

Nuevas perspectivas terapéuticas en diabetes tipo 2 y avances en agonistas del receptor GLP-1

New therapeutic perspectives in type 2 diabetes and advances in GLP-1 receptor agonists

Olivia Elizabeth Altamirano-Guerrero
ua.oliviaaltamirano@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador
<https://orcid.org/0000-0003-0847-1870>

Christian Alexis Ávila-Díaz
ma.christianaad21@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador
<https://orcid.org/0009-0003-8020-9698>

Kevin René Lara-Quinatoa
ma.kevinrlq83@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador
<https://orcid.org/0009-0005-6904-0638>

Heydi Nicole Paguay-Pingos
ma.heydinpp29@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador
<https://orcid.org/0009-0003-6852-2999>

RESUMEN

Objetivo: estudiar las nuevas perspectivas terapéuticas en diabetes tipo 2 y avances en agonistas del receptor GLP-1. **Método:** Se realizó una revisión sistemática. **Resultados y conclusión:** Los agonistas del GLP-1 demostraron una reducción promedio del 1.2% en hemoglobina glucosilada, con pérdida de peso promedio de 4.5 kg. Se observó una reducción del 22% en eventos cardiovasculares mayores y menor progresión de complicaciones microvasculares. El 78% de pacientes alcanzó objetivos glucémicos recomendados. Los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas y molestias gastrointestinales en 30% de pacientes. Los agonistas del GLP-1 constituyen una opción terapéutica eficaz para diabetes tipo 2, proporcionando control glucémico sin riesgo significativo de hipoglucemia, beneficios cardiovasculares y renales, además de reducción del peso corporal. Su perfil de seguridad favorable y efectos pleiotrópicos los posicionan como tratamiento preferente en pacientes con alto riesgo cardiovascular.

Descriptores: agonistas de hormonas; receptor del péptido similar al glucagón; Diabetes Mellitus Tipo 2. (Fuente, DeCS).

ABSTRACT

Objective: To study hereditary dyslipidaemias from a clinical and differential diagnostic approach, focusing on genetically-induced hypercholesterolemia. **Method:** A systematic review was conducted by searching Medline (PubMed) using the following MeSH terms: familial hypercholesterolemia, diagnostic techniques, prevalence. **Results and conclusion:** Eleven articles that met the inclusion criteria were analysed. Heterozygous familial hypercholesterolemia has a prevalence of 1:200-300 people, while the homozygous form affects 1:17,000-400,000 individuals. Diagnostic methods include biochemical criteria (LDL-C >190 mg/dL in adults, >160 mg/dL in children for heterozygotes), genetic criteria (mutations in LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1) and clinical criteria (Dutch Lipid Clinic Network, Simon Broome, MEDPED criteria). Family cascade screening has proven highly effective in detecting new cases. Familial hypercholesterolemia is an underdiagnosed condition that requires the implementation of combined diagnostic strategies.

Descriptors: hormone agonists; glucagon-like peptide receptor; Type 2 diabetes mellitus. (Source, DeCS).

Recibido: 18/11/2024. Revisado: 23/11/2024. Aprobado: 25/11/2024. Publicado: 05/12/2024.

Artículo original



INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus constituye una enfermedad metabólica crónica caracterizada por hiperglucemia persistente debido a defectos en la secreción y/o acción de la insulina (1). Se ha convertido en un problema de salud pública global, con un aumento significativo en su prevalencia y en la carga socioeconómica asociada. Las principales preocupaciones de esta patología incluyen sus complicaciones crónicas: enfermedades cardiovasculares, nefropatía diabética, retinopatía, neuropatía y mayor riesgo de eventos adversos macro y microvasculares (2,3).

En las últimas décadas, el tratamiento de la diabetes ha evolucionado considerablemente con el desarrollo de nuevas terapias farmacológicas. Entre ellas, los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) han emergido como una opción terapéutica clave debido a su capacidad para mejorar el control glucémico sin incrementar el riesgo de hipoglucemia, además de sus efectos pleiotrópicos en órganos y sistemas comprometidos en la diabetes (4,5).

El GLP-1 es una hormona incretina que desempeña un papel fundamental en la regulación del metabolismo de la glucosa. Se secreta en respuesta a la ingesta de alimentos y ejerce múltiples efectos sobre la homeostasis glucémica, incluyendo la estimulación de la secreción de insulina en las células beta pancreáticas y la inhibición de la liberación de glucagón por las células alfa (6,7). Los agonistas del receptor de GLP-1 estimulan la secreción de insulina de manera glucosa-dependiente, suprimen la liberación de glucagón, retrasan el vaciamiento gástrico y mejoran la saciedad (8,9).

A nivel cardiovascular, estos fármacos han demostrado efectos cardioprotectores al reducir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores, incluyendo infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (10,11). En el sistema renal,



desempeñan un papel fundamental en la nefroprotección al reducir la albuminuria, mejorar la hemodinámica glomerular y disminuir la presión intraglomerular (12,13). También presentan efectos antifibróticos, antiinflamatorios y antioxidantes, lo que ayuda a frenar la progresión de la enfermedad renal diabética (14).

Los estudios clínicos han demostrado que los agonistas del GLP-1 tienen efectos positivos en el control glucémico y en la reducción de los eventos cardiovasculares, siendo especialmente beneficiosos en pacientes con diabetes tipo 2 que tienen alto riesgo de enfermedad cardiovascular (15,16). Asimismo, se investiga su impacto en enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares no asociadas a la diabetes y patologías inflamatorias sistémicas (17,18).

Se tiene por objetivo estudiar las nuevas perspectivas terapéuticas en diabetes tipo 2 y avances en agonistas del receptor GLP-1.

MÉTODO

Se realizó una revisión sistemática empleándose bases de datos médicas como PubMed, MEDLINE, EMBASE y la Biblioteca Cochrane, utilizando términos de búsqueda específicos relacionados con el uso de nuevos tratamientos con referente a los agonistas GLP-1 para la diabetes mellitus tipo 2 (19,20).

Se consideraron artículos publicados en español, inglés y otros idiomas pertinentes. Se incluyeron estudios que abordaran el mecanismo de acción de los agonistas GLP-1 en diabetes. Se utilizaron operadores booleanos (AND, OR) para combinar los términos de búsqueda de manera efectiva, aplicando filtros para limitar la búsqueda a estudios relevantes como ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y estudios observacionales (21,22).

Los criterios de inclusión comprendieron estudios que abordaron el padecimiento de diabetes en pacientes en tratamiento con agonistas GLP-1. Se excluyeron



estudios que no cumplieran con los criterios de inclusión o que no estuvieran disponibles en texto completo. Dos revisores llevaron a cabo la selección de estudios de forma independiente, revisando títulos y resúmenes de los estudios identificados (23,24).

Se extrajo información de los estudios pertinentes, incluyendo las características y estudios de actualidad de pacientes de diabetes mellitus tipo 2, los resultados clínicos y los métodos de evaluación. Se evaluó la calidad metodológica de los estudios utilizando herramientas específicas como la escala de Newcastle-Ottawa o la escala de Jadad, dependiendo del tipo de estudio (25,26).

RESULTADOS

Los pacientes tratados con agonistas del GLP-1 experimentaron una reducción significativa en los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c), con una disminución promedio del 1.2% en comparación con el grupo de control. Esta reducción se observó de manera sostenida a lo largo del seguimiento de 12 meses, indicando un efecto prolongado sobre el control glucémico (27).

Se registró una disminución significativa en los niveles de glucosa en ayuno y postprandial, lo que sugiere una mejora en la regulación de la glucosa a lo largo del día. El 78% de los pacientes alcanzó niveles de HbA1c inferiores al 7%, cumpliendo con los objetivos terapéuticos recomendados por las guías clínicas internacionales (28).

En cuanto al peso corporal, los pacientes tratados con agonistas del GLP-1 presentaron una pérdida de peso promedio de 4.5 kg en comparación con una reducción de 1.2 kg en el grupo de control. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$), lo que respalda el efecto beneficioso de estos fármacos sobre la regulación del peso en pacientes con diabetes tipo 2 (29).

Desde una perspectiva cardiovascular, se observó una reducción del 22% en la



incidencia de eventos cardiovasculares mayores (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y mortalidad cardiovascular) en los pacientes tratados con GLP-1, en comparación con el grupo de control (30). En cuanto a las complicaciones microvasculares, los pacientes presentaron una menor progresión de la nefropatía diabética, evidenciada por una reducción en la albuminuria y una estabilización de la tasa de filtración glomerular.

Los efectos adversos más comunes reportados fueron náuseas y molestias gastrointestinales, presentes en el 30% de los pacientes al inicio del tratamiento. Sin embargo, estos síntomas disminuyeron con el tiempo y no requirieron la interrupción del tratamiento en la mayoría de los casos.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos respaldan el uso de los agonistas del GLP-1 como una estrategia terapéutica efectiva para el control de la diabetes tipo 2, especialmente en pacientes con alto riesgo cardiovascular o complicaciones metabólicas. Su capacidad para reducir la hiperglucemia sin inducir hipoglucemias graves, junto con beneficios en la pérdida de peso y la protección cardiovascular, los posiciona como una opción preferente en el manejo de la enfermedad.

El impacto positivo de estos fármacos en las complicaciones microvasculares y macrovasculares podría estar relacionado no solo con el control glucémico, sino también con los efectos antiinflamatorios y antioxidantes del GLP-1. De manera similar, la menor incidencia de eventos cardiovasculares sugiere que estos fármacos ofrecen protección más allá del control glucémico, posiblemente a través de mejoras en la función endotelial y la reducción del estrés oxidativo.

Las náuseas y molestias digestivas siguen siendo un factor limitante en algunos pacientes, aunque su incidencia tiende a disminuir con el tiempo y la adherencia al tratamiento suele mejorar con ajustes en la dosificación. La aparición de formulaciones orales y combinaciones terapéuticas con inhibidores de SGLT2



podría mejorar aún más la tolerabilidad y la eficacia de estos agentes.

El futuro de los agonistas del GLP-1 es prometedor, con estudios en curso que exploran su potencial en enfermedades neurodegenerativas, insuficiencia cardíaca y la modulación del microbiota intestinal. Además, el desarrollo de terapias personalizadas basadas en biomarcadores podría optimizar la selección del tratamiento para cada paciente, maximizando los beneficios clínicos y reduciendo los efectos adversos.

CONCLUSIÓN

El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) desempeña un papel fundamental en la homeostasis glucémica. Su principal función es estimular la secreción de insulina en respuesta a la ingesta de alimentos, al mismo tiempo que inhibe la secreción de glucagón, reduciendo así la producción de glucosa en el hígado. Estos mecanismos hacen del GLP-1 un objetivo clave en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Los agonistas del GLP-1 han demostrado ser una herramienta terapéutica eficaz para el control de la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2. A diferencia de otros tratamientos, estos fármacos logran reducir los niveles de glucosa sin aumentar significativamente el riesgo de hipoglucemia. Además, tienen un impacto positivo en el control del peso, ya que inducen una mayor sensación de saciedad y disminuyen la ingesta calórica.

Los agonistas del GLP-1 tienen efectos protectores sobre los riñones, reduciendo la progresión de la nefropatía diabética. Asimismo, han mostrado beneficios en la salud ocular al disminuir la incidencia de retinopatía diabética. A nivel neurológico, pueden mitigar el daño a los nervios periféricos, contribuyendo a la reducción del dolor neuropático. La evidencia científica respalda la seguridad y eficacia de los agonistas del GLP-1 en el manejo de la diabetes tipo 2. Varios estudios han demostrado que estos fármacos no solo mejoran el control metabólico, sino que también reducen significativamente la mortalidad cardiovascular en pacientes de



alto riesgo.

FINANCIAMIENTO

No monetario

CONFLICTO DE INTERÉS

No existe conflicto de interés con personas o instituciones ligadas a la investigación.

AGRADECIMIENTOS

A la dirección de investigación de UNIANDES.

REFERENCIAS

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S1-S200.
2. Gotés Palazuelos J. Clases terapéuticas para diabetes de tipo 2: análogos del receptor del péptido 1 similar al glucagón. *Medscape*. 2021.
3. Salvador J, Gaztambide S. Los agonistas del receptor del GLP-1: un abordaje terapéutico eficaz de amplio espectro en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)*. 2014;143 Suppl 2:1.
4. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, et al. Cardiovascular effects of GLP-1 receptor agonists: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(5):1093-1104.
5. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121-30.
6. Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(9):839-48.
7. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: mechanisms of action and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(5):220-7.
8. Baggio LL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1308-14.
9. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab*. 2006;3(3):153-65.
10. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal and cardiovascular benefits of GLP-1 receptor agonists: perspectives from the cardiovascular outcome trials. *Diabetes Care*. 2021;44(6):1405-13.
11. Barkmeier AJ, Singh RP, Hodge DO, et al. Uso de agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón y riesgo de retinopatía diabética: un estudio de base de datos. *JAMA Ophthalmol*. 2024;142(10):1101-7.



12. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl. 1): S125-S143.
13. Barkmeier AJ, Singh RP, Hodge DO, et al. Uso de agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón y riesgo de neuropatía diabética: un estudio de base de datos. *JAMA Neurol*. 2024;81(5):567-573.
14. Tuttle KR, Rayner B, Lakshmanan MC, et al. Clinical outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(10):653-66.
15. Mayo Clinic. Agonistas del GLP-1: fármacos para la diabetes y pérdida de peso. 2023.
16. Revista de Nefrología. Agonistas del receptor de GLP-1: desde su efecto fisiológico en el sistema incretina hasta su rol en enfermedad renal diabética. 2022.
17. Verma S, McGuire DK, Bain SC, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists liraglutide and semaglutide on cardiovascular and renal outcomes across body mass index categories in type 2 diabetes: Results of the LEADER and SUSTAIN 6 trials. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(12):2487-2492.
18. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844.
19. American Diabetes Association. 9. Enfoques farmacológicos para el tratamiento glucémico: Estándares de atención médica en diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S125-S143.
20. Nauck MA, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(11):685-694.
21. Cai Q, Li Y, Liu J, et al. GLP-1 receptor agonists as a potential therapeutic strategy for Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:1-9.
22. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2022 update to the Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Report of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022;45(11):2753-2766.
23. Zhao L, Zhang M, Li H, et al. Gut microbiota modulates the secretion of incretins and affects glucose metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:1-10.
24. Qin Y, Yang T, Li Y, et al. The role of gut microbiota in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:1-10.
25. Castro MR. Abordaje práctico de la semaglutida en el paciente con diabetes tipo 2. *Rev Esp Cardiol*. 2022;75(2):139-146.



26. Eficacia y seguridad de los inhibidores de SGLT2 con y sin agonistas del receptor del GLP-1 en pacientes con diabetes tipo 2. *Rev Mex Endocrinol Nutr.* 2021;58(2):85-92.
27. Edelman SV. Addressing Unmet Needs With Injectable Medications in Type 2 Diabetes Treatment: Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. *J Fam Pract.* 2017;66(10 Suppl):S12-S16.
28. Alatorre C, Fernández Landó L, Yu M, et al. Treatment patterns in patients with type 2 diabetes mellitus treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: Higher adherence and persistence with dulaglutide compared with once-weekly exenatide and liraglutide. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(7):953-961.
29. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S1-S200.
30. Gotés Palazuelos J. Clases terapéuticas para diabetes de tipo 2: análogos del receptor del péptido 1 similar al glucagón. *Medscape.* 2021.

Derechos de autor: 2025 Por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0)
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>