

REVISIÓN

Agonistas del receptor de GLP-1 para el tratamiento de la obesidad en pacientes con dermatosis inmunomediadas



E. Vilarrasa^a, J. Nicolau^b, P. de la Cueva^c, A. Goday^d, F. Gallardo^e, A. Martorell^{f,*}
y J.M. Carrascosa^g

^a Servicio de Dermatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^b Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Son Llàtzer, Instituto de Investigación Sanitaria Illes Balears (IdISBa), Clínica Rotger (Grupo Quirón), Palma de Mallorca, Baleares, España

^c Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Comunidad de Madrid, España

^d Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona; Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar, IMIM Institut Mar d'Investigacions Mèdiques, Parc de Salut Mar, Barcelona; CIBEROBN, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, España

^e Servicio de Dermatología, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona, España

^f Servicio de Dermatología y Venereología, Hospital de Manises, Valencia, España

^g Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España

Recibido el 11 de mayo de 2023; aceptado el 28 de junio de 2023

Disponible en Internet el 13 de julio de 2023

PALABRAS CLAVE

Psoriasis;
Hidradenitis
supurativa;
Obesidad;
Agonistas del
receptor de GLP-1;
Liraglutida;
Semaglutida

Resumen La psoriasis (PsO) y la hidradenitis supurativa (HS) se asocian frecuentemente con la obesidad. La inflamación crónica de bajo grado subyace a estas condiciones, por lo que si no se adoptan medidas para reducir el peso del paciente con obesidad y PsO o HS, estas podrían evolucionar hacia formas más graves. Este trabajo revisa las opciones farmacológicas para tratar la obesidad, profundizando en los beneficios asociados al uso novedoso de agonistas del receptor de GLP-1 (arGLP-1), que actúan sobre los centros de la saciedad. Los resultados de ensayos y vida real demuestran que esta medicación consigue mayores pérdidas de peso que orlistat, hasta recientemente el único fármaco específico para la obesidad comercializado en la Unión Europea. Aunque la experiencia con arGLP-1 en pacientes con obesidad y dermatosis inflamatorias es escasa, los resultados son alentadores, por lo que podrían constituir una herramienta útil para el manejo de su obesidad.

© 2023 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: amartorell@hospitalmanises.es (A. Martorell).

KEYWORDS

Psoriasis;
Hidradenitis
suppurativa;
Obesity;
Glucagon-like
peptide-1 (GLP-1)
agonists;
Liraglutide;
Semaglutide

Glucagon-Like Peptide-1 Agonists for Treating Obesity in Patients With Immune-Mediated Skin Diseases

Abstract Psoriasis and hidradenitis suppurativa are often associated with obesity. Because chronic low-grade inflammation underlies these 2 diseases, they can progress to more severe forms in patients with obesity if weight-reduction measures are not taken. This review covers pharmacologic alternatives for treating obesity, with emphasis on the benefits associated with the novel use of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists that act on satiety receptors. These drugs have led to greater weight loss in clinical trials and real-world settings than orlistat, which until recently was the only drug approved for treating obesity in the European Union. Although experience with GLP-1 agonists in patients with obesity and inflammatory skin diseases is currently scarce, the promising results reported suggest they may offer a useful tool for managing obesity.

© 2023 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

La obesidad es una comorbilidad frecuente en enfermedades inflamatorias crónicas como la psoriasis (PsO) y la hidradenitis supurativa (HS), en las que subyacen mecanismos patogénicos comunes muy relacionados con los que se encuentran en la obesidad. Es muy interesante determinar si las nuevas y eficaces alternativas terapéuticas que se están desarrollando para la obesidad permiten una disminución más eficaz del peso corporal, lo cual, a su vez, podría resultar beneficioso para la evolución de las dermatosis inmunomediadas.

La inflamación crónica de bajo grado y el desequilibrio inmunológico facilitan la asociación bidireccional entre obesidad y dermatosis inmunomediadas

El exceso de adiposidad disfuncional contribuye al estado inflamatorio que caracteriza al paciente con obesidad^{1–4}. La inflamación de bajo grado subyace a la obesidad, PsO y la HS (Fig. S1 ver material adicional), por lo que cualquier intervención que atenúe los mecanismos que conducen a ese estado será positivo para cualquiera de las tres condiciones^{5,6}. Los mecanismos que subyacen a la asociación bidireccional entre obesidad y patología inmunomediada⁷ no se conocen con exactitud, aunque se acepta la importancia del papel causal de la inflamación crónica y los trastornos inmunológicos (Fig. S2 ver material adicional)^{7,8}.

La incidencia de PsO e HS se ha incrementado en los países occidentales en las últimas décadas^{9,10}. La obesidad ha experimentado un aumento en paralelo, y podría ser responsable, al menos parcialmente, de dicho fenómeno⁸.

Psoriasis y obesidad

Existe mayor prevalencia de obesidad en los pacientes con PsO que en la población general^{11–18}. Por otro lado, la obesidad incrementa el riesgo de PsO^{6,19,20}, cuya incidencia podría llegar al doble en los pacientes con obesidad de grado II/III con respecto a la de los sujetos con normopeso²¹. Entre los mediadores moleculares en la intersección entre ambas condiciones existen tres adipocinas: leptina, resistina y

adiponectina, cuyos niveles condicionan la gravedad de la PsO en los pacientes con obesidad^{22–24}.

Muchas complicaciones asociadas a la obesidad lo están también a la PsO. Existe mayor prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DT2) en los pacientes con PsO que en la población general²⁵. Además, la resistencia a la insulina induce dislipemia y contribuye al desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica (EHNA)²⁶. El riesgo cardiovascular (RCV) se incrementa en los pacientes con obesidad y PsO que presentan artritis psoriásica, en los que frecuentemente concurren también otros factores de riesgo²⁷. Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología plantean como objetivo que el índice de masa corporal (IMC) no supere los 25 kg/m²²⁸, por lo que el manejo precoz de la obesidad o sobrepeso asociados a la PsO podría contribuir a la prevención del RCV. Finalmente, la obesidad se asocia con peor respuesta a la farmacoterapia de la PsO (Tabla S1 ver material adicional)^{29,30}.

Hidradenitis supurativa y obesidad

Existe mayor prevalencia de obesidad en los sujetos con HS que en la población general^{31,32}, y la HS se detecta con mayor frecuencia en niños con obesidad³³. La asociación entre HS y obesidad, como sucedía con la PsO, también es bidireccional, con la inflamación de bajo grado como hilo conductor. El desequilibrio inflamatorio en la obesidad perpetúa la inflamación y la oclusión del folículo. Múltiples mecanismos moleculares, activados por mediadores inflamatorios, contribuyen a la progresión de la HS^{34,35}.

La prevalencia de DT2 es mayor en los sujetos con HS que en la población general³⁶. La HS también se asocia con otras condiciones clásicamente vinculadas con la obesidad, como el síndrome metabólico, el síndrome del ovario poliquístico o la enfermedad inflamatoria intestinal^{37–39}, y los pacientes con HS están expuestos a un RCV superior al de la población general⁴⁰. La obesidad perjudica la respuesta del paciente a los principales tratamientos de la HS (Tabla S1 ver material adicional)¹⁵.

Ventajas asociadas a la pérdida de peso en los pacientes con obesidad y psoriasis o hidradenitis supurativa

Además de la mejor respuesta a los tratamientos de las dermatosis inflamatorias, otros argumentos justifican la conveniencia de la pérdida de peso para los pacientes con obesidad y PsO o HS.

- La pérdida de peso se asocia con una disminución de la gravedad de la PsO y mejor calidad de vida (CdV)^{41,42}.
- Las pérdidas de peso superiores a 5% se asocian con una tasa mayor de actividad mínima de la enfermedad en pacientes con obesidad o sobrepeso tratados de su PsO^{43,44}.
- La dieta mediterránea, que facilita la disminución del peso, reduce las lesiones psoriásicas⁴⁵.
- La pérdida de peso en pacientes con HS conduce a una disminución relevante del número de lesiones y, en algunos casos, a la remisión de la enfermedad⁴⁶.
- La adiposidad disfuncional se ha asociado con peores índices en la CdV, *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), en pacientes con HS⁴⁷.
- La disminución del tejido adiposo se asocia con una reducción de los mecanismos moleculares que caracterizan el estado inflamatorio sistémico⁴⁸.

Tratamientos específicos para la pérdida de peso corporal

Dieta y ejercicio

Dieta y ejercicio constituyen el primer escalón terapéutico que, sin embargo, resulta a menudo insuficiente para lograr una evolución favorable de la patología dermatológica, una buena respuesta a los tratamientos de esta o una reducción del RCV. Otra limitación es la pobre adherencia y altas tasas de abandonos⁴⁹. Por ello, resulta conveniente explorar las opciones farmacológicas. La escasez de tratamientos capaces de lograr disminuciones significativas del peso, así como el riesgo de reganancia a partir de seis meses después de la intervención, han constituido un obstáculo para plantear el tratamiento de la obesidad en los pacientes con PsO o HS¹⁵.

Fármacos aprobados y comercializados en España

Orlistat

Es un inhibidor de las lipasas gastrointestinales y pancreáticas que bloquea la hidrólisis de los triglicéridos y la absorción de ácidos grasos por el endotelio intestinal. Se asocia con frecuencia a eventos adversos (EA) gastrointestinales, lo cual dificulta la adherencia. Su efecto es modesto, con pérdidas de peso no superiores a 3% al cabo de 12 meses, tras los que, además, este se recupera parcialmente, aun cuando se continúe con la terapia⁵⁰. No existen estudios que hayan analizado el efecto de orlistat en pacientes con obesidad y PsO o HS.

Agonistas del receptor de GLP-1

Los agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (arGLP-1) han irrumpido recientemente como posible alternativa farmacológica para la pérdida de peso.

Indicaciones, acciones pleiotrópicas

Los arGLP-1 son análogos de GLP-1, hormona peptídica intestinal de ~3,3 kDa de la familia de las incretinas. Al unirse al receptor celular de GLP-1 ponen en marcha los mismos mecanismos moleculares que induce el péptido endógeno. La interacción se produce en diversos tejidos (páncreas, cerebro, miocardio, endotelio, riñón, sistema digestivo), lo que motiva que sus acciones, entre las que cabe destacar el control glucémico con mínimo riesgo de hipoglucemia, posean carácter pleiotrópico (fig. 1)⁵¹. Además, una serie de ensayos clínicos sugiere que los arGLP-1 podrían inducir protección cardiovascular⁵²⁻⁵⁵.

ArGLP-1 en el escenario de la obesidad

Los arGLP-1 actualmente comercializados poseen, a excepción de dulaglutida, un peso molecular (PM) inferior a 5 kDa, y una vida media circulante superior a los cinco minutos de la molécula nativa de GLP-1⁵⁶. Núcleos cerebrales como el núcleo talámico paraventricular y el núcleo arcuato expresan receptores para GLP-1, aunque es el primero de ellos el que parece jugar un papel más relevante en el control de la ingesta alimentaria^{57,58}. Los dos arGLP-1 con indicación para el tratamiento de la obesidad en la Unión Europea (UE), liraglutida (3 mg/día, administración subcutánea [s.c.]) y semaglutida (2,4 mg en una dosis semanal s.c.), poseen una homología >90% con la estructura del GLP-1 humano. Liraglutida posee una vida media de 13 h, y alcanza el tejido cerebral atravesando la barrera hematoencefálica. Se discute si esta acción la realiza mediante difusión pasiva o, por el contrario, requiere la interacción con el receptor de GLP-1⁵⁹⁻⁷⁰. La molécula de semaglutida posee una cadena alifática más larga, que le confiere mayor hidrofobicidad. La incorporación de polietilenglicol no solo modifica su diana de hidrólisis por dipeptidil peptidasa-4, sino que incrementa su afinidad por la albúmina. Estas características posibilitan que su vida media circulante se alargue hasta las 165 h, y que, conjugada con la albúmina, acceda al tronco encefálico, núcleo septal e hipotálamo a través de los órganos circunventriculares⁶⁰. Una vez que acceden a los centros de la saciedad, liraglutida y semaglutida actúan sobre las poblaciones de neuronas POMC y NPY/AgRP, implicadas en la actividad metabólica, y, mediante mecanismos todavía poco conocidos, consiguen que disminuya la sensación de apetito. Esta acción motiva que estos agentes constituyan una opción terapéutica para la pérdida de peso⁵⁶. Aunque en menor medida, el retraso en el vaciamiento gástrico contribuye al efecto anorexígeno⁶¹.

Los ensayos clínicos llevados a cabo con arGLP-1 en pacientes con obesidad (o sobrepeso [IMC $\geq$ 27] con comorbilidades), o con DT2 y sobrepeso u obesidad, han logrado disminuciones del peso superiores a las documentadas con orlistat, así como a las observadas con antidiabéticos orales como los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (iSGLT2) o la metformina⁶². En un metanálisis con más de 10.000 pacientes con obesidad se vio que los tratados con arGLP-1 perdían, en promedio, 7 kg más que los que

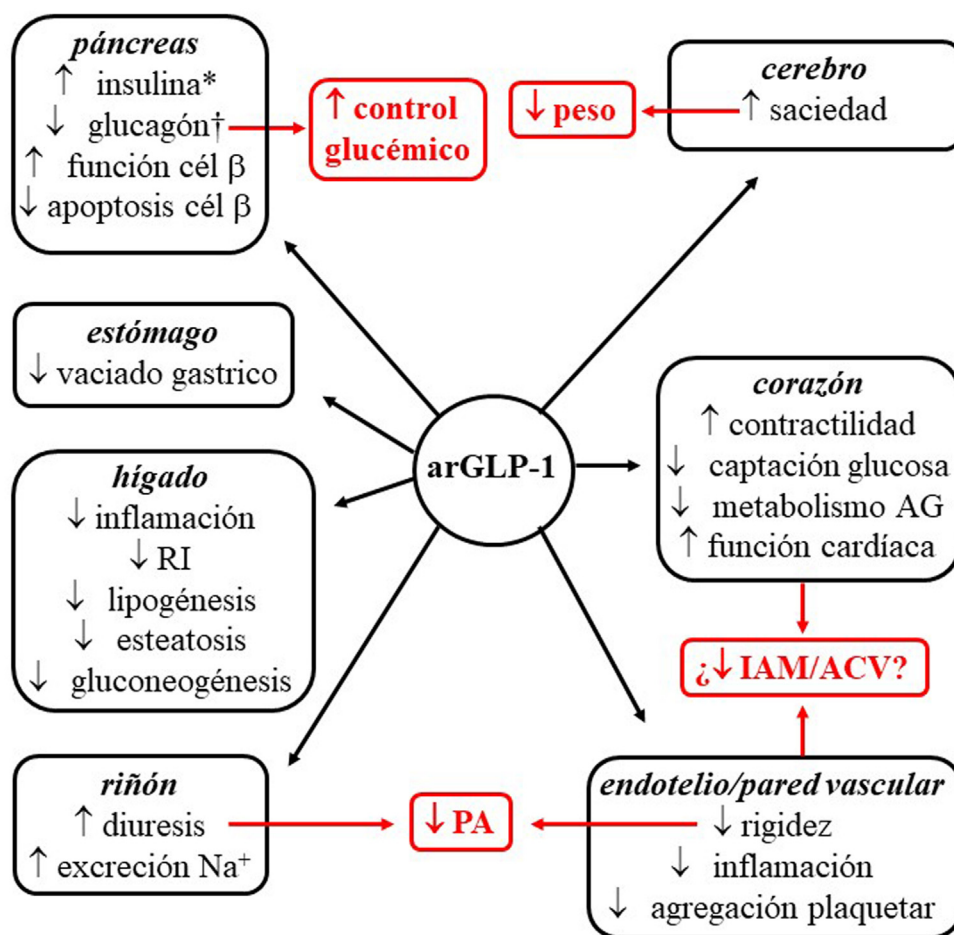


Figura 1 Efecto pleiotrópico de arGLP-1. Se enumeran los efectos de los arGLP-1 sobre diferentes órganos y, en rojo, sus consecuencias.

*Biosíntesis y secreción dependiente de glucosa. †Secreción dependiente de glucosa.

ACV: accidente cerebrovascular isquémico; AG: ácidos grasos; arGLP-1: agonistas del receptor de GLP-1; IAM: infarto agudo de miocardio; PA: presión arterial; RI: resistencia a la insulina.

integraban los grupos control⁶³. Se han observado pérdidas de peso de hasta 15% tras 12 meses de tratamiento^{64,65}, algo que solo se había logrado mediante abordajes quirúrgicos.

Posología, perfil de seguridad

Los arGLP-1 con indicación para obesidad (o sobrepeso [IMC ≥ 27 kg/m²] más complicaciones) son de administración s.c., con periodicidad semanal o diaria. El uso de arGLP-1 se asocia con frecuencia a EA gastrointestinales, especialmente náusea, vómitos, diarrea o estreñimiento, transitorios y de intensidad de leve a moderada. Su aparición o gravedad pueden evitarse o mitigarse en buena medida si el escalado hasta la dosis de mantenimiento se realiza siguiendo las indicaciones, y si, mientras dure el tratamiento, se sigue una serie de pautas dietéticas y conductuales bien definidas⁶⁶. En pacientes que se ciñen a estas recomendaciones, los EA pueden desaparecer tras pocos días o semanas⁶⁷.

Argumentos a favor del uso de arGLP-1 para el control del peso corporal en los pacientes con obesidad y dermatosis inflamatorias

Como se ha dicho, la pérdida de peso influye positivamente en la evolución y respuesta a los tratamientos de la PsO y la HS. Es plausible especular con que los arGLP-1 podrían inducir pérdidas de peso mayores que las obtenidas con otras medidas terapéuticas, lo cual, además, podría mejorar la adherencia. Además, los arGLP-1 inducen efectos antiinflamatorios que podrían atenuar la inflamación de bajo grado que subyace a la obesidad, PsO y la HS (revisado recientemente en el contexto de la PsO y la artritis psoriásica)⁶⁸. Finalmente, la mejora del control metabólico y la protección cardio-renal podrían resultar beneficiosas para reducir el RCV y manejar comorbilidades como la DT2 o el síndrome metabólico.

ArGLP-1 con indicación para obesidad

Como se ha adelantado, existen dos arGLP-1 indicados para el tratamiento de la obesidad en la UE, en sujetos con IMC ≥ 30 kg/m², o con IMC ≥ 27 kg/m², y al menos una comorbilidad relacionada con el peso, siempre en

combinación con una dieta apropiada y ejercicio físico: liraglutida 3 mg y semaglutida 2,4 mg. El segundo, aunque aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), no se ha comercializado todavía en España.

Liraglutida 3 mg

Se administra por vía s.c. con periodicidad diaria. El programa de ensayos SCALE se diseñó para valorar, en pacientes con obesidad o sobrepeso ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) con comorbilidades, su eficacia y seguridad para la pérdida de peso. La [tabla 1](#) expone los hallazgos más relevantes. En una cohorte de 3.731 pacientes se observaron pérdidas de peso de 5, 10 y 15% en 63, 33 y 14%, respectivamente, a las 56 semanas de iniciar el tratamiento (27, 11 y 4% con placebo)⁶⁹, o de 6% a las 56 semanas en pacientes que ya habían perdido previamente otro 6% mediante dieta hipocalórica y ejercicio⁷⁰. También se han obtenido resultados positivos en adolescentes con obesidad⁷¹, y en estudios de vida real se han documentado pérdidas de peso relevantes⁷²⁻⁷⁵.

Semaglutida 2,4 mg

En los ensayos STEP ([tabla 1](#)), diseñados para estudiar la eficacia y seguridad de semaglutida 2,4 mg (semanal, s.c.) en pacientes con obesidad, o sobrepeso ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) con complicaciones, se obtuvieron pérdidas de peso de entre 15 y 17% a las 68 semanas del inicio del tratamiento⁷⁶⁻⁷⁸. En uno de los ensayos se documentó una pérdida de 10% tras 20 semanas de terapia. Los sujetos que, en ese momento, cambiaron semaglutida 2,4 mg por placebo, habían recuperado la mitad del peso a las 48 semanas, mientras que, si el tratamiento se mantenía, se conseguía una pérdida de peso adicional de alrededor de 8% en ese tiempo. Tras 68 semanas con semaglutida 2,4 mg se documentaron pérdidas de 5, 10 y 15% en 88, 79 y 63% de pacientes, respectivamente⁷⁶. Un reciente metanálisis concluye que semaglutida 2,4 mg y liraglutida 3 mg son más eficaces que naltrexona-bupropión (no comercializado en España) y orlistat⁷⁹.

Experiencia con liraglutida y semaglutida en psoriasis e hidradenitis supurativa

Liraglutida y psoriasis. En los estudios con liraglutida, los pacientes con PsO y obesidad presentaban diagnóstico de DT2, por lo que se han llevado a cabo con dosis no superiores a 1,8 mg, que son las indicadas para DT2. Aunque las series poseen tamaños muestrales limitados, los resultados son interesantes. En una cohorte de siete pacientes con DT2 y obesidad, el uso diario de liraglutida 1,2 mg logró, tras 10 semanas, una reducción del peso de 5% y una bajada del IMC de 2 kg/m^2 ⁸⁰. En otro estudio, tres pacientes con DT2 y obesidad lograron una disminución del IMC de entre 0,8 y 3,8 kg/m^2 tras 18 semanas con esa misma dosis de liraglutida⁸¹. Otros dos pacientes con obesidad y DT2 consiguieron pérdidas de peso de más de 5 kg y una disminución del IMC de 1,5 y 2 kg/m^2 tras seis semanas de tratamiento⁸². Finalmente, en una serie de 20 sujetos con obesidad y DT2 se observó una pérdida promedio de 4,7 kg tras ocho semanas de tratamiento con liraglutida 1,8 mg⁸³. En la mayor parte de estos pacientes se observaron mejoras en el índice de severidad del área de psoriasis (PASI) y, en ocasiones, disminución de las placas psoriásicas, lo que puede abrir la

puerta a investigar si este tratamiento es capaz de inducir beneficios adicionales.

Semaglutida y psoriasis

La experiencia es limitada, e inexistente con la dosis de 2,4 mg. Se ha descrito el caso de un varón de 73 años con PsO, obesidad y DT2, en el que con 1 mg semanal de semaglutida se lograba, tras 10 meses, una disminución del IMC de 40,3 a 38,3 kg/m^2 ⁸⁴.

Liraglutida e hidradenitis supurativa

La experiencia es muy limitada en HS. Se ha descrito el caso de una paciente de 19 años con HS y obesidad grado 2 que inició una terapia combinada con liraglutida 1,8 mg, metformina, levonorgestrel/etinilestradiol, dapsona y finasterida. Perdió 16 kg en los seis primeros meses, aunque fue recuperando peso progresivamente⁸⁵. No se han descrito casos de tratamiento de la obesidad con semaglutida en pacientes con HS.

Posibilidades de uso de arGLP-1 en España para el tratamiento de la obesidad

La [figura 2](#) plantea gráficamente las opciones existentes a día de hoy para el control del peso en España, que son aplicables a los pacientes que, además, sufren PsO o HS. Las dosis de liraglutida o semaglutida son diferentes en función de si el paciente tiene DT2 o si tiene sobrepeso ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) más comorbilidades u obesidad (con o sin DT2). Además, en pacientes con DT2 existe la posibilidad de utilizar semaglutida de administración oral. Los efectos de ésta sobre peso y glucemia en ensayos clínicos y en vida real son comparables a los inducidos por la formulación de uso s.c., aunque todavía no posee indicación específica para el control del peso sin DT2⁸⁶. De cara a evitar confusiones en la práctica clínica diaria, es importante puntualizar que liraglutida 3 mg y semaglutida 2,4 mg pueden utilizarse en pacientes con DT2, siempre y cuando estos presenten obesidad o sobrepeso más comorbilidades. Sin embargo, los pacientes con DT2 sin obesidad ni sobrepeso con comorbilidades, aunque pueden usar liraglutida 1,8 mg (diario, s.c.), y semaglutida 1 mg (semanal, s.c.) o 14 mg (diarios, oral) para su control glucémico, no deben ser tratados ni con liraglutida 3 mg ni con semaglutida 2,4 mg, porque estos no tienen indicación para esta condición. El motivo que subyace es que, ciñéndonos a las preparaciones de uso parenteral, las dosis eficaces de arGLP-1 necesarias para el control del peso corporal son mayores que las necesarias para el control glucémico.

Otras opciones terapéuticas a medio plazo

Tirzepatida, todavía no aprobada en la UE para uso específico en pacientes con obesidad, es un agonista dual de los receptores de GLP-1 y de otra incretina, el polipéptido inhibidor gástrico (GIP). En un ensayo de fase 3 en sujetos con obesidad o sobrepeso ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) más comorbilidades, su uso durante 18 meses consiguió disminuciones de peso que llegaron a 20,9%⁸⁷.

Tabla 1 Ensayos de fase 3 con arGLP-1 con indicación específica para obesidad y sobrepeso

Ensayo	SCALE Obesity ⁶⁹	SCALE Maintenance ⁷⁰	STEP 1 ⁷⁷	STEP 3 ⁷⁸	STEP 4 ⁷⁶
Duración (sem)	56	Preinclusión* + 56	68	68	68
Grupos	Liraglutida 3 mg vs. PL (2:1)	Liraglutida 3 mg vs. PL (1:1)	Semaglutida 2,4 mg vs. PL (2:1)	Semaglutida 2,4 mg vs. PL (2:1)	Semaglutida 2,4 mg vs. PL (2:1) [†]
Diseño	Aleatorizado/doble ciego	• <i>Preinclusión</i> : dieta + ejercicio • <i>Sem 0-56</i> : aleatorizado/doble ciego, liraglutida 3 mg o PL	Aleatorizado/doble ciego	Aleatorizado/doble ciego	• <i>Sem 0-20 (preinclusión)</i> : semaglutida • <i>Sem 20-68</i> : aleatorizado/doble ciego, semaglutida o PL
Pacientes (n; IMC _b)	3.731; 38,3 kg/m ²	422; 37,8 kg/m ²	1.961; 37,9 kg/m ²	611; 38,0 kg/m ²	803; 38,4 kg/m ²
Pauta terapéutica	Liraglutida 3 mg SID vs. PL (más hábitos de vida)	• <i>Preinclusión</i> : dieta hipocalórica + ejercicio • <i>Sem 0-56</i> : liraglutida 3 mg SID vs. PL	Semaglutida 2,4 mg/sem vs. PL (más hábitos de vida)	Semaglutida 2,4 mg/sem vs. PL (+ hábitos de vida + dieta hipocalórica en sem 1-8)	• <i>Sem 0-20</i> : semaglutida 2,4 mg/sem • <i>Sem 21-68</i> : semaglutida 2,4 mg/sem vs. PL
Pérdida de peso (%)	Liraglutida 3 mg: -8,0%, PL: -2,6%	• <i>Preinclusión</i> : Liraglutida 3 mg: -5,9%, PL -6% • <i>Desde aleatorización hasta 56 sem después de ésta</i> : Liraglutida 3 mg: -6,2%, PL -0,2%	Semaglutida 2,4 mg: -14,9%, PL: -2,4%	Semaglutida 2,4 mg: -16,0%, PL: -5,7%	• <i>Sem 0-68</i> : semaglutida 2,4 mg: -17,4%, PL: -5,0% • <i>Sem 20-68</i> : semaglutida 2,4 mg: -7,9%, PL: + 6,2%
Abandono por EAs [‡]	Liraglutida 3 mg: 9,9%, PL: 3,8%	Liraglutida 3 mg: 8,5%, PL 8,6%	Semaglutida 2,4 mg: 7,0%, PL: 3,1%	Semaglutida 2,4 mg: 5,9%, PL: 2,9%	• <i>Sem 0-20</i> : semaglutida 2,4 mg: 5,3% • <i>Sem 20-68</i> : semaglutida 2,4 mg: 2,4%, PL: 2,2%

Eas: eventos adversos; gr: grupo; IMC_b: índice de masa corporal al inicio del ensayo; PL: placebo; sem: semanas, semanal; SID: una vez al día.

* En el periodo de preinclusión, todos los pacientes, independientemente de que más adelante se aleatorizaran a recibir lira o placebo, se sometieron a régimen de dieta hipocalórica y ejercicio, sin arGLP-1, siendo la duración de este periodo, para cada paciente, el tiempo requerido para perder $\geq 5\%$ de su peso inicial.

† En el periodo de preinclusión, todos los pacientes recibieron sema 2,4 mg, y a partir de la semana 20 se aleatorizaron, en proporción 2:1, a mantener el tratamiento con sema 2,4 mg o recibir placebo.

‡ En su mayor parte, los EAs fueron de naturaleza gastrointestinal, especialmente náusea, aunque también diarrea y vómitos y, en ocasiones, estreñimiento.

Conclusiones

- La inflamación de bajo grado subyace a obesidad y PsO/HS, y su evolución condiciona negativamente ambas condiciones.
- La pérdida de peso es beneficiosa para la evolución de PsO e HS, por la reducción del componente inflamatorio y del RCV.
- Los arGLP-1, al conseguir disminuciones del peso mayores que las obtenidas con otras medicaciones, pueden constituir una oportunidad terapéutica para mejorar la obesidad en los pacientes con PsO o HS, con la consiguiente

reducción del RCV y, en general, mejoría de la evolución a medio o largo plazo.

- La formación de equipos multidisciplinares integrados por dermatólogos y endocrinólogos puede contribuir a un mejor manejo de los pacientes en los que concurren obesidad/sobrepeso y dermatosis inmunomediadas.

Financiación

Laboratorios Novonordisk ha colaborado mediante la financiación de servicios de Medical Writing.

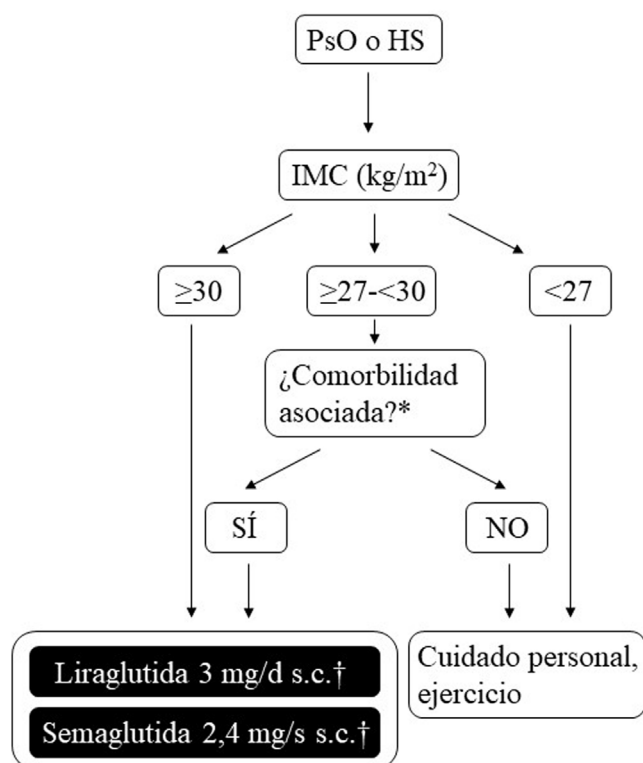


Figura 2 Árbol de decisión para el uso de arGLP-1 con indicación para el control del peso en pacientes con obesidad o sobrepeso más comorbilidades. Se plantean las distintas posibilidades que varían según el paciente tenga obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) o sobrepeso ($\text{IMC} \geq 27\text{-} < 30 \text{ kg/m}^2$) más ≥ 1 comorbilidad asociada con el peso. Estas opciones terapéuticas pueden utilizarse para el control del peso en pacientes con dermatosis inmunomediadas que cumplan con los criterios que se acaban de describir. Semaglutida 2,4 mg, aunque cuenta con la aprobación de la EMA y la AEMPS, no se ha comercializado todavía en España.

*Al menos una comorbilidad relacionada con el peso: en el caso de liraglutida 3 mg, alteraciones de la glucemia (prediabetes o DT2), hipertensión, dislipidemia o apnea obstructiva del sueño; en el caso de semaglutida 2,4 mg, alteraciones de la glucemia (prediabetes o DT2), hipertensión, dislipidemia, apnea obstructiva del sueño o enfermedad cardiovascular.

† 3 mg, diaria, administración s.c., en monoterapia o asociada a otras medicaciones.

‡ 1,8 mg, diaria, administración s.c., en monoterapia o asociada a otras medicaciones.

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; arGLP-1: agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón; DT2: diabetes mellitus tipo 2; EMA: Agencia Europea de Medicamentos; HS: hidradenitis supurativa; IMC: índice de masa corporal; MET: metformina; PsO: psoriasis; s.c.: subcutánea.

Conflicto de intereses

Eva Vilarrasa ha recibido honorarios por consultoría y/o como oradora y/o para viajes y/o ha participado en ensayos clínicos patrocinados por Abbvie, Amgen, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Gebro, Isdin,

Janssen, LEO Pharma, Lilly, Merck Serono, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz, Sanofi y UCB.

Joana Nicolau ha recibido honorarios por presentaciones y consultorías por parte de Sanofi, Novo Nordisk, Lilly, Boehringer-Ingelheim, Fresenius, AstraZeneca, Fresenius, Dexcom, Amgen y Senseonics.

Pablo de la Cueva ha participado como asesor y/o investigador y/o ponente con los siguientes laboratorios farmacéuticos: Abbvie, Almirall, BMS, Boehringer-Ingelheim, Celgene, Janssen Cilag, LEO Pharma, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi y UCB.

Albert Goday ha recibido honorarios por proyectos de investigación, consultoría, docencia de posgrado, y ha participado en ensayos clínicos patrocinados por Almirall, Ascensia, Colegio de Farmacéuticos de Barcelona, Esteve, Federación Farmacéutica, Fundación Catalana Síndrome de Down, Fundació Gol i Gorina, Instituto de Salud Carlos III, Jansen, Lilly, Menarini, MSD, Mutuam, Novo Nordisk, Pronokal, RedGDPS, Rovi, Sanofi Aventis.

Fernando Gallardo ha recibido honorarios como ponente, consultor o ayuda de asistencia a cursos y congresos y/o proyectos de investigación de compañías: Janssen, Abbvie, UCB, Amgen, Bristol, Lilly, Novartis, Almirall, Leo Pharma.

Antonio Martorell ha recibido honorarios y/o viajes subvenciones y/o ha actuado como miembro del consejo asesor de Novartis, Abbvie, Janssen Cilag, UCB, Lilly, LEO Pharma, L'Oreal, Sanofi, Boehringer Ingelheim, Almirall, Bristol Myers Squibb y Amgen. También ha trabajado como investigador principal en ensayos clínicos respaldados por Abbvie, UCB, Janssen, Bristol Myers Squibb, Lilly, Galderma, Sanofi y Novartis.

José Manuel Carrascosa ha participado como IP/SI y/o ponente invitado y/o *advisor* para Almirall, Janssen, Abbvie, UCB, Boehringer-Ingelheim, Lilly, Novartis, Amgen, BMS y Sandoz.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.ad.2023.06.017](https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.06.017).

Bibliografía

- Rodríguez A, Ezquerro S, Méndez-Giménez L, Becerril S, Frühbeck G. Revisiting the adipocyte: a model for integration of cytokine signaling in the regulation of energy metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015;309:E691-714, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00297.2015>.
- Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity*. 2022;55:31-55, <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2021.12.013>.
- Deng T, Lyon CJ, Minze LJ, Lin J, Zou J, Liu JZ, et al. Class II major histocompatibility complex plays an essential role in obesity-induced adipose inflammation. *Cell Metab*. 2013;17:411-22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2013.02.009>.
- Zatterale F, Longo M, Naderi J, Raciti GA, Desiderio A, Miele C, et al. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front Physiol*. 2020;10:1607.

5. Hirt PA, Castillo DE, Yosipovitch G, Keri JE. Skin changes in the obese patient. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81:1037–57, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2018.12.070>.
6. Barros G, Duran P, Vera I, Bermúdez V. Exploring the Links between Obesity and Psoriasis: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2022;23:7499, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23147499>.
7. Carrascosa JM, Rocamora V, Fernandez-Torres RM, Jimenez-Puya R, Moreno JC, Coll-Puigserver N, et al. Obesity and psoriasis: inflammatory nature of obesity, relationship between psoriasis and obesity, and therapeutic implications. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:31–44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2012.08.003>.
8. Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun Rev*. 2014;13:981–1000, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.07.001>.
9. AlQassimi S, AlBrashdi S, Galadari H, Hashim MJ. Global burden of psoriasis - comparison of regional and global epidemiology, 1990 to 2017. *Int J Dermatol*. 2020;59:566–71, <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.14864>.
10. Santos JV, Lisboa C, Lanna C, Costa-Pereira A, Freitas A. Hospitalisations with Hidradenitis Suppurativa: An Increasing Problem That Deserves Closer Attention. *Dermatology*. 2016;232:613–8, <http://dx.doi.org/10.1159/000448515>.
11. Husni ME. Comorbidities in psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41:677–98, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2015.07.008>.
12. Yim KM, Armstrong AW. Updates on cardiovascular comorbidities associated with psoriatic diseases: epidemiology and mechanisms. *Rheumatol Int*. 2017;37:97–105.
13. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:326–32, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205675>.
14. Han C, Robinson DW Jr, Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2006;33:2167–72.
15. Jensen P, Skov L. Psoriasis and obesity. *Dermatology*. 2016;232:633–9, <http://dx.doi.org/10.1159/000455840>.
16. Jacobi A, Langenbruch A, Purwins S, Augustin M, Radtke MA. Prevalence of Obesity in Patients with Psoriasis: Results of the National Study PsoHealth3. *Dermatology*. 2015;231:231–8, <http://dx.doi.org/10.1159/000433528>.
17. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:829–35, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2006.08.040>.
18. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32:982–6, [http://dx.doi.org/10.1016/0190-9622\(95\)91336-X](http://dx.doi.org/10.1016/0190-9622(95)91336-X).
19. Setty AR. Obesity, Waist Circumference, Weight Change, and the Risk of Psoriasis in Women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med*. 2007;167:1670–5, <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.167.15.1670>.
20. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol*. 2005;125:61–7.
21. Norden A, Rekhtman S, Strunk A, Garg A. Risk of psoriasis according to body mass index: A retrospective cohort analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86:1020–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2021.06.012>.
22. Johnston A, Arnadottir S, Gudjonsson JE, Aphale A, Sigmarsdottir AA, Gunnarsson SI, et al. Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. *Br J Dermatol*. 2008;159:342–50, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08655.x>.
23. Shibata S, Saeki H, Tada Y, Karakawa M, Komine M, Tamaki K. Serum high molecular weight adiponectin levels are decreased in psoriasis patients. *J Dermatol Sci*. 2009;55:62–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2009.02.009>.
24. Shibata S, Tada Y, Hau C, Tatsuta A, Yamamoto M, Kamata M, et al. Adiponectin as an anti-inflammatory factor in the pathogenesis of psoriasis: induction of elevated serum adiponectin levels following therapy. *Br J Dermatol*. 2011;164:667–70, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10123.x>.
25. Holm JG, Thomsen SF. Type 2 diabetes and psoriasis: links and risks. *Psoriasis (Auckl)*. 2019;9:1–6, <http://dx.doi.org/10.2147/PTT.S159163>.
26. Alkhouri N, Gornicka A, Berk MP, Thapaliya S, Dixon LJ, Kashyap S, et al. Adipocyte apoptosis, a link between obesity, insulin resistance, and hepatic steatosis. *J Biol Chem*. 2010;285:3428–38, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M109.074252>.
27. Ramírez J, Azuaga-Piñango AB, Celis R, Cañete JD. Update on Cardiovascular Risk and Obesity in Psoriatic Arthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:742713, <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.742713>.
28. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37:2315–81.
29. Naldi L, Addis A, Chimenti S, Giannetti A, Picardo M, Tomino C, et al. Impact of body mass index and obesity on clinical response to systemic treatment for psoriasis. *Dermatology*. 2008;217:365–73, <http://dx.doi.org/10.1159/000156599>.
30. Bardazzi F, Balestri R, Baldi E, Antonucci A, De Tommaso S, Patrizi A. Correlation between BMI and PASI in patients affected by moderate to severe psoriasis undergoing biological therapy. *Dermatol Ther*. 2010;23 Suppl 1:S14–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1529-8019.2009.01281.x>.
31. Garg A, Malviya N, Strunk A, Wright S, Alavi A, Alhusayen R, et al. Comorbidity screening in hidradenitis suppurativa: Evidence-based recommendations from the US and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86:1092–101, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2021.01.059>.
32. Tzellos T, Zouboulis CC, Gulliver W, Cohen AD, Wolkenstein P, Jemec GB. Cardiovascular disease risk factors in patients with hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Dermatol*. 2015;173:1142–55, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.14024>.
33. Mirmirani P, Carpenter DM. Skin disorders associated with obesity in children and adolescents: a population-based study. *Pediatr Dermatol*. 2014;31:183–90, <http://dx.doi.org/10.1111/pde.12271>.
34. Rumberger BE, Boarder EL, Owens SL, Howell MD. Transcriptomic analysis of hidradenitis suppurativa skin suggests roles for multiple inflammatory pathways in disease pathogenesis. *Inflamm Res*. 2020;69:967–73, <http://dx.doi.org/10.1007/s00011-020-01381-7>.
35. Andriano TM, Benesh G, Babbush KM, Hosgood HD, Lin J, Cohen SR. Serum inflammatory markers and leukocyte profiles accurately describe hidradenitis suppurativa disease severity. *Int J Dermatol*. 2022;61:1270–5, <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.16244>.
36. Ahmad S, Riddle AO, Sayed CJ. Outcomes of Routine Diabetes Screening for Patients with Hidradenitis

- Suppurativa. *J Invest Dermatol.* 2021;141:927–30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2020.08.016>.
37. Miller IM, Ellervik C, Vinding GR, Zarchi K, Ibler KS, Knudsen KM, et al. Association of Metabolic Syndrome and Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol.* 2014;150:1273–80, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.1165>.
 38. Garg A, Neuren E, Strunk A. Hidradenitis suppurativa is associated with polycystic ovary syndrome: A population-based analysis in the United States. *J Invest Dermatol.* 2018;138:1288–92, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2018.01.009>.
 39. Cartron A, Driscoll MS. Comorbidities of hidradenitis suppurativa: A review of the literature. *Int J Womens Dermatol.* 2019;5:330–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijwd.2019.06.026>.
 40. Egeberg A, Gislason GH, Hansen PR. Risk of Major Adverse Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Patients With Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol.* 2016;152:429–34, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.6264>.
 41. Upala S, Sanguankeo A. Effect of lifestyle weight loss intervention on disease severity in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond).* 2015;39:1197–202, <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2015.64>.
 42. Jensen P, Zachariae C, Christensen R, Geiker NR, Schaadt BK, Stender S, et al. Effect of Weight Loss on the Severity of Psoriasis: A Randomized Clinical Study. *JAMA Dermatol.* 2013;149:795–801, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.722>.
 43. Di Minno MN, Peluso R, Iervolino S, Russolillo A, Lupoli R, Scarpa R, CaRRDs Study Group. Weight loss and achievement of minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis starting treatment with tumour necrosis factor α blockers. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1157–62.
 44. Gisondi P, Del Giglio M, Di Francesco V, Zamboni M, Girolomoni G. Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: a randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:1242–7, <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.2008.26427>.
 45. Berna-Rico E, Fernandez-Nieto D, Gonzalez-Cantero A. RF - Role of the Mediterranean Diet in the Treatment of Psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2023;114:T152–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2021.11.011>.
 46. Sivanand A, Gulliver WP, Josan CK, Alhusayen R, Fleming PJ. Weight Loss and Dietary Interventions for Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg.* 2020;24:64–72, <http://dx.doi.org/10.1177/1203475419874412>.
 47. Schneider-Burrus S, Tsaousi A, Barbus S, Huss-Marp J, Witte K, Wolk K, et al. Features Associated With Quality of Life Impairment in Hidradenitis Suppurativa Patients. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:676241, <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.676241>.
 48. Phillips CL, Grayson BE. The immune remodel: Weight loss-mediated inflammatory changes to obesity. *Exp Biol Med (Maywood).* 2020;245:109–21, <http://dx.doi.org/10.1177/1535370219900185>.
 49. Barrea L, Fabbrocini G, Annunziata G, Muscogiuri G, Donnarumma M, Marasca C, et al. Role of Nutrition and Adherence to the Mediterranean Diet in the Multidisciplinary Approach of Hidradenitis Suppurativa: Evaluation of Nutritional Status and Its Association with Severity of Disease. *Nutrients.* 2018;11:57, <http://dx.doi.org/10.3390/nu11010057>.
 50. Rössner S, Sjöström L, Noack R, Meinders AE, Nosedá G. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. *European Orlistat Obesity Study Group. Obes Res.* 2000;8:49–61, <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2000.8>.
 51. Zhao X, Wang M, Wen Z, Lu Z, Cui L, Fu C, et al. GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:721135.
 52. Winkler RJ, Gribkoff VK. Cardiovascular effects of GLP-1 receptor agonism. *Adv Pharmacol.* 2022;94:213–54, <http://dx.doi.org/10.1016/bs.apha.2022.02.005>.
 53. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al., REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394:121–30, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3).
 54. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al., SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834–44, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>.
 55. Verma S, Bain SC, Buse JB, Idorn T, Rasmussen S, Ørsted DD, et al. Occurrence of First and Recurrent Major Adverse Cardiovascular Events With Liraglutide Treatment Among Patients With Type 2 Diabetes and High Risk of Cardiovascular Events: A Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2019;4:1214–20, <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2019.3080>.
 56. Dong M, Wen S, Zhou L. The Relationship Between the Blood-Brain-Barrier and the Central Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2022;15:2583–97, <http://dx.doi.org/10.2147/DMSO.S375559>.
 57. Tauchi M, Zhang R, D'Alessio DA, Stern JE, Herman JP. Distribution of glucagon-like peptide-1 immunoreactivity in the hypothalamic paraventricular and supraoptic nuclei. *J Chem Neuroanat.* 2008;36:144–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchemneu.2008.07.009>.
 58. Sandoval DA, Bagnol D, Woods SC, D'Alessio DA, Seeley RJ. Arcuate glucagon-like peptide 1 receptors regulate glucose homeostasis but not food intake. *Diabetes.* 2008;57:2046–54, <http://dx.doi.org/10.2337/db07-1824>.
 59. Liu W, Jalewa J, Sharma M, Li G, Li L, Hölscher C. Neuroprotective effects of lixisenatide and liraglutide in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease. *Neuroscience.* 2015;303:42–50.
 60. Gabery S, Salinas CG, Paulsen SJ, Ahnfelt-Rønne J, Alanentalo T, Baquero AF, et al. Semaglutide lowers body weight in rodents via distributed neural pathways. *JCI Insight.* 2020;5:e133429, <http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.133429>.
 61. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology.* 2007;132:2131–57, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.054>.
 62. Ard J, Fitch A, Fruh S, Herman L. Weight Loss and Maintenance Related to the Mechanism of Action of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. *Adv Ther.* 2021;38:2821–39, <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-021-01710-0>.
 63. Iqbal J, Wu HX, Hu N, Zhou YH, Li L, Xiao F, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight in adults with obesity without diabetes mellitus—a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Obes Rev.* 2022;23:e13435, <http://dx.doi.org/10.1111/obr.13435>.
 64. Ard J, Cannon A, Lewis CE, Lofton H, Vang Skjøth T, Stevenin B, et al. Efficacy and safety of liraglutide 3.0 mg for weight management are similar across races: subgroup analysis across the SCALE and phase II randomized trials. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18:430–5, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12632>.
 65. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, Mosenzon O, Pedersen SD, Wharton S, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with

- obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392:637–49, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31773-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31773-2).
66. Gorgojo-Martínez JJ, Mezquita-Raya P, Carretero-Gómez J, Castro A, Cebrián-Cuenca A, de Torres-Sánchez A, et al. Clinical Recommendations to Manage Gastrointestinal Adverse Events in Patients Treated with Glp-1 Receptor Agonists: A Multidisciplinary Expert Consensus. *J Clin Med*. 2022;12:145, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm12010145>.
 67. Wharton S, Calanna S, Davies M, Dicker D, Goldman B, Lingvay I, et al. Gastrointestinal tolerability of once-weekly semaglutide 2.4 mg in adults with overweight or obesity, and the relationship between gastrointestinal adverse events and weight loss. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24:94–105.
 68. Karacabeyli D, Lacaille D. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists in Patients With Inflammatory Arthritis or Psoriasis: A Scoping Review. *J Clin Rheumatol*. 2023, <http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0000000000001949>. Online ahead of print.
 69. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373:11–22, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1411892>.
 70. Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37:1443–51, <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2013.120>.
 71. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, et al. A Randomized Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *N Engl J Med*. 2020;382:2117–28, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1916038>.
 72. Trenson L, Trenson S, van Nes F, Moyson C, Lannoo M, Deleus E, et al. Liraglutide for Weight Management in the Real World: Significant Weight Loss Even if the Maximal Daily Dose Is Not Achieved. *Obes Facts*. 2022;15:83–9, <http://dx.doi.org/10.1159/000520217>.
 73. Haase CL, Serratore Achenbach MG, Lucrezi G, Jeswani N, Maurer S, Egermann U. Use of Liraglutide 3.0 mg for Weight Management in a Real-World Setting in Switzerland. *Obes Facts*. 2021;14:568–76, <http://dx.doi.org/10.1159/000518325>.
 74. Park JS, Kwon J, Choi HJ, Lee C. Clinical effectiveness of liraglutide on weight loss in South Koreans: First real-world retrospective data on Saxenda in Asia. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100:e23780, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000023780>.
 75. Wharton S, Haase CL, Kamran E, Liu A, Mancini J, Neish D, et al. Weight loss and persistence with liraglutide 3.0 mg by obesity class in the real-world effectiveness study in Canada. *Obes Sci Pract*. 2020;6:439–44.
 76. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325:1414–25, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.3224>.
 77. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021;384:989–1002, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>.
 78. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325:1403–13, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.1831>.
 79. Shi Q, Wang Y, Hao Q, Vandvik PO, Guyatt G, Li J, et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: A systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2022;399:259–69, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01640-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01640-8).
 80. Ahern T, Tobin AM, Corrigan M, Hogan A, Sweeney C, Kirby B, et al. Glucagon-like peptide-1 analogue therapy for psoriasis patients with obesity and type 2 diabetes: a prospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:1440–3, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04609.x>.
 81. Buyschaert M, Baeck M, Preumont V, Marot L, Hendrickx E, Van Belle A, et al. Improvement of psoriasis during glucagon-like peptide-1 analogue therapy in type 2 diabetes is associated with decreasing dermal $\gamma\delta$ T-cell number: a prospective case-series study. *Br J Dermatol*. 2014;171:155–61, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12886>.
 82. Hogan AE, Tobin AM, Ahern T, Corrigan MA, Gaoatswe G, Jackson R, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and the regulation of human invariant natural killer T cells: lessons from obesity, diabetes and psoriasis. *Diabetologia*. 2011;54:2745–54.
 83. Faurschou A, Gyldenløve M, Rohde U, Thyssen JP, Zachariae C, Skov L, et al. Lack of effect of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide on psoriasis in glucose-tolerant patients—a randomized placebo-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:555–9, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.12629>.
 84. Costanzo G, Curatolo S, Busà B, Belfiore A, Gullo D. Two birds one stone: semaglutide is highly effective against severe psoriasis in a type 2 diabetic patient. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2021;2021:21-0007, <http://dx.doi.org/10.1530/EDM-21-0007>.
 85. Khandalavala BN. A Disease-Modifying Approach for Advanced Hidradenitis Suppurativa (Regimen with Metformin, Liraglutide, Dapsone, and Finasteride): A Case Report. *Case Rep Dermatol*. 2017;9:70–8, <http://dx.doi.org/10.1159/000473873>.
 86. Aroda VR, Faurby M, Lophaven S, Noone J, Wolden ML, Lingvay I. Insights into the early use of oral semaglutide in routine clinical practice: The IGNITE study. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23:2177–82, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.14453>.
 87. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al., SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022;387:205–16, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2206038>.