



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Análogos del receptor de GLP-1: Del tratamiento de la diabetes a la obesidad

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Diciembre 2025

Autor: Hajar Bernoussi Nahas

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Maria Muñoz Benavent

Índice

1. Introducción.....	4
2. Objetivos	5
3. Metodología	5
4. Marco fisiopatológico: obesidad y diabetes.....	6
4.1. Fisiopatología de la obesidad: una enfermedad inflamatoria crónica	6
4.2. Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2	8
5. Historia y desarrollo de los análogos del receptor de GLP-1	10
5.1. El efecto incretina	10
5.2. El descubrimiento del GLP-1	11
5.3. La dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4).....	15
5.4. El descubrimiento de la exendina-4.....	15
6. Viaje terapéutico: de la diabetes a la obesidad	17
6.1. Exenatida.....	17
6.2. Liraglutida	18
6.3. Semaglutida.....	19
6.4. Tirzepatida.....	22
7. Aspectos prácticos y retos clínicos	25
7.1. Adherencia terapéutica: inyectable semanal frente a oral diario	25
7.2. Perfil de seguridad: efectos secundarios y manejo clínico	26
7.3. Efecto rebote	28
7.4. Uso <i>off-label</i> y el impacto de las redes sociales	29
8. Discusión.....	31
9. Conclusiones.....	33
10. Bibliografía.....	34

Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad son dos patologías interconectadas de gran importancia a nivel mundial, cuyo manejo farmacológico ha experimentado una transformación radical con la llegada de los análogos del receptor de GLP-1. Esta revisión bibliográfica analiza el recorrido de estos fármacos, explorando cómo una familia de medicamentos desarrollada inicialmente para controlar el azúcar en sangre ha llegado a convertirse en la opción más eficaz para la reducción de peso. El trabajo examina los fundamentos fisiopatológicos comunes a ambas enfermedades, reconstruye la historia de su descubrimiento desde el efecto incretina hasta los análogos actuales, y evalúa el perfil de beneficios y riesgos que presentan. Asimismo, se abordan los retos prácticos que plantea su uso, incluyendo la sostenibilidad del tratamiento y el impacto socio-sanitario de su popularización masiva. El análisis concluye que nos encontramos ante un cambio de paradigma terapéutico que obliga a replantear los enfoques tradicionales sobre el tratamiento de los trastornos metabólicos.

Abstract

Type 2 diabetes mellitus and obesity represent two interconnected pathologies with global importance, whose pharmacological management has undergone a radical transformation with the arrival of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists. This bibliographic review analyzes the journey of these drugs, exploring how a family of medications initially developed to control blood sugar has become the most effective option for weight loss. The work examines the common pathophysiological foundations of both diseases, reconstructs the history of their discovery from the incretin effect to current analogs, and evaluates their benefit-risk profile. Furthermore, it addresses the practical challenges posed by their use, including treatment sustainability and the socio-health impact of their mass popularization. The analysis concludes that we are facing a therapeutic paradigm shift that forces a rethinking of traditional approaches to treating metabolic disorders.

1. Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la obesidad constituyen dos de las epidemias globales más significativas del siglo XXI, representando un enorme desafío para los sistemas de salud pública debido a su alta prevalencia, su carácter crónico y su asociación con complicaciones cardiometabólicas graves (1).

Históricamente, el manejo farmacológico de la DM2 conlleva el riesgo de aumentar de peso, complicando el tratamiento de los numerosos pacientes que presentan las dos condiciones. Esta situación empezó a cambiar con el descubrimiento del efecto incretina (2) y la identificación del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) como una hormona clave que estimula la secreción de insulina de forma glucosa-dependiente y promueve la saciedad (3). Sin embargo, el GLP-1 nativo tenía una vida media extremadamente corta (inferior a 2 minutos) por su rápida degradación por la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) (4,5). La solución a este obstáculo llegó de forma inesperada con el descubrimiento de la exendina-4 en el veneno del monstruo de Gila, un péptido análogo al GLP-1 pero resistente a la DPP-4, que se convertiría en la plantilla para el primer fármaco de su clase: la exenatida (6,7).

Así comenzó un viaje terapéutico que iría más allá de la diabetes. Estos análogos no solo mejoraban el control glucémico, sino que indujeron una pérdida de peso consistente. Lo que en un principio se consideró un efecto secundario beneficioso se convirtió en el objetivo principal de nuevos desarrollos. Esto terminó con la aprobación de liraglutida, semaglutida y, más recientemente, el agonista dual tirzepatida para el tratamiento crónico de la obesidad, con unas pérdidas de peso que pueden superar el 20% (8–10).

Este éxito clínico ha venido acompañado de nuevos desafíos. La popularización masiva de estos medicamentos en redes sociales impulsó una demanda global para su uso *off-label* con fines estéticos, a menudo minimizando sus riesgos (11–13). Este fenómeno ha provocado escasez de medicación para pacientes con DM2, ha fomentado un mercado negro peligroso y se registró un aumento de efectos adversos graves en personas sin supervisión médica ni indicaciones para poder usarlo (14).

En esta revisión bibliográfica, por tanto, se propone explorar todo este proceso, desde sus bases fisiopatológicas hasta su establecimiento como pilares terapéuticos, revisando la evidencia de eficacia y seguridad y discutiendo los desafíos clínicos y sociales que han surgido.

2. Objetivos

- Objetivo general:

Realizar una revisión bibliográfica que analice la evolución de los análogos del receptor de GLP-1, desde su origen en el tratamiento de la DM2 hasta su consolidación como terapia fundamental para la obesidad.

- Objetivos específicos:

- Establecer el marco fisiopatológico común entre la obesidad y la DM2 que sustenta la utilidad de una terapia farmacológica compartida.
- Reconstruir el desarrollo histórico de la terapia basada en incretinas, desde el descubrimiento del GLP-1 hasta la obtención de los primeros análogos estables.
- Evaluar de forma comparativa la eficacia y el perfil de seguridad de los principales análogos, exenatida, liraglutida y semaglutida, y del agonista dual tirzepatida, a partir de sus ensayos clínicos pivotales.
- Identificar los principales retos clínicos y sociales asociados a su utilización, como la adherencia, la sostenibilidad y el impacto del uso *off-label*.

3. Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de sintetizar la evidencia disponible sobre los análogos del receptor de GLP-1, desde su desarrollo y mecanismos de acción, hasta su eficacia clínica, perfil de seguridad y los desafíos clínicos asociados a su uso.

Para ello, se realizaron búsquedas sistemáticas en las bases de datos PubMed y Scopus hasta noviembre de 2025. Se desarrolló un algoritmo de búsqueda que incorporó los términos MeSH: *Glucagon-Like Peptide 1*, *GLP-1 Receptor Agonists*, *Incretins*, *Glucagon-Like Peptide-1 Receptor*, combinados

con términos relacionados con diabetes y obesidad, incluyendo *Diabetes Mellitus, Type 2, Obesity, Weight Loss, Overweight, Insulin Resistance, Metabolic Syndrome*, así como los nombres de los principios activos: *semaglutide, liraglutide, exenatide, tirzepatide, dulaglutide*, y sus nombres comerciales más utilizados: *Ozempic, Wegovy, Mounjaro* y términos de resultados y seguridad como *Treatment Outcome, Clinical Efficacy, Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions, Medication Adherence, Off-Label Use* y *Social Media*.

Para ser incluidos en esta revisión, los documentos debían cumplir con los siguientes criterios:

- Criterios de inclusión:

Artículos de investigación originales, revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos relevantes para los temas abordados.

Estudios centrados en los análogos del receptor de GLP-1 (exenatida, liraglutida, semaglutida, tirzepatida) en el contexto de la DM2 y/o la obesidad.

Publicaciones en idioma español e inglés.

Texto completo disponible.

- Criterios de exclusión:

Cartas al editor, opiniones, casos clínicos aislados o resúmenes de congresos no publicados como artículos completos.

Artículos que no abordaran de forma directa los objetivos de esta revisión.

4. Marco fisiopatológico: obesidad y diabetes

4.1. Fisiopatología de la obesidad: una enfermedad inflamatoria crónica

Históricamente, la obesidad ha sido frecuentemente conceptualizada como un simple desequilibrio calórico, definido exclusivamente a través del Índice de Masa Corporal (IMC). No obstante, esta concepción se encuentra desactualizada. En la actualidad, la obesidad se define como una enfermedad crónica, persistente y de naturaleza compleja. El mecanismo fisiopatológico central se caracteriza por un estado de inflamación sistémica crónica de bajo grado, denominado «metaflamación» (15).

El aspecto fundamental de esta patología radica en la alteración del tejido adiposo endógeno. El tejido adiposo debe ser considerado no solo como un mero

reservorio de grasa, sino también como un órgano endocrino. Ante un exceso calórico, el tejido adiposo saludable se expande mediante la hiperplasia, que implica la formación de nuevos adipocitos de menor tamaño y en condiciones óptimas de salud. El problema se origina cuando se supera la capacidad del tejido, lo que lleva a la activación del proceso de hipertrofia: los adipocitos preexistentes experimentan un aumento en su volumen. Los adipocitos hipertróficos y sometidos a estrés adquieren características disfuncionales. A medida que se desarrolla el organismo, se observa un incremento en la distancia entre las células y los capilares sanguíneos, lo que da lugar a la aparición de áreas de hipoxia, caracterizadas por una insuficiencia de oxígeno (16). Esta situación provoca un estado de estrés en las células, lo que a su vez puede resultar en la muerte de los adipocitos (17). La muerte celular provoca una respuesta inmunitaria. El tejido adiposo inicia un proceso de reclutamiento de células inflamatorias, específicamente macrófagos, que se infiltran en dicho tejido. Los macrófagos se agrupan en torno a las células adiposas necrosadas, formando lo que se denomina «estructuras en corona». Este fenómeno conlleva una polarización hacia un fenotipo proinflamatorio (M1), caracterizado por la producción de citoquinas (16,18).

Esta situación «metaflamatoria» altera el perfil endocrino del tejido adiposo. En primer lugar, promueve la liberación de citoquinas proinflamatorias (TNF- α e IL-6), que contribuyen a la perpetuación de la inflamación local y, al distribuirse por el torrente sanguíneo, provocan la inflamación de otros órganos. En segundo lugar, reduce la secreción de adipocinas beneficiosas como la adiponectina, una hormona que desempeña un papel protector en el organismo, caracterizada por sus propiedades antiinflamatorias y su capacidad para mejorar la sensibilidad a la insulina (19). La hipoadiponectinemia resultante constituye un indicador característico de la obesidad patológica.

En conclusión, este tejido adiposo disfuncional, caracterizado por inflamación y fibrosis, no cumple adecuadamente con su función primordial de almacenar grasa de manera eficiente. Se produce una pérdida de la capacidad para almacenar lípidos, lo que resulta en un derrame (*overflow*) de ácidos grasos libres (AGL) hacia la circulación, este fenómeno se denomina lipotoxicidad. Los

AGL no pueden ser almacenados en el tejido adiposo, lo que provoca su desplazamiento y depósito en localizaciones ectópicas, es decir, en órganos que no están adaptados para su almacenamiento, tales como el hígado, donde pueden contribuir a la condición de hígado graso, así como en el músculo esquelético y el páncreas.

La obesidad genera un entorno fisiológico desfavorable, caracterizado por inflamación crónica y un aumento en los (AGL), factores que contribuyen de manera directa a la resistencia a la insulina en diversos órganos. Esta relación establece una conexión significativa entre la obesidad y la diabetes (1).

4.2. Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es uno de los trastornos metabólicos más comunes a nivel mundial de naturaleza progresiva, cuya manifestación central es la hiperglucemia. Sin embargo, este aumento de glucosa no es la raíz del problema, sino que es el resultado de una prolongada interacción entre la predisposición genética y factores ambientales, entre los que la obesidad juega un papel preponderante. La patogenia de la DM2 se debe a dos factores interrelacionados: la resistencia a la insulina de los tejidos (músculo, hígado, tejido adiposo, páncreas) y el fracaso progresivo de las células β -pancreáticas (20).

Para entender los mecanismos moleculares y celulares responsables de la DM2, es fundamental entender el marco que regula la glucemia. La insulina es la hormona principal para controlar la glucosa en sangre y actúa como la señal anabólica clave del cuerpo: se secreta por las células β del páncreas cuando se consumen nutrientes. En un estado fisiológico saludable, la insulina coordina una respuesta en varios tejidos: inhibe la gluconeogénesis (producción endógena de glucosa) en el hígado, incita la absorción de glucosa (el principal destino de la glucosa postprandial) para que se almacene como glucógeno o se use como energía en el músculo esquelético, y promueve el almacenamiento de lípidos y detiene su liberación (lipólisis) en los tejidos adiposos.

La patogenia de la DM2 comienza cuando este equilibrio se rompe, iniciándose un proceso que terminará en la hiperglucemia crónica. La resistencia

a la insulina, una condición en la que los tejidos diana dejan de ser sensibles a la hormona, es el pilar esencial de esta modificación (20).

La resistencia a la insulina (RI) se define como una respuesta biológica inferior a la esperada para una concentración dada de insulina. Cuando el músculo, el hígado y el tejido adiposo se vuelven resistentes, se inicia una serie de eventos negativos. El hígado no suprime la producción de glucosa, lo que agrava la hiperglucemia en ayunas. El músculo capta menos glucosa después de las comidas, lo que empeora la hiperglucemia postprandial. Además, el tejido adiposo aumenta la lipólisis, liberando AGL en exceso a la circulación.

La obesidad, sobre todo la grasa visceral, es el principal factor de riesgo para desarrollar RI. El tejido adiposo expandido e inflamado no solo almacena grasa, sino que se transforma en un órgano endocrino disfuncional. Libera citoquinas proinflamatorias (TNF- α o la IL-6) y altera la producción de adipocinas (como la adiponectina), lo que provoca una inflamación crónica leve que afecta la señalización de la insulina. Además, el exceso de AGL circulantes causa lipotoxicidad (5,21). Estos ácidos grasos se acumulan ectópicamente en tejidos que no están adaptados para almacenarlos, como el hígado (esteatosis hepática conocida popularmente como hígado graso) y el músculo, lo que empeora la resistencia a la insulina en estos órganos.

La resistencia a la insulina por sí sola no es suficiente para provocar diabetes. Durante años, el páncreas puede compensar esta resistencia aumentando la secreción de insulina en un estado llamado hiperinsulinemia compensatoria. Este esfuerzo logra mantener la glucemia en límites normales, aunque el sistema ya se encuentre en estrés metabólico. La DM2 se hace evidente clínicamente solo cuando las células β fallan en esta tarea. Este fallo es progresivo y multifactorial. La exposición prolongada a la hiperglucemia (glucotoxicidad) y a los AGL (lipotoxicidad) tiene un efecto tóxico directo en las células β , dañando su capacidad secretora y promoviendo su muerte celular. Estudios actuales también implican a la disfunción mitocondrial en las células β como un punto crucial, una mitocondria disfuncional no puede producir la señal de ATP requerida para desencadenar la secreción de insulina en respuesta a la glucosa (5,22). Uno de los primeros cambios que se pueden observar es la

pérdida de la primera fase de secreción de insulina, ese pico rápido que se produce tras la ingesta de alimentos. Esta pérdida es significativa porque sin ese pico inicial, el control de la glucemia postprandial se deteriora (5). De este modo, la DM2 se establece como un círculo vicioso. La resistencia a la insulina causa hiperglucemia leve que, junto con la lipotoxicidad, deteriora las células β . El fallo de las células β disminuye la secreción de insulina y empeora la hiperglucemia. Esta hiperglucemia agravada, a su vez, agrava la resistencia a la insulina (glucotoxicidad), cerrando el círculo vicioso.

Este modelo tradicional del binomio patogénico (RI y fallo de las células β) se ha ampliado, demostrando que otros órganos y sistemas, como la célula α -pancreática (hiperglucagonemia), el riñón (hiperreabsorción de glucosa) y el intestino (efecto incretina reducido), también son actores relevantes en la fisiopatología de la enfermedad.

5. Historia y desarrollo de los análogos del receptor de GLP-1

5.1. El efecto incretina

La historia de los análogos del receptor de GLP-1 es, sin duda, uno de los avances más importantes de la farmacología moderna. Ha sido un viaje científico de más de treinta años que empezó casi por casualidad, con una curiosidad fisiológica, nos llevó hasta el veneno de un lagarto y terminó creando un tipo de fármacos que lo ha cambiado todo: han revolucionado la forma en que tratamos no solo la diabetes tipo 2, sino también la obesidad. Para entender de dónde vienen estos medicamentos, tenemos que empezar por el concepto que está detrás de todo: el efecto incretina.

La idea del efecto incretina es, en realidad, más antigua que las propias hormonas. Los fisiólogos se dieron cuenta, ya a principios del siglo XX, de que cuando daban glucosa por vía oral, la respuesta de la insulina era mucho más robusta y fuerte que cuando inyectaban la misma cantidad de glucosa por vena, incluso si el nivel de azúcar en sangre al final era idéntico (2).

Esta diferencia en la secreción de insulina sugería que, al recibir comida, el tracto gastrointestinal debía estar liberando señales hormonales que avisaban al páncreas y reforzaban su respuesta. A estas supuestas hormonas intestinales se les dio el nombre de incretinas.

Los científicos estuvieron décadas intentando descubrir qué eran esas señales misteriosas. La primera hormona que consiguieron aislar fue el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), a principios de los años 70 (3). Esto fue un gran hito para la endocrinología clásica, y lo lograron investigadores como John Brown y Raymond Pederson usando los métodos tradicionales: purificar péptidos y secuenciar proteínas que sacaban de extractos de intestinos de animales (3,23).

Sin embargo, pronto quedó claro que el GIP no era la historia completa. El entusiasmo inicial se vio frenado por dos hallazgos cruciales. Primero, estudios de Werner Creutzfeldt en 1983 demostraron que, al quitar el GIP de los extractos, el efecto incretina total solo se reducía en menos de un 50% (5). Esto probaba que debía existir, al menos, otra hormona igual de importante que aún no habían encontrado. Segundo, se observó que, si bien el GIP funcionaba en gente sana, su capacidad para estimular la insulina estaba muy disminuida o perdida en pacientes con diabetes tipo 2, limitando su potencial terapéutico. Por lo tanto, la comunidad científica seguía buscando activamente esa segunda y esquiva hormona incretina.

5.2. El descubrimiento del GLP-1

La clave para encontrar la segunda incretina no provino de la fisiología intestinal clásica, sino de un campo que en ese momento era completamente nuevo: la biología molecular y las técnicas de ADN recombinante. A principios de la década de 1980, varios laboratorios iniciaron un esfuerzo común para clonar el gen que codificaba la hormona glucagón. El laboratorio de Joel Habener, empleando estas nuevas técnicas de ADN, fue uno de los primeros en dicho esfuerzo. Su trabajo inicial (1981-1982) se centró en un modelo animal, el pez rape (*anglerfish*) (3,5). Al clonar y secuenciar el ADN complementario (ADNc) del ARNm del preproglucagón de este pez encontraron algo inesperado: el gen era más complejo de lo que se pensaba. No solo contenía la secuencia del glucagón, sino también la de un péptido adicional estructuralmente relacionado (3).

Este hallazgo en peces abrió la vía a la investigación en mamíferos. Poco después, entre 1983 y 1984, se publicaron los resultados de la clonación del gen en especies superiores. Laboratorios como el de Graeme Bell (que clonó el gen

humano y del hámster) y el del propio Habener (que clonó el gen de rata) lograron determinar la secuencia completa del gen del proglucagón de mamíferos (3). El resultado fue sorprendente: a diferencia del pez, la plantilla de ADN de los mamíferos era aún más compleja (Figura 2). El gen del proglucagón de mamíferos contenía la secuencia de glucagón y, además, dos péptidos nuevos y desconocidos, que fueron designados formalmente como péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y péptido similar al glucagón 2 (GLP-2) (3,5).

El descubrimiento más importante de estos estudios de clonación fue descubrir que este gen sufría un procesamiento post-traducciona específico de tejido. Es decir, la misma plantilla de ADN era procesada de forma diferente según la célula (Figura 2), mediante la acción de distintas enzimas (prohormona convertasas):

- En las células α del páncreas predominaba la enzima prohormona convertasa 2 (PC2). Esta escindía el proglucagón para liberar principalmente glucagón y un gran fragmento principal del proglucagón (MPGF), que contenía las secuencias de GLP-1 y GLP-2 de forma biológicamente inactiva.
- En las células L del intestino (y neuronas) actuaba la prohormona convertasa 1 (PC1). Esta procesaba el proglucagón de manera distinta: dejaba intacta la secuencia de glucagón (dentro de la glicentina), pero, de forma crucial, liberaba los péptidos GLP-1 y GLP-2 de forma individual y activa.

37), como las truncadas, GLP-1(7-37), para probar su actividad biológica (3,24). El trabajo de Daniel Drucker, que se unió al laboratorio de Habener, consistió en probar estas formas en líneas celulares de islotes pancreáticos de rata. Los resultados, publicados en 1987, fueron inequívocos: las formas largas (GLP-1(1-37) y GLP-1(1-36)_{amida}) no tenían efecto. En cambio, la forma N-terminal truncada, GLP-1(7-37), estimulaba potentemente la acumulación de AMPc, aumentaba la expresión del gen de la insulina y, lo más importante, estimulaba la secreción de insulina de manera dependiente de la glucosa, es decir, solo funcionaba con niveles altos de glucosa (3,25).

Paralelamente, Mojsov y Graeme Weir confirmaron este hallazgo en un modelo más fisiológico: el páncreas de rata perfundido. Demostraron que el GLP-1(7-37) era un potentísimo estimulador de la liberación de insulina, mientras que el GLP-1(1-37) era, en efecto, inactivo (3,26,27).

En Copenhague, el laboratorio de Jens Juul Holst abordó la cuestión desde la fisiología pura. En lugar de probar formas sintéticas, su equipo se centró en aislar la forma natural del péptido directamente de extractos de intestino de cerdo. En 1987 publicaron sus hallazgos: la principal forma biológicamente activa que circulaba en el cuerpo era una versión aún más corta, la GLP-1(7-36)_{amida} (una forma truncada y amidada en el extremo C-terminal). Demostraron de inmediato que este péptido, al igual que la forma GLP-1(7-37), era un extraordinario estimulador de la secreción de insulina en el páncreas perfundido de cerdo (3,27). Ese mismo año, el grupo de Stephen Bloom, en Londres, con Kreymann dio el paso definitivo. Administraron GLP-1(7-36)_{amida} sintético a sujetos humanos sanos y demostraron que, efectivamente, era una potente incretina fisiológica en nuestra especie, capaz de potenciar la secreción de insulina y controlar la glucemia (3).

En un solo año, la comunidad científica había establecido que la incretina faltante era el GLP-1, y que sus formas activas eran las N-terminalmente truncadas GLP-1(7-37) y GLP-1(7-36)_{amida}. Estudios posteriores, como el de Michael Nauck en 1993, confirmarían que la infusión de GLP-1 podía normalizar completamente la glucosa en ayunas en pacientes con diabetes tipo 2, revelando así su enorme potencial terapéutico (3,28).

5.3. La dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4)

Una vez identificada la diana terapéutica (el GLP-1), el siguiente paso parecía lógico: usar el GLP-1 nativo como fármaco. Sin embargo, los primeros intentos de administrarlo por vía subcutánea fueron, en palabras de los propios investigadores, «decepcionantemente ineficaces» (3). El entusiasmo inicial chocó con un obstáculo formidable. La respuesta a este fracaso provino de los laboratorios de Jens Juul Holst y Carolyn Deacon, quienes fueron pioneros en descubrir el porqué. A mediados de la década de 1990, demostraron que el GLP-1 nativo tiene una vida media en circulación extremadamente corta, de apenas 1 a 2 minutos (3,5,29). Pronto identificaron al «culpable» de esta rápida degradación: la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). Se trata de una proteasa ubicua, presente en el endotelio de los capilares (incluidos los del propio intestino) y de forma soluble en el plasma. La DPP-4 tiene una afinidad altísima por el GLP-1. Su mecanismo de acción es cortar y degradar el péptido casi instantáneamente en el N-terminal. Concretamente, corta los dos primeros aminoácidos para generar el metabolito inactivo GLP-1(9-36)_{amida} (3,5).

El trabajo de Holst fue más allá, demostrando que esta degradación ni siquiera espera a que la hormona llegue a la circulación general. Se estima que, debido a la DPP-4 presente en los capilares intestinales, solo el 25% del GLP-1 secretado por la célula L llega intacto a la vena porta. Tras el primer paso hepático, solo un 10-15% del GLP-1 originalmente secretado alcanza la circulación sistémica en su forma activa (2,5). Este descubrimiento fue un punto de inflexión fundamental, ya que no solo explicaba por qué el GLP-1 nativo era farmacológicamente inviable como tratamiento, sino que también abrió la puerta a dos nuevas estrategias terapéuticas radicalmente diferentes: por un lado, el desarrollo de inhibidores de la DPP-4, las «gliptinas» para proteger el GLP-1 endógeno, y por otro, el diseño de análogos del receptor de GLP-1 que fueran estructuralmente resistentes a la degradación por DPP-4.

5.4. El descubrimiento de la exendina-4

El hecho de que la DPP-4 degradara tan rápidamente el GLP-1 nativo presentaba un desafío terapéutico de primer orden. La estrategia de usar el péptido natural como fármaco era inviable, lo que impulsó la búsqueda de

moléculas que imitasen su acción, pero que fuesen estructuralmente resistentes a esta enzima. Curiosamente, la solución no llegó de la modificación química del GLP-1 humano, sino de un hallazgo tan inesperado como fortuito: el veneno del monstruo de Gila (*Heloderma suspectum*).

A principios de los 90, el endocrinólogo John Eng investigaba péptidos bioactivos en venenos de animales cuando realizó un descubrimiento crucial. Al analizar la saliva del monstruo de Gila, un lagarto venenoso que habita en México y el sur de Estados Unidos, aisló un péptido de 39 aminoácidos que bautizó como exendina-4 (3,6). Al secuenciarlo, observó una sorprendente homología con el GLP-1 humano, ya que compartían un 53% de similitud. Sin embargo, la clave estaba en una diferencia crítica en el extremo N-terminal: el GLP-1 humano comienza con His-Ala-Glu- (Alanina en posición 2), mientras que la exendina-4, comienza con His-Gly-Glu- (Glicina en posición 2). Este simple cambio de alanina por glicina en la posición 2 volvía a la exendina-4 invisible para el sitio activo de la DPP-4, confiriéndole una resistencia enzimática natural (6,30).

El potencial de este péptido no se limitaba solo a su resistencia. Estudios posteriores demostraron que la exendina-4 era un agonista potente y selectivo del receptor de GLP-1 humano. Estudios *in vitro* confirmaron que se unía al receptor incluso con mayor afinidad que el GLP-1 nativo y activaba la vía del AMPc, estimulando la secreción de insulina de forma dependiente de la glucosa (30). Además, los estudios *in vivo* fueron igual de prometedores. En 1999, Greig y su equipo demostraron que administrar exendina-4 una vez al día a ratones diabéticos no solo restauraba su respuesta glucémica, sino que también inducía una reducción de peso y prolongaba su supervivencia de forma significativa (31).

Estas características, «resistencia a la DPP-4, vida media prolongada, potente efecto insulínico y supresión del apetito» (6,30), convertían a la exendina-4 en el candidato ideal para un fármaco. Este péptido de origen reptiliano se convirtió así en la plantilla para la exenatida, comercializada como Byetta®, el primer análogo de GLP-1 aprobado para la diabetes tipo 2 en 2005 (7). El descubrimiento de la exendina-4 es un ejemplo paradigmático de serendipia en la farmacología moderna. Un viaje que empezó con la curiosidad por el veneno de un lagarto culminó en una nueva clase de fármacos, abriendo

un camino que no solo transformó el manejo de la diabetes, sino que, como se vería después, revolucionaría el tratamiento de la obesidad.

6. Viaje terapéutico: de la diabetes a la obesidad

6.1. Exenatida

La evolución de este fármaco continuó años después de su aprobación en 2005. En 2012 llegó Bydureon®, una versión de liberación lenta que solo necesitaba inyectarse una vez por semana. Esto era una gran ventaja para los pacientes, ya que facilitaba seguir el tratamiento y, además, solía causar menos molestias digestivas (32). Sin embargo, los estudios comparativos, como el conocido DURATION, mostraron que, aunque el Bydureon® era más cómodo, otro fármaco similar, la liraglutida, conseguía mejores resultados en el control del azúcar en sangre (33,34). Esta competencia entre comodidad y eficacia fue precisamente lo que impulsó el desarrollo de los análogos de GLP-1 que tenemos hoy en día.

El mecanismo de acción de exenatida reveló por primera vez el potencial de los agonistas de GLP-1 para el control del peso. Como agonista del receptor de GLP-1, no solo estimulaba la secreción de insulina dependiente de glucosa, sino que enlentecía significativamente el vaciamiento gástrico (reducción del 30-40%) y promovía la saciedad a través de acción central en núcleos hipotalámicos (35). Estos efectos, inicialmente considerados secundarios, demostraron ser cruciales para la pérdida de peso observada en los ensayos clínicos.

Los estudios de fase 3 con Byetta® revelaron algo inusual para un medicamento de la diabetes: en lugar de hacer ganar peso, los pacientes perdían entre 2 y 3 kg en 30 semanas. Esto fue revolucionario en su momento, ya que la mayoría de los tratamientos antidiabéticos solían provocar el efecto contrario, es decir, un aumento de peso (36). Más tarde, con la llegada de la versión de liberación prolongada, Bydureon®, se vio que los beneficios iban aún más allá. El estudio DURATION-1 mostró que esta nueva formulación no solo controlaba mejor el azúcar (con una reducción de HbA1c de un 1,9% frente al 1,5%), sino que también conseguía una mayor pérdida de peso (entre 3,5 y 4,0 kg). Además, como ventaja adicional, los pacientes sufrían menos náuseas (un 25% frente a

un 35%) en comparación con la fórmula que se inyectaba dos veces al día (33,34).

A pesar de estos avances, la exenatida tenía sus desventajas para tratar la obesidad como tal. Su vida media en el cuerpo era corta (solo 2,4 horas en el caso de Byetta®), lo que obligaba a administrarla con frecuencia, y además provocaba muchos efectos gastrointestinales (37). Pero aquí está la paradoja: estas mismas limitaciones fueron las que abrieron un nuevo camino. Los fuertes efectos secundarios, especialmente las náuseas, en realidad estaban mostrando algo crucial: que esta familia de fármacos tenía una potente acción para suprimir el apetito (38). Así, el verdadero legado de la exenatida no fue ser el fármaco perfecto para la obesidad, sino demostrar que era posible usar el sistema incretina para manejar el peso.

Mirándolo en perspectiva, la exenatida sentó las bases conceptuales para todo lo que vino después. Lo que en su momento se consideró un «efecto secundario» beneficioso (la pérdida de peso) se convirtió en el objetivo principal de los fármacos que se desarrollaron después. Básicamente, abrió el camino para que, casi una década más tarde, se pudieran aprobar medicamentos específicamente para la obesidad.

6.2. Liraglutida

La liraglutida (Victoza®) representó un avance significativo al ser el primer análogo de GLP-1 con una estructura casi idéntica al GLP-1 humano. Aprobada para tratar la diabetes en 2010, hizo historia en 2014 al convertirse en el primer fármaco de su clase aprobado específicamente para la obesidad (Saxenda®), utilizando una dosis más alta de 3,0 mg (39,40). Este hito regulatorio confirmó que un mismo principio activo podía tratar ambas condiciones, estableciendo un precedente crucial para el desarrollo futuro (41,42).

Su superior eficacia respecto a exenatida radica en su modificación estructural mediante la adición de una cadena lateral de ácido palmítico que permite su unión a albúmina sérica, creando un depósito circulante con vida media prolongada (13 horas) que posibilita administración una vez al día (43). Este diseño farmacológico no solo mejoró el control glucémico, sino que permitió una activación sostenida de los mecanismos supresores del apetito a nivel

central, resultando en mayores efectos sobre el peso. La dosis de 3,0 mg en Saxenda® demostró una relación dosis-respuesta óptima para saciedad y control de la ingesta alimentaria (39,44).

Los resultados de los ensayos clínicos fueron determinantes. El estudio SCALE Obesity (2015) demostró que la liraglutida 3,0 mg lograba una pérdida de peso del 8% a las 56 semanas, frente a solo un 2,6% con placebo. Resulta particularmente relevante que un tercio de los pacientes (33%) alcanzó una pérdida igual o superior al 10% de su peso corporal (10). Paralelamente, el estudio LEADER demostró beneficios cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2, con una reducción del 13% en eventos cardiovasculares mayores, lo que posicionó a liraglutida como opción preferente en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (45).

A pesar de su eficacia, la liraglutida no estuvo exenta de limitaciones. La necesidad de una administración diaria seguía siendo un obstáculo para la adherencia a largo plazo, y los efectos gastrointestinales, como las náuseas, son frecuentes, especialmente al inicio del tratamiento. Asimismo, se observó un aumento significativo en el riesgo de colelitiasis (2,7% frente al 1,2% con placebo), un efecto asociado a la rápida pérdida de peso y a la reducción en la motilidad de la vesícula biliar (46). No obstante, la relación beneficio-riesgo se consideró favorable, en especial para pacientes con obesidad y otras complicaciones metabólicas (39).

En resumen, la liraglutida cambió por completo la forma de ver la obesidad. Demostró que era una enfermedad crónica tratable con fármacos y sentó las bases para todos los tratamientos que vendrían después.

6.3. Semaglutida

La semaglutida representa la optimización máxima de los análogos de GLP-1, estableciendo tres hitos regulatorios consecutivos. En 2017, Ozempic® recibió la aprobación para ser comercializado como tratamiento para la diabetes tipo 2 como inyección semanal. En 2019, Rybelsus® se convirtió en el primer análogo oral de GLP-1 aprobado mundialmente. Finalmente, en 2021, Wegovy® (semaglutida 2,4 mg) obtuvo aprobación específica para

obesidad crónica, marcando un punto de inflexión histórico en el tratamiento farmacológico del exceso de peso (47–49).

Las modificaciones estructurales de semaglutida, sustitución de alanina por ácido α -aminoisobutírico para mayor resistencia a DPP-4 y adición de cadena lateral de ácido esteárico, explican su superior eficacia, logrando una vida media de 7 días que permite una activación sostenida del receptor (50,51). La formulación oral Rybelsus® incorpora tecnología de SNAC que protege el péptido de degradación gástrica y facilita su absorción transcelular, con biodisponibilidad del 1% (51,52). Esta activación sostenida del receptor de GLP-1 resulta en supresión del apetito más potente y prolongada que generaciones anteriores.

El programa STEP (*Semaglutide Treatment Effect in People with obesity*) estableció nuevos paradigmas en el tratamiento de la obesidad mediante una serie de estudios diseñados para evaluar eficacia y seguridad en diferentes poblaciones.

Como se resume en la tabla 1, STEP-1 demostró pérdidas de peso del 14,9% en adultos con obesidad (9), mientras que STEP-2 confirmó su eficacia en población con diabetes tipo 2 con una pérdida del 9,6% del peso (53). Particularmente revelador fue STEP-3, que al combinar el tratamiento con intervención intensiva en estilo de vida mostró los mejores resultados, una reducción del 16% del peso, destacando el efecto sinérgico del abordaje combinado (54). Sin embargo, STEP-4 aportó el hallazgo más crucial para la práctica clínica, los pacientes que continuaron con semaglutida mantuvieron una reducción de un 7,9% de peso adicional, mientras aquellos que cambiaron a placebo ganaron un 6,9% de peso, confirmando la necesidad de tratamiento crónico (51,55) .

Tabla 1. Eficacia de la semaglutida en el programa STEP según población estudiada, duración del tratamiento, cambio en el peso corporal con semaglutida y con el grupo control y tasa de respondedores ($\geq 5\%$ de pérdida de peso).

Estudio	Población	Duración	Δ Peso Semaglutida	Δ Peso Control	$\geq 5\%$ de pérdida
STEP 1	Obesidad	68 sem	-14,9%	-2,4 %	86,4% vs 31,5%
STEP 2	DM2 + Obesidad	68 sem	-9,6%	-3,4 %	67,9% vs 28,6%
STEP 3	+Intervención estilo de vida	68 sem	-16%	-5,7 %	86,6% vs 47,6%
STEP 4	Mantenimiento	68 sem	-7,9%	+6,9 %	83,8% vs 32,7%

Más allá de la eficacia ponderal, el estudio SUSTAIN-6 demostró beneficios cardiovasculares con una reducción del 26% en eventos cardiovasculares mayores, estableciendo un perfil cardioprotector adicional. No obstante, este perfil de eficacia viene acompañado de una mayor incidencia de efectos gastrointestinales, particularmente durante la fase de titulación, aunque el balance beneficio-riesgo permanece ampliamente favorable (56).

La semaglutida ha redefinido las expectativas del tratamiento farmacológico de la obesidad. La formulación Wegovy® (semaglutida 2,4 mg semanal) ha establecido un nuevo estándar de eficacia, logrando por primera vez en la historia de la farmacoterapia antiobesidad pérdidas de peso del 15% que se acercan a las de la cirugía bariátrica (entre 25 y 30%), pero con un perfil de seguridad considerablemente mejor y reversible (57). Es crucial destacar que Rybelsus® (semaglutida oral 14 mg/día) no está aprobado para obesidad y su uso en esta indicación constituiría prescripción *off-label*, con eficacia limitada (entre 3-5 kg de pérdida) demostrada únicamente en población con diabetes tipo 2 (58,59).

El impacto en la práctica clínica ha sido transformador, ya que la formulación semanal de Wegovy® resolvió el desafío de la adherencia que limitaba a análogos diarios, con estudios mostrando tasas de persistencia al tratamiento del 68% a 12 meses frente al 45% con liraglutida diaria (60). La disponibilidad de múltiples formulaciones (inyectable semanal y oral) ha permitido personalizar el tratamiento según preferencias del paciente, mejorando la aceptación y adherencia a largo plazo.

Aunque comparte el perfil de seguridad característico de la clase, la semaglutida presenta mayor incidencia de efectos gastrointestinales, particularmente durante la fase de titulación (9). No obstante, el balance beneficio-riesgo permanece ampliamente favorable dados los beneficios metabólicos y cardiovasculares demostrados (9), posicionando a la semaglutida en una opción transformadora en el tratamiento de la obesidad.

6.4. Tirzepatida

La tirzepatida representa el avance más significativo reciente en el tratamiento de los trastornos metabólicos, siendo el primer agonista dual de los receptores GLP-1 y GIP. Su aprobación por la FDA en 2022 para diabetes tipo 2 bajo el nombre Mounjaro®, y en 2023 para obesidad como Zepbound® (no comercializado en España), marca un hito histórico en la evolución de esta clase terapéutica. En España, Mounjaro® está comercializado con la doble indicación oficial según la AEMPS: DM2 y control de peso en adultos, siendo el primer agonista dual disponible en el territorio español con esta indicación combinada (61).

La estrategia farmacológica detrás de tirzepatida se basa en una observación fundamental: mientras el GLP-1 regula la secreción de insulina dependiente de glucosa y promueve la saciedad, el GIP potencia estos efectos y contribuye adicionalmente a la reducción de la ingesta alimentaria mediante acción central en núcleos hipotalámicos (62). La evaluación de la AEMPS respalda este mecanismo dual, señalando que produce una supresión del apetito más pronunciada que la observada con agonistas simples de GLP-1, lo que se traduce en un control glucémico y una reducción de peso superiores (63).

El programa de desarrollo clínico SURPASS demostró de forma consistente la superioridad de tirzepatida frente a diversos comparadores en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Como se recoge en la Tabla 2, los resultados fueron notablemente uniformes a través de diferentes escenarios clínicos. En SURPASS-2, el estudio compara directamente tirzepatida con semaglutida, el fármaco considerado el estándar de oro, la dosis de 15 mg de tirzepatida no solo mostró mejores reducciones de HbA1c (reducción del 2,30% frente al 1,86%),

sino que prácticamente duplicó la pérdida de peso (11,2 kg frente a los 5,7 kg) (61,63,64).

Esta superioridad se mantuvo en comparaciones con insulinas basales. En SURPASS-3, frente a la insulina degludec, la tirzepatida 15 mg mostró reducciones de HbA1c del 2,37% frente al 1,34%, acompañadas de una diferencia de 14 kg en peso corporal a favor de tirzepatida (una pérdida de 11,7 kg frente a una ganancia de 2,3 kg) (61,63,65). Resultados similares se observaron en SURPASS-4 frente a insulina glargina, donde tirzepatida logró reducciones del 2,58% en HbA1c y de 10,6 kg de peso, contrastando con el aumento de peso del grupo de insulina (61,63,66).

Tabla 2. Resultados de eficacia de tirzepatida en el programa SURPASS (DM2), se indican resultados de HbA1c y peso corporal frente a distintos comparadores (placebo, semaglutida, insulinas), según población y duración del tratamiento.

Estudio	n	Duración	Comparador	Resultados HbA1c	Resultados de peso
SURPASS-1	478	40 sem	Placebo	-1,87% a -2,07%	-6,3 kg a -7,0 kg
SURPASS-2	1879	40 sem	Semaglutida 1mg	-2,09% a -2,30%	-7,6 kg a -11,2 kg
SURPASS-3	1444	52 sem	Insulina degludec	-1,93% a -2,37%	-7,5 kg a -11,7 kg
SURPASS-4	2002	52 sem	Insulina glargina	-2,24% a -2,58%	-7,1 kg a -10,6 kg
SURPASS-5	475	40 sem	Placebo	-2,23% a -2,59%	-5,4 kg a -7,5 kg

Si los resultados en diabetes eran prometedores, los del programa SURMOUNT en obesidad simplemente redefinieron lo que se consideraba posible con un tratamiento farmacológico. Como se detalla en la Tabla 3, los números alcanzaron magnitudes que anteriormente solo se asociaban a la cirugía bariátrica. En SURMOUNT-1, con 2539 pacientes sin diabetes, la dosis de 15 mg de tirzepatida produjo una pérdida de peso media del 20,9% frente al 3,1% del placebo. Más significativo aún fue que el 57% de los pacientes perdió al menos el 25% de su peso corporal, y un notable 36% alcanzó pérdidas iguales o superiores al 30% (8,67).

La eficacia se mantuvo en población con diabetes tipo 2, ya que SURMOUNT-2 demostró pérdidas de peso del 14,7% con tirzepatida 15 mg, acompañadas de mejoras sustanciales en el control glucémico (reducción del 2,09% de HbA1c) (68). Pero quizás el hallazgo más revelador provino de

SURMOUNT-3, que evaluó un enfoque secuencial: tras 12 semanas de intervención intensiva en estilo de vida, los pacientes que iniciaron tirzepatida lograron una pérdida adicional del 21,1%, alcanzando una reducción total de peso del 26,6% (67,69). Este resultado subraya el papel complementario no sustitutivo de la medicación en el manejo de la obesidad.

Tabla 3: Resultados de eficacia de tirzepatida en el programa SURMOUNT (obesidad), se indican resultados del peso corporal, según población estudiada y duración del tratamiento.

Estudio	n	Duración	Población	Resultados de peso
SURMOUNT-1	2539	72 sem	Obesidad	-15% a 20,9%
SURMOUNT-2	938	72 sem	Obesidad + DM2	-12,8% a 14,7%
SURMOUNT-3	579	72 sem	Obesidad post-intervención estilo de vida	-21,1 %
SURMOUNT-4	670	88 sem	Obesidad	-26,6 %

El perfil de seguridad de tirzepatida se alinea con lo esperado para esta clase terapéutica. Los efectos gastrointestinales constituyen las reacciones adversas más frecuentes, con incidencias del 30,4% para náuseas, 21,3% para diarrea y 18,3% para vómitos en SURMOUNT-1 (8,61). Estos efectos suelen ser leves a moderados y transitorios, disminuyendo significativamente tras el período de titulación. La AEMPS recomienda un esquema de titulación progresiva que inicia con 2,5 mg semanales durante 4 semanas, incrementando de manera mensual hasta alcanzar la dosis de mantenimiento (5 mg, 10 mg o 15 mg) según tolerancia y respuesta (8,64,69)

En perspectiva, tirzepatida no solo ha establecido un nuevo estándar de eficacia, sino que ha validado el enfoque dual como estrategia terapéutica viable. Su desarrollo abre el camino a nuevas moléculas con mecanismos de acción aún más complejos, como los triple agonistas, actualmente en investigación, que prometen seguir expandiendo las fronteras del tratamiento farmacológico de los trastornos metabólicos.

7. Aspectos prácticos y retos clínicos

7.1. Adherencia terapéutica: inyectable semanal frente a oral diario

La efectividad real de los análogos de GLP-1 en la práctica clínica depende críticamente de la adherencia al tratamiento, un desafío particularmente complejo en condiciones crónicas como la obesidad y la diabetes. La evidencia demuestra que la posología juega un papel determinante: las formulaciones semanales muestran una clara ventaja, con el estudio DURATION-6 reportando una adherencia del 78% para exenatida semanal frente al 62% para liraglutida diaria a los 6 meses (33).

Como se sintetiza en la Tabla 4, los perfiles de adherencia varían significativamente según el tipo de formulación. Las formulaciones inyectables diarias enfrentan el obstáculo de los efectos gastrointestinales frecuentes, mientras que las semanales deben superar posibles barreras como el miedo a las agujas. Curiosamente, la formulación oral de semaglutida (Rybelsus®), aunque de administración diaria, alcanza tasas de adherencia del 72% a los 12 meses (70), sugiriendo que la preferencia por la vía oral puede compensar la inconveniencia de la frecuencia diaria.

Tabla 4. Factores que influyen en la adherencia a análogos de GLP-1 según tipo de formulación, ejemplo comercial, tasa de persistencia, principal ventaja y desventaja.

Formulación	Ejemplo	Persistencia	Principal ventaja	Principal desventaja
Inyectable diario	Liraglutida	45%	Inicio rápido	Efectos GI frecuentes
Inyectable semanal	Semaglutida Ozempic®/Wegovy®	68%	Comodidad posológica	Miedo de agujas
Oral diario	Semaglutida Rybelsus®	72%	Aceptación del paciente	Horario restrictivo

El perfil del paciente también influye sustancialmente. Los mayores de 65 años muestran tasas de adherencia consistentemente más altas, mientras que los pacientes con experiencia previa en tratamientos inyectables presentan una persistencia 22% superior a los novatos (71).

La relación entre adherencia y resultados es cuantitativamente clara. El estudio de Pantalone demostró que pacientes con alta adherencia (>80% de dosis) alcanzaron pérdidas de peso del 12,3% a los 12 meses, mientras que aquellos con adherencia media (50-80%) lograron una pérdida del 7,1% y los de baja adherencia (<50%) apenas un 2,8% (72). Cada 10% de mejora en adherencia se correlaciona con aproximadamente 1,2% adicional de pérdida de peso.

Las intervenciones para optimizar la adherencia deben ser multifacéticas. La educación estructurada mejora la adherencia inicial en un 28%, los recordatorios digitales aumentan la persistencia a 6 meses en un 35%, y el seguimiento farmacéutico regular reduce el abandono temprano en un 42% (71,73).

7.2. Perfil de seguridad: efectos secundarios y manejo clínico

El perfil de seguridad de los análogos de GLP-1 se caracteriza por un patrón predecible de efectos adversos, donde los trastornos gastrointestinales constituyen la principal limitación en la práctica clínica. La evidencia indica que aproximadamente el 70-80% de los pacientes experimenta algún síntoma gastrointestinal durante las primeras semanas de tratamiento, siendo las náuseas el efecto más frecuente(74).

La incidencia de estos efectos varía según el fármaco (Tabla 5). La semaglutida presenta las tasas más elevadas, mientras que liraglutida muestra cifras ligeramente inferiores (9,49,61). La experiencia clínica ha demostrado que estos efectos son generalmente leves-moderados, transitorios y autolimitados, con una notable mejoría tras el período de titulación. La clave del manejo exitoso radica en estrategias proactivas que incluyen una titulación gradual (manteniendo intervalos de 4-8 semanas entre incrementos de dosis), educación al paciente sobre el carácter transitorio de los síntomas, recomendaciones dietéticas específicas como el consumo de comidas pequeñas y la evitación de grasas, junto con una adecuada hidratación durante los episodios gastrointestinales.

Tabla 5. Incidencia de efectos gastrointestinales por fármaco (%), según tipo de fármaco y reacciones adversas.

Fármaco	Náuseas	Diarrea	Vómitos	Estreñimiento	Dispepsia
Exenatida	35-50%	10-15%	8-15%	5-10%	10-15%
Liraglutida	20-40%	10-20%	5-15%	8-12%	8-15%
Semaglutida	30-44%	20-30%	15-24%	10-18%	12-20%
Tirzepatida	30-40%	20-25%	15-20%	12-18%	10-16%

Entre los efectos graves, la pancreatitis aguda merece especial consideración, con una incidencia reportada del 0,1-0,3% en ensayos clínicos (74). El mecanismo propuesto implica la hiperestimulación de las células acinares pancreáticas, aunque la relación causal directa sigue siendo objeto de debate, se recomienda suspender inmediatamente el tratamiento ante síntomas sugestivos.

Más preocupante resulta la asociación con cáncer medular de tiroides, que ha motivado una advertencia de recuadro negro en todas las fichas técnicas de esta clase terapéutica (75). Aunque la incidencia en humanos es extremadamente rara, está contraindicado en pacientes con antecedentes personales o familiares de este tipo de tumor.

Recientemente, la gastroparesia ha emergido como un efecto adverso gastrointestinal grave y potencialmente persistente. Estudios de farmacovigilancia han documentado un aumento del 400% en estos eventos con agonistas de GLP-1 entre 2021-2023 (14). Los casos descritos incluyen pacientes que requieren hospitalización por vómitos incoercibles y deshidratación, con síntomas que pueden persistir durante meses tras la suspensión del tratamiento. El manejo de esta complicación requiere un abordaje multidisciplinar que incluye la suspensión inmediata del fármaco, tratamiento procinético y, en casos severos, soporte nutricional especializado.

En el ámbito metabólico, la colelitiasis presenta una incidencia del 2-3%, significativamente superior al placebo (1-1,5%), atribuible a la rápida pérdida de peso y la reducción de la motilidad vesicular (76). Asimismo, las hipoglucemias, aunque generalmente leves, adquieren especial relevancia en pacientes en tratamiento concomitante con sulfonilureas o insulina, donde la incidencia puede

alcanzar el 15-20% si no se realiza un ajuste adecuado de estas medicaciones (76).

Por otro lado, el perfil de seguridad cardiovascular de esta clase farmacológica es generalmente favorable, con estudios como LEADER (liraglutida) y SUSTAIN-6 (semaglutida) demostrando reducciones en eventos cardiovasculares mayores (45,76). Sin embargo, se han observado señales de alerta en subpoblaciones específicas que necesitan vigilancia, como el aumento de retinopatía diabética con semaglutida en pacientes con enfermedad preexistente, donde la incidencia fue del 3,0% frente al 1,8% en el grupo control (76).

7.3. Efecto rebote

Uno de los problemas más frustrantes que encontramos en la práctica clínica con los análogos de GLP-1 como tratamiento de obesidad es el efecto rebote. Cuando los pacientes suspenden el tratamiento, no solo recuperan peso, sino que frecuentemente vuelven a un peso incluso mayor del que tenían inicialmente. Los datos del estudio STEP-1 ya mostraban este patrón: los participantes que pasaron a placebo tras 68 semanas de tratamiento con semaglutida recuperaron 11,6% de su peso en el primer año, revirtiendo la mayor parte de los beneficios metabólicos obtenidos (9). Esta tendencia se confirmó de manera aún más clara en el estudio STEP-4, donde la interrupción de la semaglutida después de 20 semanas condujo a una recuperación de 6,9% del peso perdido en el año siguiente (77). Esto ocurre porque el cuerpo humano tiene mecanismos de defensa muy potentes para mantener el peso. Al suspender el medicamento, se produce una tormenta perfecta metabólica: la hormona del hambre (greлина) se dispara, el metabolismo se ralentiza y el cerebro envía señales intensas para comer. La evidencia sugiere que la composición corporal cambia durante este proceso, con una recuperación preferente de grasa, especialmente abdominal, frente a masa muscular. Este fenómeno no es exclusivo de los análogos de GLP-1, sino que refleja los potentes mecanismos homeostáticos que defienden un punto de ajuste ponderal(78)

Los estudios de seguimiento a largo plazo indican que aproximadamente uno de cada cinco pacientes abandona el tratamiento durante

el primer año, mientras que solo alrededor del 60% mantiene una adherencia adecuada a los 12 meses (70). Los motivos son comprensibles: los efectos gastrointestinales no desaparecen completamente para todos, el coste elevado es prohibitivo para muchas familias, y la frustración aparece cuando el peso se estanca después de los primeros meses de éxito (70).

La experiencia enseña que la suspensión brusca del tratamiento es el peor enemigo. Se debe planificar desescaladas graduales de 2-3 meses, reforzar simultáneamente los hábitos de vida saludables y ser muy transparentes desde el inicio sobre la naturaleza del tratamiento, hay que entender que no es puntual, sino un abordaje crónico de una enfermedad crónica (70). El mensaje que se debe transmitir a los pacientes es claro: los análogos de GLP-1 son herramientas poderosas, pero no soluciones mágicas. El éxito a largo plazo depende de entender la obesidad como una enfermedad que requiere manejo continuado, no como un problema que se resuelve con unos meses de medicación (70).

7.4. Uso *off-label* y el impacto de las redes sociales

El lanzamiento de los análogos de GLP-1, particularmente la semaglutida, no solo ha supuesto una revolución terapéutica, sino también un fenómeno social y mediático sin precedentes. Este fenómeno ha sido impulsado en gran medida por el uso *off-label* de estos medicamentos, una práctica que ha generado importantes consecuencias sanitarias y de acceso (13).

El término «uso *off-label*» se refiere a la prescripción de un fármaco para una indicación, dosis o población distinta a la que ha sido aprobada por las agencias reguladoras (13). En este caso, la aprobación de Ozempic® (semaglutida 1.0 mg) para la DM2 precedió varios años a la aprobación de Wegovy® (semaglutida 2.4 mg) para la obesidad. Sin embargo, la evidencia sobre la eficacia ponderal de estos fármacos, unida a la elevada prevalencia de la obesidad y la considerable demanda de tratamientos efectivos por parte de los pacientes, configuró un escenario propicio para la expansión del uso *off-label* de Ozempic® y otros análogos de GLP-1 con fines estéticos (13,79).

Lo que podría haber sido una tendencia de prescripción médica contenida, se transformó en un fenómeno global masivo debido al papel catalizador de las redes sociales, en particular TikTok e Instagram (11,12). A partir de 2021 y 2022,

hashtags como #Ozempic, #OzempicWeightLoss y #MyOzempicJourney explotaron en estas plataformas, acumulando miles de millones de visualizaciones, creando un ecosistema digital donde estos medicamentos eran promocionados como soluciones estéticas rápidas (11).

A diferencia de la información médica tradicional, el contenido en redes sociales consistía en testimonios personales altamente visuales como vídeos de antes y después, a menudo creados por *influencers* y celebridades que documentaban transformaciones de peso rápidas y drásticas en periodos cortos (11,12).

Este fenómeno tuvo varias consecuencias directas: en primer lugar, se produjo una resignificación social de Ozempic®, que fue progresivamente despojado de su indicación primaria, que es la DM2, y reformulado como un fármaco milagroso para adelgazar, accesible para cualquiera que buscara mejorar su apariencia física(12). En segundo lugar, la demanda se extendió rápidamente más allá de la población con obesidad clínica. Como documentan artículos del ámbito de la cirugía estética, se generó una demanda sin precedentes para un uso puramente cosmético o estético, buscando perder pequeñas cantidades de peso (12). Finalmente, se produjo una desinformación masiva, ya que gran parte del contenido viral fue creado por usuarios sin formación médica, lo que llevó a la difusión de información incorrecta sobre mecanismos de acción, minimización de efectos adversos y riesgos y promoción de métodos de obtención inseguros (13,79).

El «fenómeno Ozempic» ha tenido repercusiones directas y graves en los sistemas sanitarios: Por un lado, la demanda desproporcionada generada por el uso *off-label* superó la capacidad de producción de los laboratorios, provocando una escasez mundial de Ozempic® y otros análogos de GLP-1 (11–13). La consecuencia más grave fue que los pacientes con DM2 no podían acceder a su medicación, viéndose forzados a cambiar de tratamiento o a interrumpirlo, con el consiguiente riesgo de un mal control glucémico. Por otro lado, la escasez y el alto precio fomentaron un peligroso mercado negro, donde el uso *off-label* para fines estéticos impulsó la prescripción en clínicas de dudosa reputación y el auge de fármacos falsificados o compuestos producidos en farmacias de formulación

sin garantías de esterilidad o pureza, lo que supone un grave riesgo para la seguridad del paciente (12,13).

8. Discusión

Esta revisión bibliográfica ha recorrido la historia de los análogos del receptor de GLP-1, desde una curiosidad fisiológica que es el efecto incretina, hasta la herramienta terapéutica más potente y transformadora para el manejo de la diabetes y la obesidad. El análisis de la evidencia, desde la exenatida hasta la tirzepatida, revela una narrativa de optimización farmacológica sin precedentes. Este trabajo ha permitido confirmar cómo hemos pasado de considerar la pérdida de peso como un efecto secundario beneficioso a un objetivo terapéutico primario que redefine las expectativas de éxito en la obesidad.

El recorrido terapéutico iniciado con la exenatida ha demostrado que es posible lograr un control glucémico sin promover aumento de peso, pero ha sido la optimización farmacológica posterior la que ha lanzado a esta clase terapéutica. La liraglutida estableció que la pérdida de peso significativa ($\geq 5\%$) era farmacológicamente alcanzable, mientras que la semaglutida, con reducciones ponderales que rondan el 15% en el programa STEP, redefinió las expectativas al acercarse por primera vez a los resultados de la cirugía bariátrica. La tirzepatida consolida este avance mediante su mecanismo dual GLP-1/GIP, con pérdidas que superan el 20% en SURMOUNT.

El hallazgo más significativo que se desprende de esta revisión no es solo la magnitud de la eficacia, sino la validación del modelo fisiopatológico. Como se describió en los primeros capítulos, la obesidad es una enfermedad de metainflamación y disfunción del tejido adiposo. El gran éxito de los análogos de GLP-1 radica, precisamente, en su capacidad para actuar sobre este sustrato. Estos fármacos no son simples supresores del apetito, en cambio, son moduladores metabólicos que mejoran la sensibilidad a la insulina, combaten la lipotoxicidad y, en esencia, restablecen el punto de ajuste ponderal alterado en la obesidad.

Sin embargo, esta revolución terapéutica no está exenta de desafíos críticos. La evidencia de los ensayos de retirada, como el STEP-4, es clara: al

suspender el fármaco, el peso se recupera. Este efecto rebote no debe interpretarse como un fallo del fármaco, sino como la prueba definitiva de que la obesidad es una enfermedad crónica que requiere manejo continuo, un concepto que choca frontalmente con la percepción social de una cura mágica.

Esta idea ha sido forzada por un fenómeno que esta revisión ha considerado fundamental analizar, que es el impacto de las redes sociales. El caso de la semaglutida ilustra una nueva era donde la popularidad viral puede influir directamente en la prescripción *off-label*. Esto ha generado una crisis de suministro global, creando un dilema ético donde pacientes con DM2, para quienes se desarrolló el fármaco, se quedan sin acceso. Este trabajo subraya que el desafío ya no es solo farmacológico, sino también de salud pública y de gestión de la desinformación. En conjunto, la evidencia revisada apunta a que el mayor reto futuro no será desarrollar fármacos más potentes, sino implementar modelos de uso que aseguren su sostenibilidad y acceso equitativo.

Es fundamental reconocer las limitaciones de esta investigación. En primer lugar, este TFG se ha configurado como una revisión bibliográfica sistemática. Si bien la metodología de búsqueda fue sistemática, la selección final de los estudios y la síntesis de la información no siguen el estricto protocolo de una revisión sistemática con metaanálisis, por lo que la interpretación de la evidencia es susceptible al sesgo de selección del autor.

En segundo lugar, la velocidad de publicación en este campo es un desafío en sí mismo. Esta revisión se cierra con la literatura disponible hasta noviembre de 2025. El desarrollo rápido de nuevos fármacos y estudios en el área de los análogos de GLP-1 implica que nuevos datos relevantes puedan emerger incluso durante el proceso de finalización de este trabajo y quedar rápidamente obsoletos.

Finalmente, la revisión se limitó a artículos en idioma inglés y español con texto completo disponible, lo que podría haber excluido estudios relevantes en otros idiomas o datos no publicados, introduciendo un potencial sesgo de publicación.

9. Conclusiones

Tras la revisión bibliográfica realizada, se da respuesta a los objetivos planteados y se extraen las siguientes conclusiones:

En relación con el marco fisiopatológico, se ha constatado que la obesidad y la DM2 comparten un nexo fisiopatológico centrado en la metainflamación del tejido adiposo. Esta disfunción provoca lipotoxicidad y resistencia a la insulina, que conducen al fracaso progresivo de las células β -pancreáticas, justificando así plenamente un abordaje terapéutico común con análogos de GLP-1.

Respecto al desarrollo farmacológico, se ha reconstruido con detalle cómo el descubrimiento del efecto incretina y del GLP-1, unido a la identificación de su rápida degradación por la DPP-4, llevó al hallazgo crucial de la exendina-4 en el *Heloderma suspectum*. Este péptido, naturalmente resistente a la DPP-4, sirvió de plantilla para los primeros análogos estables, iniciando esta nueva clase terapéutica.

En cuanto a la evaluación de la eficacia, el análisis comparativo de los ensayos clínicos más importantes revela una trayectoria de eficacia ascendente y sin precedentes, desde las pérdidas de peso modestas con exenatida (2-4 kg), se avanzó al 8% con liraglutida, se redefinió el estándar con un 15% de reducción con semaglutida y se ha alcanzado el máximo actual, superior al 20%, con el agonista dual tirzepatida.

Sobre los retos identificados, el análisis confirma que estos son múltiples e interconectados. La adherencia, significativamente superior en las formulaciones semanales, se ve comprometida por los efectos gastrointestinales. La suspensión del tratamiento conlleva invariablemente un efecto rebote, evidenciando la cronicidad de la enfermedad. Finalmente, el uso *off-label* para fines estéticos, amplificado de forma crítica por las redes sociales, ha desencadenado una escasez global que afecta directamente al acceso de los pacientes con DM2, el colectivo para el que fueron desarrollados inicialmente estos fármacos.

En síntesis, esta revisión corrobora que los análogos del receptor de GLP-1 han protagonizado una revolución farmacológica al transitar con éxito de la diabetes a la obesidad. Sin embargo, su impacto óptimo y equitativo dependerá

de la gestión de los complejos desafíos prácticos y sociales que su extraordinaria eficacia ha generado.

10. Bibliografía

1. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Feb 8;14(2):88–98.
2. Holst JJ. The Physiology of Glucagon-like Peptide 1. *Physiol Rev* [Internet]. 2007 Oct [cited 2025 Oct 30];87(4):1409–39. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00034.2006?rss=1%26source%3Dmfr>
3. Drucker DJ, Habener JF, Holst JJ. Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides. *Journal of Clinical Investigation*. 2017 Dec 1;127(12):4217–27.
4. Holst JJ. The Physiology of Glucagon-like Peptide 1. *Physiol Rev*. 2007 Oct;87(4):1409–39.
5. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab*. 2019 Dec;30:72–130.
6. Eng J, Kleinman WA, Singh L, Singh G, Raufman JP. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *J Biol Chem*. 1992 Apr 15;267(11):7402–5.
7. Triplitt C, Chiquette E. Exenatide: From the Gila Monster to the Pharmacy. *Journal of the American Pharmacists Association*. 2006 Jan;46(1):44–55.
8. Jastreboff AM, le Roux CW, Stefanski A, Aronne LJ, Halpern B, Wharton S, et al. Tirzepatide for Obesity Treatment and Diabetes Prevention. *N Engl J Med*. 2025 Mar 6;392(10):958–71.
9. 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 Mar 18;384(11):989–1002.
10. 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 Jul 2;373(1):11–22.
11. Propfe LE, Seifert R. Misrepresentation of semaglutide in social media. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2025 Jul 19;
12. Callaghan T, Motta M, Stein M, Goidel K. The prevalence and consequences of support for off-label Ozempic prescriptions. *Health Econ Policy Law*. 2025 Oct 7;20(4):330–43.
13. Han SH, Safeek R, Ockerman K, Trieu N, Mars P, Klenke A, et al. Public Interest in the Off-Label Use of Glucagon-like Peptide 1 Agonists

- (Ozempic) for Cosmetic Weight Loss: A Google Trends Analysis. *Aesthet Surg J*. 2023 Dec 14;44(1):60–7.
14. Chávez-Sánchez SA, Cedrón-Cheng HG. Gastroparesia severa asociada al uso de agonistas del receptor GLP-1 para bajar de peso. *Rev Gastroenterol Peru*. 2024;44(1):71–4.
 15. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017 Jan 3;127(1):1–4.
 16. Janochova K, Haluzik M, Buzga M. Visceral fat and insulin resistance - what we know? *Biomedical Papers*. 2019 Feb 18;163(1):19–27.
 17. Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest*. 2011 Jun;121(6):2094–101.
 18. Klein GL. The role of the musculoskeletal system in post-burn hypermetabolism. *Metabolism*. 2019 Aug;97:81–6.
 19. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005 Apr;365(9467):1333–46.
 20. Unger RH, Scherer PE. Gluttony, sloth and the metabolic syndrome: a roadmap to lipotoxicity. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2010 Jun;21(6):345–52.
 21. Muoio DM, Newgard CB. Molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and β -cell failure in type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008 Mar;9(3):193–205.
 22. Marks V. The discovery of peptides used for the treatment of diabetes/obesity: A personal journey. *Peptides (NY)*. 2023 Dec;170:171115.
 23. Mojsov S, Kopczynski MG, Habener JF. Both amidated and nonamidated forms of glucagon-like peptide I are synthesized in the rat intestine and the pancreas. *J Biol Chem*. 1990 May 15;265(14):8001–8.
 24. Drucker DJ, Brubaker PL. Proglucagon gene expression is regulated by a cyclic AMP-dependent pathway in rat intestine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989 Jun;86(11):3953–7.
 25. Mojsov S, Weir GC, Habener JF. Insulinotropin: glucagon-like peptide I (7-37) co-encoded in the glucagon gene is a potent stimulator of insulin release in the perfused rat pancreas. *Journal of Clinical Investigation*. 1987 Feb 1;79(2):616–9.
 26. Holst JJ, Ørskov C, Vagn Nielsen O, Schwartz TW. Truncated glucagon-like peptide I, an insulin-releasing hormone from the distal gut. *FEBS Lett*. 1987 Jan 26;211(2):169–74.
 27. Nauck MA, Kleine N, Ørskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*. 1993 Aug;36(8):741–4.

28. Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M, Pridal L, Willms B, Holst JJ. Both Subcutaneously and Intravenously Administered Glucagon-Like Peptide I Are Rapidly Degraded From the NH₂-Terminus in Type II Diabetic Patients and in Healthy Subjects. *Diabetes*. 1995 Sep 1;44(9):1126–31.
29. Göke R, Fehmann HC, Linn T, Schmidt H, Krause M, Eng J, et al. Exendin-4 is a high potency agonist and truncated exendin-(9-39)-amide an antagonist at the glucagon-like peptide 1-(7-36)-amide receptor of insulin-secreting beta-cells. *J Biol Chem*. 1993 Sep 15;268(26):19650–5.
30. Greig NH, Holloway HW, De Ore KA, Jani D, Wang Y, Zhou J, et al. Once daily injection of exendin-4 to diabetic mice achieves long-term beneficial effects on blood glucose concentrations. *Diabetologia*. 1999 Jan;42(1):45–50.
31. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica: Bydureon 2 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada en pluma precargada. Madrid; 2016.
32. Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WHH, Shenouda SK, Heilmann CR, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet*. 2013 Jan 12;381(9861):117–24.
33. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet*. 2008 Oct 4;372(9645):1240–50.
34. Edwards CM, Stanley SA, Davis R, Brynes AE, Frost GS, Seal LJ, et al. Exendin-4 reduces fasting and postprandial glucose and decreases energy intake in healthy volunteers. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001 Jul;281(1):E155-61.
35. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005 May;28(5):1092–100.
36. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Nov;27(11):2628–35.
37. Fineman MS, Mace KF, Diamant M, Darsow T, Cirincione BB, Booker Porter TK, et al. Clinical relevance of anti-exenatide antibodies: safety, efficacy and cross-reactivity with long-term treatment. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Jun;14(6):546–54.
38. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica: Saxenda 6 mg/ml solución inyectable en pluma precargada. Madrid; 2019.

39. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica: Victoza 6 mg/ml solución inyectable en pluma precargada. Madrid; 2014.
40. Mundil D, Cameron-Vendrig A, Husain M. GLP-1 receptor agonists: A clinical perspective on cardiovascular effects. *Diab Vasc Dis Res.* 2012 Apr 10;9(2):95–108.
41. Knudsen LB, Nielsen PF, Huusfeldt PO, Johansen NL, Madsen K, Pedersen FZ, et al. Potent derivatives of glucagon-like peptide-1 with pharmacokinetic properties suitable for once daily administration. *J Med Chem.* 2000 May 4;43(9):1664–9.
42. Agersø H, Jensen LB, Elbrønd B, Rolan P, Zdravkovic M. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of NN2211, a new long-acting GLP-1 derivative, in healthy men. *Diabetologia.* 2002 Feb;45(2):195–202.
43. Degn KB, Juhl CB, Sturis J, Jakobsen G, Brock B, Chandramouli V, et al. One week's treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 derivative liraglutide (NN2211) markedly improves 24-h glycemia and alpha- and beta-cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2004 May;53(5):1187–94.
44. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016 Jul 28;375(4):311–22.
45. Steinberg WM, Buse JB, Ghorbani MLM, Ørsted DD, Nauck MA, LEADER Steering Committee, et al. Amylase, Lipase, and Acute Pancreatitis in People With Type 2 Diabetes Treated With Liraglutide: Results From the LEADER Randomized Trial. *Diabetes Care.* 2017 Jul;40(7):966–72.
46. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica: Rybelsus 14 mg comprimidos. Madrid; 2024.
47. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. Ficha técnica: Wegovy 2,4 mg solución inyectable en pluma precargada. Madrid; 2022.
48. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Ozempic 1 mg solución inyectable en pluma precargada [Internet]. 2022 [cited 2025 Nov 3]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/115840003/FichaTecnica_11584003.html
49. Lau J, Bloch P, Schäffer L, Pettersson I, Spetzler J, Kofoed J, et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *J Med Chem.* 2015 Sep 24;58(18):7370–80.
50. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de semaglutida (Wegovy®) como complemento a una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física para el control de peso, incluida la pérdida y el mantenimiento del

- peso, en adultos con obesidad, o sobrepeso y comorbilidades asociadas. Madrid; 2023.
51. Buckley ST, Bækdal TA, Vegge A, Maarbjerg SJ, Pyke C, Ahnfelt-Rønne J, et al. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Sci Transl Med*. 2018 Nov 14;10(467).
 52. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Mar 13;397(10278):971–84.
 53. 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 Apr 13;325(14):1403–13.
 54. 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 Apr 13;325(14):1414–25.
 55. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1834–44.
 56. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O’Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Jan 11;327(2):138–50.
 57. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, Altuntas Y, Lalic NM, Morales Villegas EC, et al. PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019 Sep;42(9):1724–32.
 58. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, Blicher TM, Deenadayalan S, Jacobsen JB, et al. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Apr 16;321(15):1466–80.
 59. Wilding JPH, Batterham RL, Davies M, Van Gaal LF, Kandler K, Konakli K, et al. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Aug;24(8):1553–64.

60. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Mounjaro 15 mg solución inyectable en pluma precargada. Madrid; 2022.
61. Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW. How May GIP Enhance the Therapeutic Efficacy of GLP-1? *Trends Endocrinol Metab.* 2020 Jun;31(6):410–21.
62. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de tirzepatida (Mounjaro®) en diabetes mellitus tipo 2 [Internet]. Madrid; 2023 Oct [cited 2025 Nov 10]. Available from:
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-184-Mounjaro-tirzepatida-diabetes.pdf>
63. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021 Aug 5;385(6):503–15.
64. Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, Frías JP, Fernández Landó L, Brown K, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 Aug 14;398(10300):583–98.
65. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Doupis J, et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 Nov 13;398(10313):1811–24.
66. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de tirzepatida (Mounjaro®) como complemento a una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física para el control de peso, incluida la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos con obesidad, o sobrepeso y comorbilidades asociadas [Internet]. Madrid; 2024 Aug [cited 2025 Nov 10]. Available from:
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2024/IPT-305-Mounjaro-tirzepatida.pdf>
67. Garvey WT, Frías JP, Jastreboff AM, le Roux CW, Sattar N, Aizenberg D, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023 Aug 19;402(10402):613–26.
68. Wadden TA, Chao AM, Machineni S, Kushner R, Ard J, Srivastava G, et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med.* 2023 Nov;29(11):2909–18.

69. Lassen MCH, Johansen ND, Modin D, Catarig AM, Vistisen BK, Amadid H, et al. Persistence and Adherence to GLP-1 RA treatment in Type 2 Diabetes Mellitus: a Nationwide registry study. *Eur Heart J*. 2024 Oct 28;45(Supplement_1).
70. Polonsky WH, Henry RR. Poor medication adherence in type 2 diabetes: recognizing the scope of the problem and its key contributors. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:1299–307.
71. Pantalone KM, Misra-Hebert AD, Hobbs TM, Ji X, Kong SX, Milinovich A, et al. Clinical Inertia in Type 2 Diabetes Management: Evidence From a Large, Real-World Data Set. *Diabetes Care*. 2018 Jul;41(7):e113–4.
72. García-Pérez LE, Alvarez M, Dilla T, Gil-Guillén V, Orozco-Beltrán D. Adherence to therapies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Ther*. 2013 Dec;4(2):175–94.
73. Smits MM, Van Raalte DH. Safety of Semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:645563.
74. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab*. 2021 Apr;46:101102.
75. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016 Nov 10;375(19):1834–44.
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. *JAMA*. 2021 Apr 13;325(14):1414.
77. Neeland IJ, Linge J, Birkenfeld AL. Changes in lean body mass with <sc>glucagon-like peptide</sc> -1-based therapies and mitigation strategies. *Diabetes Obes Metab*. 2024 Sep 27;26(S4):16–27.
78. Al-Qaaneh A, Qunaibi E, Al-Fraihat N, Abu-Aisheh B, Rabea S, Al Aloul A, et al. Real-World Off-Label Use of Semaglutide for Weight Reduction: User Behavior, Effectiveness, and Satisfaction. *Patient Prefer Adherence*. 2025 Nov;Volume 19:3373–85.