogos.^{8,9}

4.1 EXENATIDA:

Es un producto sintético idéntico a la exendina-4, que se aisló originalmente de la saliva del lagarto *Heloderma suspectum* o monstruo de gila, capaz de activar el receptor GLP-1. Fue el primer agonista de GLP-1R aprobado para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 por la FDA en el año 2005. Fue comercializado como *Byetta* por Amylin Pharmaceuticals.¹⁰

Es un péptido de 39 aminoácidos y está amidado en el extremo C-terminal. La Exenatida tiene una homología de 53% con el GLP-1. A continuación, se detalla las principales diferencias y su impacto sobre la actividad y afinidad por GLP-1R:

- Posición 8: Gly sustituye a Ala.
- Posición 16, 17, 18, 19, 20: Estas diferencias con el GLP-1 no son tan importantes para la actividad.
- Posición 22: El reemplazo de Gly por Glu en esta posición aumenta la actividad y la afinidad.
- Posición 28: Phe en esta posición interactúa específicamente con el receptor GLP-1R.
- Posición 29, 30: Val y Gln respectivamente, disminuyen la afinidad un 0,27nM.

- Posición 36: Gly reduce tanto la actividad como la afinidad aproximadamente un 10 veces.
- Posición 27, 28: Lys y Arg respectivamente, juegan un papel importante en la unión de Exenatida con el receptor.

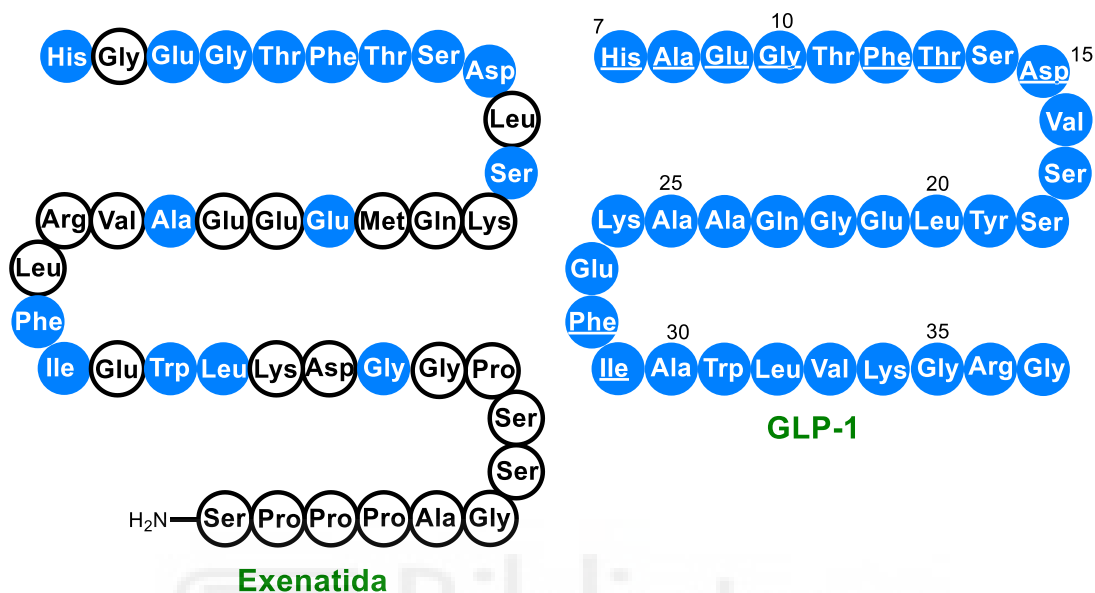


Figura 6– Secuencia de aminoácidos de GLP-1 y Exenatida.

Farmacocinética:

La dosis inicial recomendada es de 5 µg dos veces al día durante al menos un mes. Luego, la dosis puede aumentar a 10 µg dos veces al día, dependiendo de la respuesta y la tolerancia del paciente.

Los efectos de Exenatida comienzan entre 1-2 horas después de su administración, son máximos a las 3-4 horas y pueden durar hasta 5 horas. Tiene una vida media entre 2-4 horas dependiendo de la dosis. La Exenatida se elimina a través de la orina por filtración glomerular.¹¹

4.2 LIRAGLUTIDA:

Comercializado por Novo Nordisk como *Victoza*, fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la Diabetes Mellitus de tipo 2 en 2010 en Estados Unidos y en Europa en el año 2009, y para la obesidad en el año 2014. Es un análogo sintético modificado de la GLP-1.¹²

La Liraglutida tiene una homología de 97% de residuos de aminoácidos idénticos a los de la hormona natural GLP-1 (7-37), con la inclusión de dos modificaciones:

- Posición 26: Conjugación de un acilo de 16C (ácido palmítico) en el residuo de lisina 26 a través de un espaciador de ácido γ -glutámico.
- Posición 34: Sustitución de Lys por Arg.

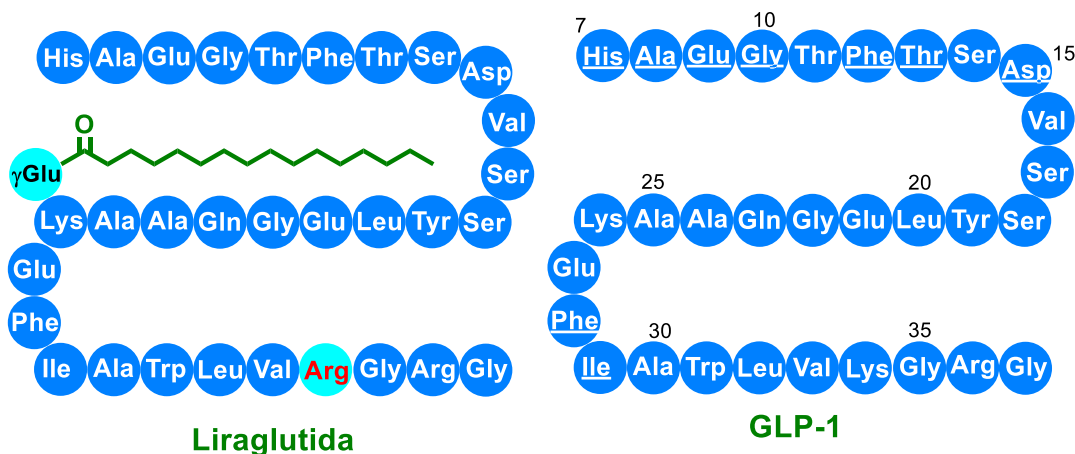


Figura 7– Secuencia de aminoácidos de GLP-1 y Liraglutida.

Farmacocinética:

La dosificación de la Liraglutida comienza con 0,6 mg/día, se incrementa en 0,6 mg cada semana hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 3 mg/día. Las características farmacocinéticas permiten su administración subcutánea una vez al día. Se absorbe lentamente y tiene una vida media entre 11 y 15 horas. Alcanza el estado estacionario después de 3 días de administración. Aunque su metabolismo depende de la enzima DPP-4, esta degradación es lenta comparando con el GLP-1. La Liraglutida se descompone en péptidos y aminoácidos, no se elimina por vía renal ni por vía biliar.¹³

4.3 SEMAGLUTIDA:

Fue desarrollada por Novo Nordisk y aprobada por la FDA en el año 2017 en Estados Unidos y en el año 2018 en Europa, con el nombre comercial *Ozempic*. Es una proteína no glicosilada de origen biotecnológico, que ha sido sintetizada mediante la técnica del ADN recombinante en células de levaduras, seguida de una modificación química. Es el único fármaco disponible tanto en inyección subcutánea como en formulación oral.¹⁴

La Semaglutida tiene un 94% de homología con el GLP-1(7-37), con unas modificaciones aminoacídicas:

- Posición 8: remplazo de Ala por ácido α -aminoisobutírico (AiB).
- Posición 26: Una acilación que incluye una cadena lateral de ácido graso 18C (ácido esteárico), un espaciador formado por ácido γ -glutámico y bis-aminodietoxiacetilo.
- Posición 34: Sustitución de Lys por Arg, con el fin de evitar que los ácidos grasos de la cadena lateral 18C (ácido esteárico) se unan en el sitio incorrecto.

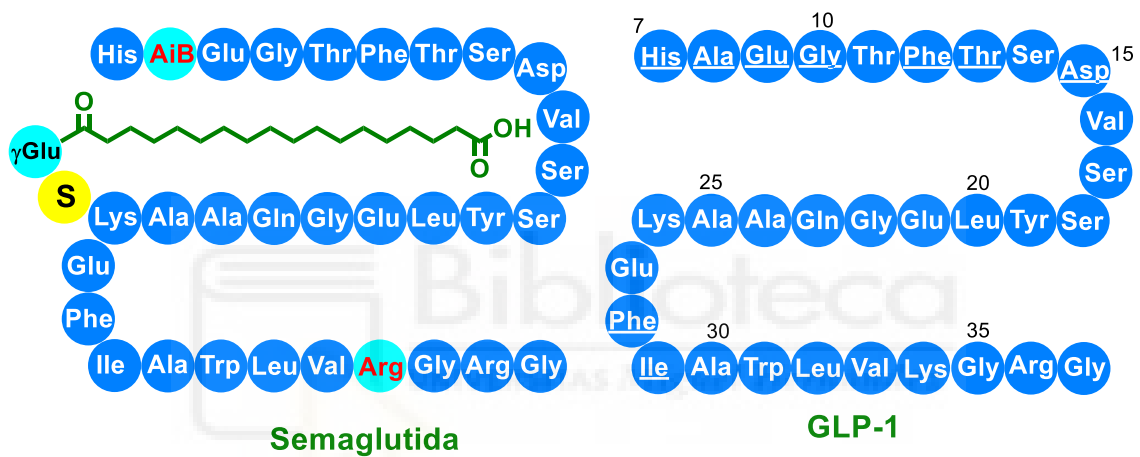


Figura 8 – Estructuras de Semaglutida y GLP-1.

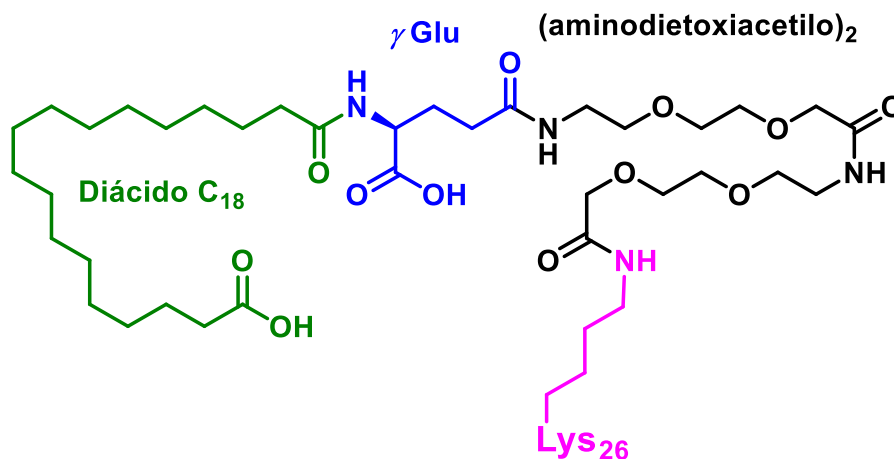


Figura 9 – Ácido graso, conector y espaciador en Semaglutida.

Farmacocinética:

La dosificación de Semaglutida es de 0,25 mg/semana, aumentando a 0,5 mg/semana después de pasar 4 semanas. La dosis máxima es de 2 mg/semana. La administración progresiva tiene como objetivo mejorar la tolerabilidad. La Semaglutida viene en plumas precargadas para mayor comodidad y facilidad de uso. Su metabolismo se realiza por degradación proteolítica y beta-oxidación de su cadena de ácido graso (18C).¹⁵

4.4 TIRZEPATIDA:

Se considera como el primer agonista dual de GLP-1/GIP. Fue inventado por Eli Lilly and Company y aprobado por la FDA en el año 2022 con el nombre comercial *Mounjaro* para el tratamiento de diabetes tipo 2 en adultos. En 2023 fue aprobado bajo la marca *Zepbound* para el control crónico del peso en adultos con obesidad o sobrepeso.

Contiene 39 aminoácidos, de los cuales 37 son naturales, mientras que dos son residuos de ácido α -aminoisobutírico (AiB), aminoácido no codificado, presentes en las posiciones 2 y 13. De los 39 aminoácidos, 15 residuos son comunes a GLP-1, 9 con GIP y los 10 residuos del extremo C-terminal están tomados de la Exenatida. También presenta una amidación en el extremo C-terminal. En la posición 20 presenta una acilación de un diácido graso C20 (ácido eicosanodioico), unido mediante un espaciador formado por ácido γ -glutámico y bis-(aminodietoxiacetilo). La Tirzepatida tiene una afinidad de 8,9 nM con GLP-1R y 0.2 μ M por GIP.

La Tirzepatida y el péptido GLP-1 actúan estimulando GLP-1R, pero tienen diferencias estructurales que afectan su actividad y afinidad con este receptor. A continuación, se detalla las diferencias más importantes:⁹

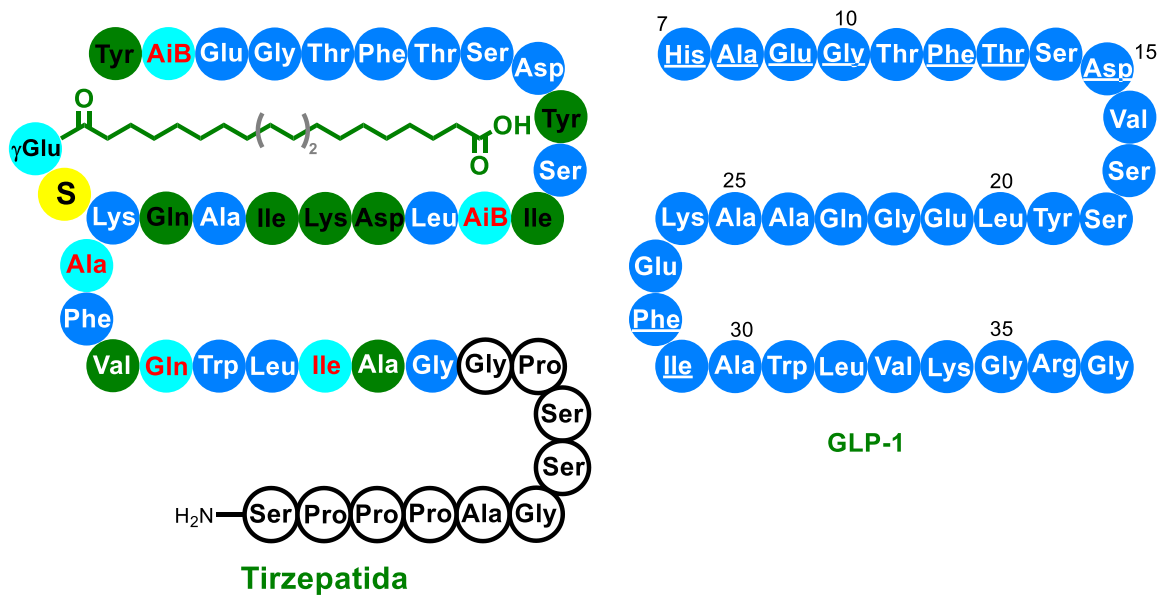


Figura 10– Estructuras de Tirzepatida y GLP-1.

- La primera diferencia notable entre Tirzepatida y GLP-1 es la presencia de una extensión C-terminal de 9 aminoácidos igual que la Exenatida
- Tirzepatida comparte 15 residuos con GLP-1.
- Posición 1: La elección entre His y Trp depende de actividad requerida para GLP-1 y GIP. Tyr en esta posición puede afectar negativamente la actividad.
- Posición 2: Reemplazo de Ala por AiB
- Posición 10: Tyr en esta posición tiene un efecto positivo tanto en la actividad de GLP-1 como GIP.
- Posición 12: Ile en esta posición no parece afectar la actividad de GLP-1.
- Posición 13: El AiB no es necesario, ya que otras sustituciones pueden cumplir la misma función.
- Posición 20: La cadena de ácido graso unida a Lys aumenta la actividad de GLP-1.
- Posición 21: El cambio de Glu por Ala no afecta la afinidad, pero puede aumentar la actividad, la Ile en esta posición tampoco tiene mucho impacto.
- Posición 23: La presencia de Val no afecta en la actividad por GLP-1R.
- Posición 24: El cambio de Ala por Gln puede disminuir la afinidad, pero aumenta la actividad a 2,6 nM.

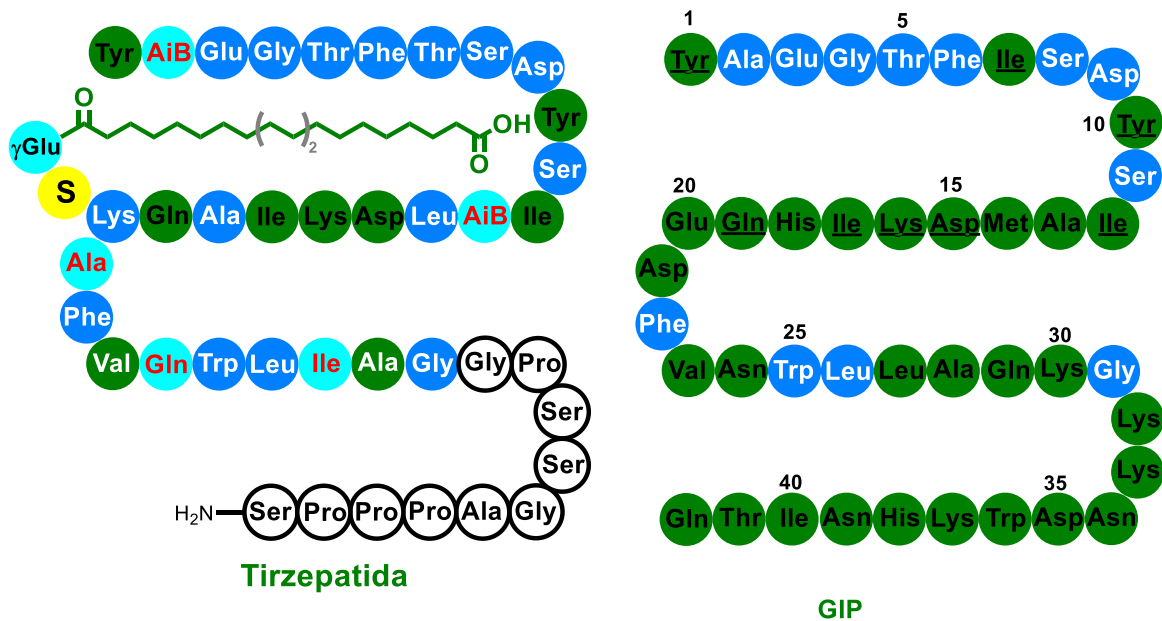


Figura 11– Estructuras de Tirzepatida y GIP.

Como mencioné anteriormente, la Tirzepatida tiene una acción dual, lo que significa que también puede activar GIPR, como lo hace GIP. A continuación, se describen las principales diferencias en las secuencias de aminoácidos y su impacto en la actividad y afinidad:

- Tirzepatida comparte 9 aminoácidos con GIP.
- Las posiciones 1,2,10,12,13,15,16,17,18,19 y 24 aumentan la actividad por GIP. Por ello su conservación es fundamental.
- Posición 7: la sustitución de Ile por Thr, reduce la actividad de Tirzepatida, aproximadamente un 0,18nM.
- Posición 19: Gln, es importante para la activación de GIPR.
- Posición 20: la cadena de ácido graso unida a Lys no afecta a la actividad de GIP.
- Posición 23,27: Val y Ile, tienen poco impacto en la actividad, debido a que no se ha detectado ninguna interacción específica en estos sitios.

En resumen, dependiendo que aminoácido coloquemos en las primeras posiciones podemos aumentar o disminuir la actividad de Tirzepatida por GLP-1R o GIPR.

Farmacocinética:

Tirzepatida, tiene una dosificación de 2,5 mg por vía subcutánea una vez a la semana, como dosis de inicio. Pasando 4 semanas, la dosis puede incrementarse a 5 mg/semana. La dosis máxima de Tirzepatida es 15 mg.

La Tirzepatida alcanza su concentración máxima entre 8-72 horas después de la administración de la dosis. El estado estacionario se logra después de 4 semanas de administración. Tiene una biodisponibilidad de 80%. Su metabolismo incluye la escisión proteolítica, y la beta-oxidación de la fracción de ácidos grasos y la hidrólisis de la amida. Su eliminación se realiza a través del metabolismo, y sus metabolitos se excretan por la orina y las heces.¹⁶

5. RESULTADOS CLÍNICOS DE LOS ANÁLOGOS:

Los análogos han sido objeto de numerosos estudios y ensayos con el objetivo de evaluar su efectividad en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. A continuación, se detalla los resultados clínicos de los análogos de GLP-1/GIP, resaltando su eficacia para la pérdida de peso y el control glucémico.

5.1 EXENATIDA¹¹

	Exenatida 5 µg	Exenatida 10 µg	Placebo
HbA1c (%)			
Valor inicial (media)	8,42	8,45	8,48
Variación	-0,59	-0,89	-0,08
Peso corporal (kg)			
Valor inicial (media)	99,26	98,11	99,6
Variación	-0,65	-1,91	-0,65

Tabla 2 - Resultados de estudio (30 semanas).

5.2 LIRAGLUTIDA

	Liraglutida 1,2mg + Metformina	Liraglutida 1,8mg +Metformina	Placebo + Metformina
HbA1c (%)			
Valor inicial (media)	8,4	8,3	8.4
Variación	-1,00	-0,97	-0,09
Peso corporal (kg)			
Valor inicial (media)	88	88,5	91
Variación	-2,58	-2,79	-1,51

Tabla 3- Resultados del estudio LEAD-2 (26 semanas).¹³

	Liraglutida 3mg	Placebo
Variación peso (%)	-8	-2,6
Variación HbA1c (%)	-0,3	-0,06

Tabla 4- Resultados del ensayo controlado y aleatorizado de Liraglutida 3mg en personas no diabéticas (56 semanas).¹⁷

5.3 SEMAGLUTIDA¹⁸

	Semaglutida 0,5mg	Semaglutida 1mg	Placebo
HbA1c (%)			
Valor inicial (media)	8,1	8,1	8
Variación	-1,5	-1,6	0
Peso corporal (kg)			
Valor inicial (media)	89,8	96,9	89,1
Variación	-3,7	-4,5	-1

Tabla 5- Resultados del estudio SUSTAIN (30 semanas).

	Semaglutida 2,4 mg	Placebo
Variación peso (%)	-14,9	-2,4
Variación HbA1c (%)	-0,45	-0,15

Tabla 6- Resultados del estudio Semaglutida 2,4 mg en adultos con obesidad/ sobrepeso sin diabetes (68 semanas).

5.4 TIRZEPATIDA:

	Tirzepatida 5mg	Tirzepatida 10mg	Tirzepatida 15mg	Placebo
HbA1c (%)				
Valor inicial (media)	7,97	7,88	7,88	8,08
Variación	-1,87	-1,89	-2,07	+0,04
Peso corporal (kg)				
Valor inicial (media)	87	85,7	85,9	84,4
Variación	-7	-7,8	-9,5	-0,7

Tabla 7-Resultados del estudio SURPASS-1 (40 semanas).¹⁶

	Tirzepatida 5mg	Tirzepatida 10mg	Tirzepatida 15mg	Placebo
Variación peso (%)	-15	-19,5	-20,9	-3,1

Tabla 8- Resultados ensayo de Tirzepatida en personas obesas (72 semanas).¹⁹

6. OBJETIVO DEL TRABAJO:

La presente revisión bibliográfica tiene como objetivo justificar las diferencias en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas según las variaciones en la estructura química de los análogos de las hormonas naturales. Se estudiará el efecto de los cambios en la secuencia de aminoácidos, la cadena de ácido graso introducida y los conectores/espaciadores utilizados para unirlos al péptido. También se compararán los efectos terapéuticos de estos compuestos en el tratamiento de la DM2 y la obesidad.

7. MATERIALES Y MÉTODOS:

En esta revisión bibliográfica, se utilizaron como motores de búsqueda las bases de datos: PubMed, Google académico, ACS Publications, Bot Plus. Se usaron las siguientes palabras claves: "Obesidad", "Diabetes Mellitus tipo 2" "Análogos del péptido similar del glucagón", "Estructura química", "Semaglutida", "Liraglutida", "Exenatida", "Tirzepatida", "Efectividad".

Además de los bases mencionados anteriormente, también se consultaron páginas de salud fiables como la Organización Mundial de la Salud (OMS), Sociedad Española de Diabetes (SED).

Los criterios de inclusión fueron artículos en español, inglés, con acceso gratuito, informaciones de Web fiables. Para seleccionar los artículos además de los criterios de inclusión se priorizan los estudios que trataban en profundidad la estructura y la actividad de los análogos de incretinas.

De otra parte, los criterios de exclusión son: estudios en los cuales la redacción es un idioma distinto al inglés o al español. Estudios a los que no se consiguió acceso al texto completo.

8. DISCUSIÓN:

El tratamiento antidiabético ideal debería ser capaz de reducir la hiperglucemia, mejorar la función de las células beta pancreáticas y, si es posible, ofrecer también beneficios para otras comorbilidades que acompañan la Diabetes Mellitus tipo 2 como la obesidad y la hipertensión.

El manejo óptimo de la Diabetes Mellitus tipo 2 requiere un tratamiento intensivo pero fácil de manejar, todo esto para lograr un buen control glucémico, mientras se evita el riesgo de hipoglucemia y el aumento de peso corporal. Dicho esto, los análogos de GLP-1/GIP cumplen con los requisitos para ser un tratamiento ideal que ha revolucionado la Diabetes Mellitus tipo 2. Estos análogos estimulan la secreción de insulina, reducen la producción de glucagón y ayudan a disminuir el peso corporal.

La Exenatida es un producto natural que mantiene la mayoría de los aminoácidos importantes para la activación de GLP-1R con la excepción de la Ala de la posición 8 que en la Exenatida es Gly (**Figura 6**). Cuando se estudió este cambio se descubrió que dificulta la hidrólisis por el enzima DPP-IV, sin embargo, también reduce la afinidad por el receptor porque ese residuo de Ala es importante. Además, contiene 9 residuos adicionales en el extremo C-terminal que tienen como objetivo mejorar las propiedades farmacocinéticas. En conjunto, la vida media de la Exenatida sube a unas 3 horas, en comparación con 1,5

minutos de GLP-1. Por desgracia, una cantidad significativa de pacientes desarrollaron anticuerpos, algunos neutralizantes, frente a este péptido natural.¹⁰

Cuando la empresa Novo Nordisk se propuso desarrollar un análogo de GLP-1 conocía la existencia de la Exenatida, pero prefirió tomar como base la secuencia de GLP-1. Su objetivo era desarrollar un análogo peptídico que estuviera protegido de la acción de la DPP-IV y de la filtración renal y que mantuviera una gran afinidad por el receptor GLP-1R. ¿Cómo se podría conseguir? En la década de 1990 ya se sabía que la albumina, una proteína muy abundante en la sangre y de larga vida media, tenía muchos sitios de unión para ácidos grasos y esteroides, característica que permite su transporte en la sangre a pesar de su baja solubilidad. Así, derivatizando el péptido con un ácido graso de cadena larga para que se uniera reversiblemente a la albumina se podría prolongar su vida media. Para unir el ácido graso al péptido hay que escoger un aminoácido y un conector adecuados para mantener la afinidad por el receptor GLP-1R.²⁰

Inicialmente, se realizó una exploración sistemática de alanina de toda la secuencia de GLP-1 para comprender el papel de cada aminoácido en el péptido. La exploración Ala reveló que el extremo N-terminal (posiciones 7, 8, 9, 10, 12, 13 y 15), así como dos aminoácidos específicos hacia el C-terminal (posiciones 28 y 29) son cruciales para la actividad de GLP-1 (Figura 7). Estos aminoácidos se deben mantener mientras el resto se podrían modificar para mejorar sus propiedades (**Figura 7**).

Con estos resultados se prepararon varias series de análogos de GLP-1 derivatizados con cadenas laterales de ácidos o diácidos grasos de longitud variable (C12 a C18). Se usó como conector gamma glutamato (γ Glu) para compensar la pérdida del grupo ácido utilizado para el enlace amida. Para unir al péptido el espaciador con el ácido graso había dos candidatos claros: las lisinas en las posiciones 26 y 34, que no son importantes para la interacción con el receptor y presentan un grupo amino en la cadena lateral donde se puede unir fácilmente el conector γ Glu. Usando un ensayo de potencia con el receptor humano GLP-1 clonado en células de riñón de hámster se llegó a la conclusión de que la mejor combinación era un ácido palmítico (C16) unido a γ Glu en la

lisina 26. En la posición 34, la lisina se reemplazó por arginina para asegurar la unión correcta de la cadena de ácido graso en la posición 26.

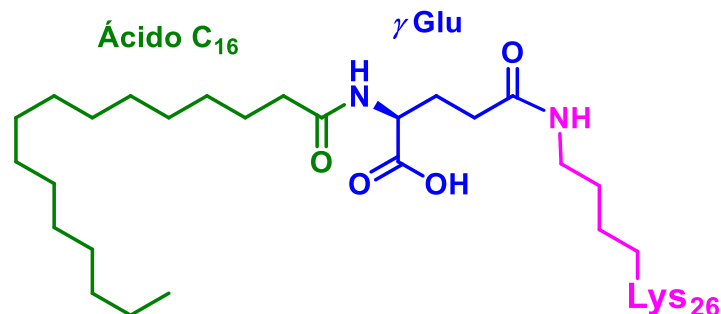


Figura 12 –Ácido graso y conector en Liraglutida

Con estos cambios se consiguió que la vida media de la Liraglutida subiera a 13 horas manteniendo una gran afinidad por el receptor ($IC_{50}=0,11$ nM en ausencia de albumina; 4,78 nM con 2% de albumina) y potencia ($EC_{50} = 8,5$ pM), características que permiten administrarla diariamente mediante inyección subcutánea.

El éxito conseguido con la Liraglutida animó a Novo Nordisk a mejorar sus propiedades para conseguir un análogo que se pudiera administrar semanalmente, reduciendo los pinchazos de siete a uno. La clave era mejorar la protección obtenida mediante la unión reversible a la albumina. Sin embargo, se observó que cuanto mayor era la afinidad del análogo por la albumina menor era su potencia frente a GLP-1R, debido a que sólo la fracción libre del compuesto en el plasma era capaz de unirse y activar el receptor GLP-1. Fue un desafío lograr un equilibrio óptimo entre una vida media plasmática larga y una afinidad de GLP-1R suficientemente alta en presencia de albúmina.

En el programa de investigación desarrollado se siguieron dos estrategias:

1. Mantener el péptido lo más similar posible a la Liraglutida y al GLP-1 endógeno, para evitar riesgos innecesarios en términos de inmunogenicidad. La cadena principal del péptido se modificó sólo en la posición 8, donde Ala se sustituyó por ácido α -aminoisobutírico (AiB), aminoácido no codificado en las proteínas, que previamente se había demostrado que era resistente a la escisión de DPP-IV y mantenía una alta afinidad del péptido por GLP-1R. (**Figura 8**).

2. Buscar la combinación óptima de un ácido graso con alta afinidad por la albúmina, unido al GLP-1 mediante un conector y un espaciador químico compatible con el agua, para garantizar que el péptido derivatizado tuviera una alta potencia de GLP-1R en presencia de albúmina. Se evaluaron sistemáticamente varios ácidos grasos y conectores/espaciadores. En los estudios de espaciadores, en los que se utilizó palmitato como marcador de albúmina, se observó que la introducción de unidades aminodietoxiacetilo daba lugar a una alta potencia hacia el receptor y afinidad por la albúmina. Para aumentar la afinidad por la albúmina, más allá de la obtenida con palmitato, se exploró la longitud y el tipo de ácido graso. El aumento de la longitud de los ácidos grasos desde C16 (palmitato) a C18 o C20 no produjo las propiedades deseadas. Se descubrió que los diácidos grasos que tenían un ácido proximal para la unión con la amina del conector, así como un ácido distal para interactuar con la albumina, eran la solución para obtener altas uniones a la albúmina y potencias de GLP-1R. Una prueba sistemática de derivados de diácidos grasos C12 a C20 mostró que un diácido C18 junto con un conector γ Glu y un espaciador 2x(aminodietoxiacetilo) dio como resultado la mayor afinidad por la albúmina combinada con la potencia de GLP-1R. (Figura 13)

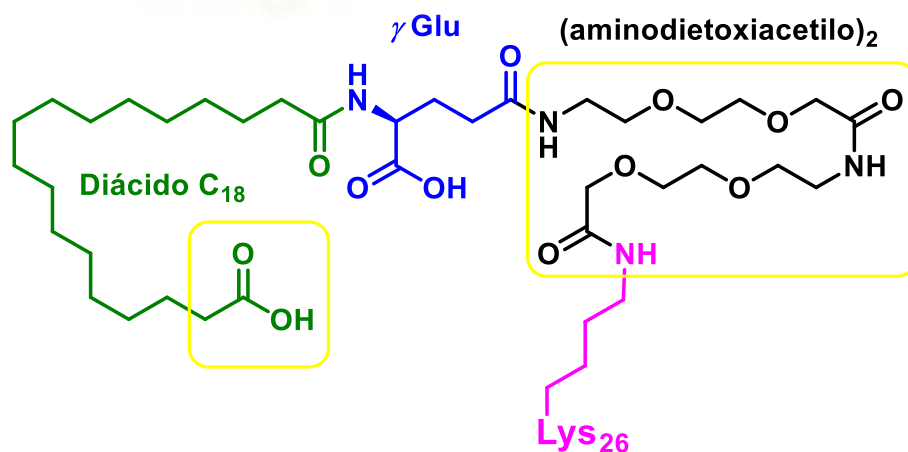


Figura 13 –Diácido graso, conector y espaciador en Liraglutida

En resumen, la Semaglutida, igual que la Liraglutida, contiene 31 aminoácidos. Tiene dos modificaciones en las posiciones 8 y 26. En la posición 8, la Ala se reemplaza con ácido α -aminoisobutírico (AiB). En la posición 26 se une un diácido graso de 18 carbonos a través de γ -glutamato y un espaciador muy largo

soluble en agua, bis(aminodietoxiacetilo). Estos cambios disminuyen ligeramente la afinidad por el receptor ($IC_{50}=0,38$ nM en ausencia de albumina; 357 nM con 2% de albumina) pero aumentan mucho la afinidad por la albumina (ratio 2% / 0% = 940). La potencia aumenta ligeramente ($EC_{50}= 6,2$ pM). El gran cambio se produce en la vida media: pasa de 13 horas en Liraglutida a 160 horas en Semaglutida, permitiendo la administración semanal de ésta última.

¿Se podrían mejorar las prestaciones de estos compuestos con agonistas del receptor GIP? Las infusiones que alcanzan concentraciones suprafisiológicas de GIP no logran provocar una respuesta secretora de insulina significativa en pacientes con DM2; de hecho, las infusiones de GIP no pueden normalizar rápidamente los niveles de glucosa en sangre de los pacientes con DM2. Esta respuesta posiblemente esté causada por la regulación negativa de los receptores GIP (GIPR) por el alto nivel de glucosa circulante. Sin embargo, una gran cantidad de datos sugiere que la resistencia a GIP puede superarse mediante agentes que reduzcan el nivel de glucosa circulante, allanando el camino para la consideración de GIP como un complemento a las terapias para reducir la glucosa, como el GLP-1. Además, la señalización GIPR bloquea la emesis y atenúa otros efectos secundarios negativos de la activación del receptor GLP-1.

Ely Lilly and Company trató de desarrollar un agonista dual de ambos receptores.^{7,9} Fue un proyecto complicado porque había que fusionar en un solo péptido los aminoácidos importantes para la actividad de GLP-1 y GIP. Cuando hay un conflicto porque el residuo importante es diferente hay que elegir a cuál de los dos receptores se favorece. Es difícil hacer una discusión detallada porque Ely Lilly no ha publicado cómo desarrolló el compuesto. El péptido final debe poseer suficiente afinidad por ambos receptores y que tener buenas propiedades farmacocinéticas. Como resumen:

- a) los aminoácidos importantes para la actividad GLP-1 que se mantuvieron fueron: Glu-3, Gly-4, Phe-6, Thr-7 (en lugar de Ile-7, importante para GIP), Asp-9 y Phe-22 (**Figura 10**).

- b) Los aminoácidos importantes para la actividad GIP-1 retenidos fueron: Tyr-1 (en lugar de His-1, importante para GLP-1), Tyr-10, Ile-12, Asp-15, Lys-16, Ile-17 y Gln-19 (**Figura 11**).
- c) En la posición 2 se puso AiB porque favorece a ambos y dificulta la hidrólisis por DPP-IV. Aparece otro residuo de AiB en la posición 13 cuya función es desconocida.
- d) Los últimos 10 residuos del extremo C-terminal son los de la Exenatida.
- e) En la Lys-20 porta el mismo conector-espaciador ampliado de la Semaglutida y un diácido graso de 20C (ácido eicosanodioco) para unirse reversiblemente a la albumina

Con estas modificaciones se consigue un análogo con mayor afinidad por GLP-1R que por GIPR, pero suficiente para activar ambos receptores (**tabla 1**). La vida media de Tirzepatida llega a 120 horas y se puede administrar mediante inyección subcutánea semanal.

Los ensayos clínicos con Semaglutida (2,4 mg/1vez/semana), Liraglutida (3 mg/1vez/día), Tirzepatida (5 mg, 10 mg, 15 mg/1vez/semana), en pacientes obesos y sin diabetes, han demostrado que estos tratamientos no solo consiguieron una pérdida de peso superior a la de los placebos, sino que también encontraron que pueden mejorar tanto la presión arterial, como los niveles de la hemoglobina glucosilada y los perfiles lipídicos. Los resultados de los ensayos han mostrado que la pérdida de peso fue significativamente mayor en los participantes no diabéticos en comparación con los participantes diabéticos. Cabe aclarar que la dosis administrada y el periodo de seguimiento influyen mucho en los resultados, y estas diferencias fueron notables en aquellos que recibieron dosis más altas de los análogos (**tablas 2-8**).

Cabe destacar que los análogos de GLP-1 pueden utilizarse en todas las fases de la Diabetes Mellitus tipo 2, desde la monoterapia debido a la intolerancia o contraindicación a metformina, combinados con otros antidiabéticos. El tratamiento con estos análogos, así como otros tratamientos antidiabéticos siempre deben acompañarse de dieta saludable y actividad física regular.

Nuestra energía como farmacéuticos debe enfocarse en educar a los adolescentes tanto sobre la Diabetes Mellitus tipo 2 como la obesidad. Hoy en día estas

enfermedades, afectan a personas jóvenes debido al cambio de estilo vida y al consumo excesivo de azúcar y a la falta de actividad física. Por ello, inculcar hábitos saludables desde temprana edad, puede disminuir la prevalencia tanto de la obesidad como la diabetes.

9. CONCLUSIONES:

En cuanto al diseño de los análogos:

1. El aminoácido de la posición dos es fundamental para aumentar la vida de los compuestos. El aminoácido no natural AiB impide que el enzima DPP-IV inactive el péptido y, al mismo tiempo, mantiene la afinidad del análogo por el receptor GLP-1. Por este motivo está tanto en la Semaglutida como en la Tirzepatida.
2. La ampliación del conector γ -glutamato con el espaciador bis(aminodietoxiacetilo) junto con el cambio de ácido a diácido carboxílico mejora mucho la unión a albumina sin disminuir apreciablemente la afinidad por el receptor.
3. Los dos cambios anteriores multiplican por 10 la vida media de Semaglutida (respecto a Liraglutida) y lleva a 120 horas a la Tirzepatida.

En cuanto a sus efectos terapéuticos:

Sobre la Diabetes Mellitus tipo 2:

4. En términos de disminución de la hemoglobina glucosilada (HbA1c), la Tirzepatida es el análogo que ha mostrada mejor reducción de HbA1c, entre 1,87-1,89%, seguida por la Semaglutida con una reducción entre 1,5-1,6%, la Liraglutida con una bajada entre 0,88-0,91% y finalmente la Exenatida con una reducción entre 0,51-0,81%.

Sobre la obesidad:

5. En cuanto a la pérdida de peso, la Tirzepatida lidera también, con una reducción que varía entre 11,9-17,8% dependiendo de la dosis administrada, seguida por la Semaglutida con una reducción del 12,5% y Liraglutida con un 5,4%.

10. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Mijares H. Inhibidores de la DPP-4 frente a análogos del receptor de GLP-1 tras el fracaso de la monoterapia con metformina en la diabetes tipo 2. *Avances en Diabetología* Vol. 26. Núm. 3. páginas 200-202 (enero - enero 2010). DOI: [10.1016/S1134-3230\(10\)63015-3](https://doi.org/10.1016/S1134-3230(10)63015-3)
- ² Furusyo N. Glycated albumin and diabetes mellitus. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) General Subjects* December 2013, Pages 5509-5514; <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.05.010>
- ³ Vilaplana M. Obesidad y salud pública. *Offarm*. Páginas 11-143 (Octubre 2007) <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-obesidad-salud-publica-13111061>
- ⁴ Guerin-Dubourg A. Catan A. Structural modifications of human albumin in diabetes. *Diabetes y metabolismo*. April 2012, Pages 171-178 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1262363611002229>
- ⁵ Wang L. Designing a Dual GLP-1R/GIPR Agonist from Tirzepatide: Comparing Residues Between Tirzepatide, GLP-1, and GIP. 2022; 16: 1547-1559. *Drug Des Devel Ther.* en línea el 25 de mayo de 2022. DOI: [10.2147/DDDT.S358989](https://doi.org/10.2147/DDDT.S358989)
- ⁶ Laurie L, Drucker D. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP, Volumen132, numero P2131-6 2157 Mayo de 2007. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.054>
- ⁷ Hunter, Drug. How GLP-1 Receptor Agonists Evolved from Diabetes to Weight Loss Treatments. [Online] 03/2024. https://www.youtube.com/watch?v=Kudg1bfrlAQ&ab_channel=DrugHunter.
- ⁸ Jesper Lau, Paw Bloch, Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide *Journal Medicinal Chemistry* . 2015, 58, 7370–7380 DOI: [10.1021/acs.jmedchem.5b00726](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00726)
- ⁹ Lijing Wang Designing a Dual GLP-1R/GIPR Agonist from Tirzepatide: Comparing Residues between Tirzepatide, GLP-1, and GIP. *Drug Design, Development and Therapy* 2022;16 1547–1559 <https://doi.org/10.2147/DDDT.S358989>
- ¹⁰ Parkes DG, Mace K. Discovery and development of exenatide: the first antidiabetic agent to leverage the multiple benefits of the incretin hormone GLP-1. *Drug Discovery Case History*. 1Pages219-244 | Published online: 12 Dec 2012 <https://doi.org/10.1517/17460441.2013.741580>
- ¹¹ Commission, European. BYETTA, INN - exenatide. [Online] https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2006/2006112015328/anx_15328_es.pdf

-
- ¹² Kjeld Madsen, Lotte Bjerre Knudsen Structure-Activity and Protraction Relationship of Long-Acting Glucagon-like Peptide-1 Derivatives: Importance of Fatty Acid Length, Polarity, and Bulkiness
J. Med. Chem. 2007, 50, 6126-6132 <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm070861j>
- ¹³ AEMPS-CIMA. Victoza, INN-liraglutide - CIMA. [Online] 2016.
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/09529002/FT_09529002.pdf.
- ¹⁴ Jesper Lau, Paw Bloch, Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide Journal Medicinal Chemistry 2015, 58, 7370–7380 DOI: [10.1021/acs.jmedchem.5b00726](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00726)
- ¹⁵ Wilding J, Rachel L. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. Published February 10, 2021 N Engl J Med 2021;384:989-1002 DOI: [10.1056/NEJMoa2032183](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2032183?url_ver=Z39.882003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2032183?url_ver=Z39.882003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed.
- ¹⁶ AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de tirzepatida. [Online] 2023.
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-184-Mounjaro-tirzepatida-diabetes.pdf>.
- ¹⁷ Pi-Sunyer X, Astrup A .A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. Published July 2, 2015, N Engl J Med 2015;373:11-22 DOI: [10.1056/NEJMoa1411892](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411892)
- ¹⁸ Wilding J, Rachel L. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. Published February 10, 2021 N Engl J Med 2021;384:989-1002 DOI: [10.1056/NEJMoa2032183](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2032183?url_ver=Z39.882003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2032183?url_ver=Z39.882003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed.
- ¹⁹ Jastreboff AM, Aronne JL. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity Published June 4, 2022 N Engl J Med 2022;387:205-216 DOI: [10.1056/NEJMoa2206038](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038)
https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2206038?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed.
- ²⁰ Lau J, Knudsen LB, The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide Front Endocrinol (Lausanne) 2019 Apr 12;10:155. DOI: [10.3389/fendo.2019.00155](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00155).
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6474072/>