



Grupo de investigación del Área de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas del CIBERDEM. Abajo a la derecha, Ángela Martínez Valverde. Junto a ella, Pilar Valdecantos.

Investigan el péptido que imita los efectos de la cirugía bariátrica reconfigurando el metabolismo del paciente

ENTREVISTA a Ángela Martínez Valverde y M. Pilar Valdecantos, investigadoras del área de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas del CIBER (CIBERDEM).

El G49 es un péptido agonista dual de los receptores de GLP-1 y glucagón que ha demostrado ser capaz de aumentar el gasto energético del organismo promoviendo la pérdida de peso y mejorando la homeostasis de la glucosa. Hablamos de unos efectos en el metabolismo que, tal y como demuestra una reciente investigación publicada en la revista *Nature Communications*, resultan **muy similares a los que provoca la cirugía bariátrica**.

Se trata de un estudio prometedor, ya que, aunque los efectos de esta molécula por ahora no son

equiparables a los de la intervención quirúrgica, **su uso en la clínica ayudaría a reducir el peso en pacientes con diabetes tipo 2 con obesidad, pudiendo llegar a impedir un posterior paso por quirófano**. Por el momento, el G49 logra una pérdida de peso del 25-30% en ratones obesos, mientras que la cirugía bariátrica puede llegar a conseguir hasta el 60% de pérdida de peso en personas con obesidad.

Las responsables de esta investigación son **Pilar Valdecantos Jiménez de Andrade**, doctora en

Farmacia por la Universidad de Navarra y **Ángela Martínez Valverde**, doctora en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid. La investigación se ha realizado en el Instituto de Investigaciones Biomédicas Sols-Morreale (IIBM), centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la Universidad Autónoma de Madrid y consorciado con CIBERdem. Nos hemos reunido con ellas para preguntarles por su investigación.

¿Cómo se ha desarrollado la investigación y como se relaciona el tratamiento con el péptido G49 con la pérdida de peso y mejora del metabolismo?

La acción final del péptido G49 es aumentar el gasto energético reduciendo así el peso corporal. Esto lo hemos analizado en ratones tratados con esta molécula durante una semana. Hemos elegido este tiempo de tratamiento para analizar los cambios que se producen en el metabolismo inmediatamente después del inicio del tratamiento. Además, encontramos que el G49 también mejora todos los parámetros asociados a homeostasis de la glucosa porque revierte la hiperinsulinemia característica de la obesidad, lo que supone también una mejora en la sensibilidad a la insulina.

El G49 actúa en primera instancia sobre la grasa blanca induciendo la lipólisis, es decir, libera ácidos grasos de las células adiposas, reduciendo su tamaño. Estos ácidos grasos se dirigen al hígado, donde se metabolizan. Este proceso estimula la producción de FGF21, una hormona que se secreta a la circulación y que aumenta el gasto energético del organismo activando el tejido adiposo marrón (también conocido como grasa parda).

¿Habéis estudiado efectos del G49 a largo plazo en la grasa?

Hemos realizado un tratamiento más prolongado en ratones y hemos comprobado que se mantienen los efectos del fármaco. De hecho, tras la retirada del tratamiento, aunque el animal siga consumiendo una dieta alta en grasa, no recupera el 100% del peso, sino que recupera aproximadamente un 20% y es capaz de mantener ese gasto

energético alto. Por lo tanto, este fármaco produce una auténtica reprogramación metabólica.

¿En qué punto del estudio se descubre que su efecto es similar a la cirugía bariátrica?

En principio, este no era realmente el objetivo directo de nuestra investigación, pero dado que tras la cirugía bariátrica aumentan los niveles de oxintomodulina, la molécula del organismo en la que está basado el diseño del G49 y, además, como tuvimos la suerte de contar con el equipo de la doctora Sonia Fernández-Veledo, también de CIBERdem, pudimos investigar si nuestra molécula ejercía efectos metabólicos similares a los de la cirugía bariátrica. Estudiamos en muestras de plasma de pacientes sometidos a cirugía bariátrica los principales eventos metabólicos que producía el G49 en ratones obesos y encontramos similitudes muy interesantes que sugerían que se producían cambios metabólicos similares entre ambos tratamientos.

Por ejemplo, tras cuatro semanas de cirugía bariátrica, aumentaba el FGF21 y la adiponectina, que es una molécula muy eficaz sensibilizando la insulina, de manera similar a lo observado en ratones.

Entonces, ¿cómo comenzó la investigación con el G49 o la cirugía bariátrica?

La investigación del papel de G49 en obesidad surgió a raíz de un estudio previo en el que analizamos el papel de este fármaco en el hígado graso y la regeneración hepática. Durante este estudio pudimos observar que en el hígado de los ratones con hígado graso tratados con G49 había un aumento enorme del número de mitocondrias, que son las centrales energéticas de la célula y, por ello, pensamos que este efecto debía estar relacionado con un alto gasto energético. Eso nos llevó a estudiar el papel de G49 en un contexto de obesidad.

Para conocer la otra parte de esta investigación, ¿en qué consiste la cirugía bariátrica?

El término “cirugía bariátrica” abarca un grupo de **intervenciones quirúrgicas que producen cambios en el aparato digestivo** y constituyen una alternativa para personas con obesidad.

Existen diferentes tipos de cirugía bariátrica, desde la meramente restrictiva, como la gastrectomía vertical, que reduce la capacidad del estómago en un 85% transformándolo en un tubo; hasta la que incluye la disminución de tamaño del estómago y el componente malabsortivo, como es el caso del bypass gástrico. Esta última también se denomina “cirugía metabólica”, por los beneficios que aporta en el control metabólico y de la diabetes, que son independientes en muchos casos a la pérdida de peso. Se trata de cirugías que de forma general se realizan a través de un abordaje por laparoscopia y son de carácter irreversible. Además, es importante que los pacientes reciban un tratamiento multidisciplinar (psicológico, nutricional, educativo, entre otros) para la consecución de los objetivos finales.

¿Qué riesgos o complicaciones tiene la cirugía bariátrica?

La cirugía bariátrica, incluyendo la cirugía metabólica, **no está exenta de riesgos** y puede presentar efectos secundarios tanto a corto como a largo plazo. En cuanto a los riesgos a corto plazo, los principales son las complicaciones postoperatorias como anastomosis, sangrado... Con relación a los riesgos a largo plazo, los más comunes son las deficiencias nutricionales (fundamentalmente de micronutrientes como vitaminas y minerales), las obstrucciones intestinales y la recuperación de peso.

¿Qué aplicaciones tendría G49 en pacientes con obesidad, candidatos a cirugía bariátrica?

La principal aplicación del G49 en pacientes candidatos a una cirugía metabólica sería conseguir una pérdida previa a la intervención quirúrgica, reduciendo así el riesgo asociado a la cirugía de un paciente obeso con numerosas patologías asociadas. Por otro lado, en algunos casos puede ayudar a evitar la cirugía si se empieza el tratamiento antes de llegar a excesos de peso que necesiten reducciones superiores al 35% del peso corporal. Finalmente, podría ser una herramienta terapéutica útil en la prevención o control de la reganancia de peso tras la cirugía.

La relación con el cambio metabólico está clara, pero ¿cómo afecta a la glucosa?

El tratamiento con G49 tiene una mejora considerable derivada de la mayor movilización de grasa y eso impacta en la sensibilidad a la insulina periférica, lo que es beneficioso para el control glucémico.

Uno de los temores que teníamos cuando comenzamos esta investigación es que al ser el G49 un activador del receptor de glucagón, el tratamiento con esta molécula podría aumentar los niveles de glucosa en sangre. Sin embargo, el diseño de la molécula ha tenido en cuenta este aspecto modulando a la baja su afinidad por el receptor del glucagón y evitando así la hiperglucemia.

¿Qué ocurre con la concentración de cuerpos cetónicos en sangre? Las personas con diabetes rápidamente pensamos en cetoacidosis diabética

Cuando el hígado quema una gran cantidad de grasas produce cuerpos cetónicos. Estos cuerpos cetónicos mantenidos en niveles altos no son buenos porque producen cetoacidosis diabética. Sin embargo, la elevación de los cuerpos cetónicos con G49 es transitoria y no tan elevada, pero suficiente para que se eleven los niveles de FGF21 de procedencia hepática.

¿Qué conclusión podemos sacar de esta investigación para pacientes con diabetes tipo 2?

El tratamiento con G49 es una nueva oportunidad terapéutica para pacientes con diabetes tipo 2 que además tengan obesidad. Este tratamiento ofrece una pérdida de peso acompañada de efectos metabólicos beneficiosos tanto para el metabolismo de las grasas como para el metabolismo de los hidratos de carbono.

Actualmente un fármaco análogo del G49, pero con distinta formulación, se encuentra en ensayos clínicos en pacientes con diabetes con o sin enfermedad renal y en pacientes con sobrepeso u obesidad, por lo que podría llegar a la clínica. En este sentido, debemos estar abiertos a nuevas terapias, sobre todo cuando están ligadas a obesidad, que ayuden en el control metabólico y en la pérdida de peso.



Las asociaciones irrumpen en el Diabetes Experience Day 2025

Más de 1.200 personas asistieron a este evento multitudinario, impulsado por Canal Diabetes para sensibilizar y conectar a la comunidad vinculada a la patología.

Por primera vez la Federación Española de Diabetes (FEDE), así como su grupo de jóvenes, contaron con un espacio propio en el Diabetes Experience Day, evento anual impulsado por la plataforma de comunicación Canal Diabetes. De esta forma, la entidad se unía a **las más de 1.200 personas que durante los días 14 y 15 de febrero se congregaron en el Palacio de Congresos de Zaragoza** para compartir experiencias, aprender y dar voz a la diabetes.

Un punto de encuentro para las asociaciones

Al pasar por el stand de FEDE, personas venidas de toda España tuvieron la oportunidad de informarse acerca del entorno asociativo y la importancia de la conexión entre pacientes.

“Hay más gente que el año pasado, y vemos que les interesa lo que les contamos, que vienen a informarse”, explicó Enara Chimeno, socia en la asociación de Álava desde hace diez años y coordinadora de la delegación de jóvenes ‘FEDE Joven’. Para ella, lo más importante de estar asociada es “**el sentimiento de pertenecer a un grupo, el hecho de no sentirte sola y de tener una red de apoyo que puede ayudarte si lo necesitas**”. Este es el mensaje que se llevaron los jóvenes y adolescentes con diabetes que acudieron al evento.

