



Dra. María Durán Martínez.

Especialista en Endocrinología y Nutrición.
Servicio de Endocrinología Hospital Universitario de Getafe.
Profesora Universidad Europea de Madrid.

Actualización del papel de los arGLP1 en personas con diabetes mellitus tipo 1



Empezaré con una pregunta, ¿conocen a alguna persona con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) con exceso de peso que no consigue reducirlo a pesar de múltiples intentos y que necesita dosis altas de insulina para controlar la glucosa?

Los fármacos conocidos como agonistas del receptor *Glucagon Like Peptide 1* (arGLP1) actualmente comercializados (liraglutide, dulaglutide y semaglutide) y el más reciente agonista dual de los receptores de *Glucagon Like Peptide 1* y de *Gastric Inhibitory Polypeptide* (arGLP1/GIP) comercializado (tirzepatide), han demostrado tener un papel fundamental no solo en el control de la glucosa en las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), sino también en la reducción de peso de las personas con y sin DM2 y obesidad o sobrepeso, y reducción de la morbimortalidad cardiovascular y renal en personas con DM2 y enfermedad cardiovascular o renal (1). Resultan por ello moléculas enormemente interesantes y atractivas para utilizar también en personas con DM1. Sin embargo, **en estos momentos no está autorizado su uso en DM1 en ficha técnica por la falta de estudios científicos con la potencia estadística suficiente que lo avalen**. Afortunadamente sí disponemos de algunos estudios científicos que nos “dan pistas” sobre qué papel podrían desempeñar en el tratamiento de las personas con DM1.

La pareja obesidad-diabetes clásicamente ha sido un problema vinculado a las personas con DM2. Tradicionalmente, las personas con DM1 no presentaban obesidad, siendo el objetivo de los estudios y del tratamiento »

» casi exclusivamente el control de la glucosa. Desde hace algunas décadas esto ha dejado de ser así, y **a partir de los 18 años de edad en torno al 30% de las personas con DM1 presentan sobrepeso y entre un 16-30% obesidad** (1). En general la prevalencia de diabetes en personas con DM1 es similar a la prevalencia que presente la obesidad en población general en ese país o región. La obesidad *per se*, con independencia de presentar o no diabetes, se asocia a resistencia insulínica, dislipemia, hipertensión arterial, enfermedad cardíaca, apnea del sueño, degeneración osteoarticular y algunos tipos de cáncer. Es importante señalar que las personas con DM1, incluso sin exceso de peso, por la necesidad de tener que administrarse la insulina en el tejido subcutáneo, presentan ya un hiperinsulinismo en sangre periférica y resistencia insulínica (en músculo y vasos sanguíneos y probablemente también en hígado y tejido adiposo), que posiblemente esté relacionado, al menos parcialmente, con el aumento de mortalidad y morbilidad cardiovascular (2). Así, el tratamiento de las personas con DM1 debe ser integral y junto a un adecuado control glucémico, lipídico y tensional, combatir el sobrepeso y la obesidad es un objetivo de vital importancia.

Nadie discute que para alcanzar un peso saludable es fundamental mantener una alimentación saludable y ser físicamente activo evitando el sedentarismo, pero las personas con DM1 en tratamiento intensivo lo “tienen más difícil”. La intensificación del tratamiento se asocia a aumento de peso y a la ingesta de hidratos de carbono para combatir y/o evitar la aparición de hipoglucemias (que aumentan el peso). Las personas con DM1 no viven en una burbuja y los mismos estímulos sociales y ambientales que provocan obesidad en la sociedad en general, obviamente también actúan en ellas. Además, el miedo a presentar una hipoglucemia durante la realización de ejercicio también se relaciona con la menor realización de actividad física. Nada de esto ayuda a que la persona con DM1 no presenten exceso de peso. Ante el auge que están teniendo semaglutide y tirzepatide, como fármacos para el tratamiento de la obesidad en personas sin diabetes, es casi obligado preguntarse si podrían beneficiarse también de su uso las personas con DM1 y exceso de peso.

En 2016 se publicaron los estudios *ADJUNT ONE* (3) y *ADJUNT TWO* (4), dos grandes en-

sayos clínicos frente a placebo en los que se usó liraglutide como tratamiento adyuvante a la insulina con el objetivo principal de evaluar si podía ayudar a mejorar el control metabólico en personas con DM1. La reducción de HbA1c fue de 0,3 a 0,49 % (diferencia al año de uso), pero con un aumento significativo en la aparición de cuadros de cetosis e hipoglucemia. Se produjo también una reducción del peso de 1,2 a 4 Kg (a mayor dosis de liraglutide mayor pérdida de peso) y de la dosis total de insulina del 3 al 10% respecto a la situación basal. Resultados en general algo “pobres” y que frenaron el interés en su uso y en la investigación de liraglutide en personas con DM1.

El planteamiento más reciente, y más frecuente, de los estudios en los que se usa semaglutide o tirzepatide en personas con DM1 ya no es como adyuvante de la insulina para mejorar el control metabólico, sino como fármacos para perder peso, quedando casi siempre como objetivo secundario o en un segundo término la mejora del control glucémico. Se sale ya de la visión del tratamiento de la persona con DM1 estrictamente glucocéntrica para ampliar la visión a resolver el problema del exceso de peso, la resistencia insulínica y el hiperinsulinismo. Aunque no están diseñados para contestar a la pregunta de si reducen el riesgo cardiovascular, parece verosímil que pudiesen hacerlo si lograsen reducir el peso de una manera eficaz y segura. Afortunadamente hay en marcha un ensayo clínico para responder a esta pregunta: NCT05819138: *Type 1 Diabetes Impacts of Semaglutide on Cardiovascular Outcomes*, y otro para evaluar su beneficio renal: NCT05822609: *Trial of Semaglutide for Diabetic Kidney Disease in Type 1 Diabetes*; pero aún tendremos que esperar a que se publiquen sus resultados.

Hasta 2024 no dispusimos de estudios que usasen estas moléculas que no fuesen casi anecdóticos por el pequeño número de pacientes incluidos. Ese año el Hospital Barbara Davis de Colorado publicó un primer estudio retrospectivo de uso en vida real de semaglutide a una dosis en la mayoría de los pacientes igual o inferior a 1 mg/semanal (5), y poco después un segundo estudio, también retrospectivo de uso en vida real, con tirzepatide a una dosis en la mayoría de los pacientes de 10 mg/semana (6), ambos en personas con DM1 y sobrepeso u obesidad, todas usando sistema de monitorización »

**LAS PERSONAS
CON DM1, INCLUSO
SIN EXCESO DE PESO,
POR LA NECESIDAD
DE TENER QUE
ADMINISTRARSE
LA INSULINA
EN EL TEJIDO
SUBCUTÁNEO,
PRESENTAN YA UN
HIPERINSULINISMO
EN SANGRE
PERIFÉRICA
Y RESISTENCIA
INSULÍNICA**

EL TRATAMIENTO DE LAS PERSONAS CON DM1 DEBE SER INTEGRAL Y JUNTO A UN ADECUADO CONTROL GLUCÉMICO, LIPÍDICO Y TENSIONAL, COMBATIR EL SOBREPESO Y LA OBESIDAD ES UN OBJETIVO DE VITAL IMPORTANCIA



» continua de glucosa (MCG) y la insulina administrándose tanto en forma de multidosis o con bombas de insulina. **Las personas con DM1, tratadas con semaglutide al cabo de 1 año obtuvieron una pérdida media de peso de 7,2 Kg**, equivalente a una pérdida de 7,6% de peso corporal, frente al aumento de 1 Kg equivalente a un 1% en el grupo control, sin cambios significativos en HbA1c, ni dosis de insulina, aunque sí un **aumento del tiempo en rango** (tiempo con la glucosa entre 70-180 mg/dl) **del 5%** y reduc-

ción de la variabilidad glucémica medido mediante el coeficiente de variación. **Las personas tratadas con tirzepatide al cabo de 1 año, redujeron de media el peso en 21 Kg**, equivalente a 18,5% del peso corporal, frente al grupo control que no experimentó cambios, redujeron también frente al grupo control el valor de HbA1c en 0.62% y la dosis diaria de insulina en 0.33 UI/ Kg de peso. Mejoró también el **tiempo en rango con incremento** de casi un **10%**, junto a una reducción de la variabilidad glucémica, aunque

al cabo del año la mejora no alcanzaba la significación estadística. Los efectos adversos más frecuentes, como era de esperar, fueron molestias gastrointestinales leves/moderadas, sin que se produjese ningún episodio de hipoglucemia grave ni cetoacidosis diabética.

La administración de insulina mediante los **sistemas híbridos de asa cerrada (SAC)**, en los que la bomba de insulina va integrada con un sistema de MCG mediante un algoritmo, es la manera más »

» eficaz y segura del control de la diabetes en personas con DM1. Incluso con estos sistemas sigue siendo un reto el control de la glucosa tras la ingesta. En el estudio prospectivo multicéntrico aleatorizado de 26 semanas de duración ADJUST-T1D (7), en que se usó semaglutide a dosis ascendentes hasta 1 mg/semana, en personas que estaban ya utilizando un SAC, el 36% de las personas que recibieron semaglutide frente al 0% de las que recibieron placebo obtuvieron el objetivo primario de alcanzar > 70% de tiempo en rango junto con <4 % del tiempo con la glucosa <70 mg/dl (en hipoglucemia) y una **reducción del peso de al menos el 5%**. No hubo diferencias en episodios de hipoglucemia grave ni en cetoacidosis diabética. La dosis de insulina/kg de peso se mantuvo estable en el grupo de placebo y fue progresivamente reduciéndose en el grupo tratado con semaglutide desde una dosis media diaria inicial de 0,72 UI/kg a 0.6 UI/Kg al cabo de las 26 semanas, reduciéndose tanto la insulina basal como la insulina de los bolos, pero estos últimos entre 2 a 3 veces lo que supuso la reducción de basal (8). Es importante, por tanto, para evitar hipoglucemias, **programar los SAC reduciendo la insulina de los bolos en aproximadamente un 30%** frente a lo que se tuviese programado antes de utilizar semaglutide. Resultados en sintonía con los de este estudio, podemos también observarlos en otro estudio prospectivo cruzado con menos pacientes y menos tiempo en el que los propios pacientes fueron sus controles (9). **Tirzepatide** a dosis de 5 mg, en el estudio TIRT-LE1 (10), estudio prospectivo aleatorizado frente a placebo de 12 semanas de duración, obtuvo una diferencia media de **pérdida de peso 8,7 Kg**, equivalente a una reducción del 8,8% del peso corporal, con un descenso de masa grasa de 7,2 Kg, una **reducción del 35% de la dosis total diaria de insulina**, que equivale a una reducción del 29% de la dosis diaria/Kg, sin que hubiese cambios significativos ni en datos de la glucométrica de la MCG ni en el valor de HbA1c. Las personas tratadas con tirzepatide no presentaron episodios de hipoglucemias graves ni cetoacidosis.

Desconocemos si los resultados en cuando a reducción de peso obtenidos con estas moléculas serán superponibles a lo obtenidos en población sin diabetes o a los de población con DM2, o serán diferentes a ambos, ya que son estudios con pocas personas y con una duración no muy extensa. Pero sin dudas son resultados esperanzadores y que alientan a explorar con más profundidad el beneficio de estas moléculas en personas con DM1. **D**

CONCLUSIONES

- Las personas con DM1 presentan exceso de peso con una prevalencia similar a la de las personas sin diabetes de ese país o región.
- La obesidad *per se*, con independencia de presentar o no diabetes, se asocia a resistencia insulínica, dislipemia, hipertensión arterial, enfermedad cardíaca, apnea del sueño, degeneración osteoarticular y algunos tipos de cáncer.
- Semaglutide y Tirzepatide podrían tener un papel en la reducción del peso en personas con DM1 y obesidad o sobrepeso, aunque disponemos de pocos estudios en estos momentos.
- Para evitar hipoglucemias es recomendable proceder a una reducción en la dosis previa de insulina.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care* 2026;49(Suppl.1):S183-S215. doi.org/10.2337/dc26-S009
- 2.- Apostolopoulou M, Lambadiari V, Roden M, George D, Dimitriadis G. Insulin Resistance in Type 1 Diabetes: Pathophysiological, Clinical, and Therapeutic Relevance. *Endocr Rev*. 2025 May 9;46(3):317-348. doi: 10.1210/endo/bnae032.
- 3.- Mathieu C, Zinman B, Hemmingsson J.U, Woo V, Peter Colman P, Christiansen E, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Added to Insulin Treatment in Type 1 Diabetes: The ADJUNCT ONE Treat-To-Target Randomized Trial. *Diabetes Care* 2016;39:1702-1710. doi: 10.2337/dc16-0691
- 4.- Ahren B, Hirsch I.B, Pieber T.R, Mathieu C, Gomez-Peralta F, Hansen T.K et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Added to Capped Insulin Treatment in Subjects With Type 1 Diabetes: The ADJUNCT TWO Randomized Trial. *Diabetes Care* 2016;39:1693-1701. doi: 10.2337/dc16-0690
- 5.- Garg SK, Kaur G, Haider Z, Rodriguez E, Christie Beatson C, Snell-Bergeon J. Efficacy of Semaglutide in Overweight and Obese Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2024 ;26 (3): 184-189. doi: 10.1089/dia.2023.0490.
- 6.- Garg SK, Akturk HK, Kaur G, Beatson C, RD, Snell-Bergeon J. Efficacy and Safety of Tirzepatide in Overweight and Obese Adult Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2024 ;26 (6): 1-7. DOI:10.1089/dia.2024.0050
- 7.- Shah VN, Akturk HK, Kruger D, Ahmann A, Bhargava A, Bakoyannis G et al. Semaglutide in adults with type 1 diabetes and obesity. *NEJM Evid* 2025;4: doi: 10.1056/EVIDoa2500173
- 8.- Karakus KE, Kruger D, Akturk H.K, Ahmann A, Bhargava A, Langel C.R, et al. Effect of Semaglutide on Insulin Dose Reduction in Adults With Type 1 Diabetes and Obesity Using Automated Insulin Delivery Systems: ADJUST-T1D Post Hoc Analysis. *Diabetes Care* 2026;49(00):1-6. doi:10.2337/dc25-2249
- 9.- Pasqua M-R, Tsoukas M.A, Kobayati A, Aboznadah W, Jafar A, Haidar A. Subcutaneous weekly semaglutide with automated insulin delivery in type 1 diabetes: a double-blind, randomized, crossover trial. *Nat Med* 2025;31(4):1239-1245. doi: 10.1038/s41591-024-03463-z
- 10.- Snaith J.R, Frampton R, Samocha-Bonet D, Greenfield J.R. Tirzepatide in Adults With Type 1 Diabetes: A Phase 2 Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Diabetes Care* 2026;49(1):1-10. doi:10.2337/dc25-2379.