

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

LOS NUEVOS FÁRMACOS PARA REDUCIR PESO, EN EL
MUNDO REAL ¿AUMENTAN EL RIESGO DE SUICIDIO?

DO THE NEW WEIGHT-LOSS MEDICATIONS INCREASE
THE RISK OF SUICIDE?

Autor: MIGUEL DÍEZ QUEVEDO

Directores: MARÍA AMOR HURLÉ GONZÁLEZ
RAQUEL GARCÍA LÓPEZ

Santander, junio 2025

ÍNDICE

OBJETIVOS.....	3
METODOLOGÍA	3
1. INTRODUCCIÓN: EL BINOMIO OBESIDAD–DIABETES: DIABESIDAD....	4
1.1 Obesidad	4
1.2 Diabetes.....	5
2. LAS INCRETINAS	6
2.1. Incretinas y liberación de insulina	6
2.2. Incretinas en la obesidad	7
3. TERAPIAS BASADAS EN GLP-1	8
3.1.Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-IV (DPP-4)	8
3.2. Análogos/agonistas GLP-1	8
3.2.1. Agonistas GLP-1 de acción corta	8
3.2.2. Agonistas GLP-1 de acción prolongada.....	9
4. EFECTOS TERAPEUTICOS DE LAS TERAPIAS BASADAS EN GLP-1 ..	10
4.1. Sensibilidad a la insulina y efectos metabólicos	10
4.2. Obesidad	10
4.3. Efectos cardiovasculares.....	11
4.4. Efectos renales	12
4.5. Efectos óseos	13
4.6. Efectos neuroprotectores	13
5. AGONISTAS GLP-1 Y RIESGO DE COMPORTAMIENTOS SUICIDAS	14
6. CONCLUSIONES	18
7. BIBLIOGRAFÍA	19
8. AGRADECIMIENTOS	25

RESUMEN

Las terapias basadas en el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) constituyen un hito para el tratamiento de obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DM2), patologías prevalentes, estrechamente relacionadas. En personas obesas, el tejido adiposo secreta mediadores que promueven inflamación e insulinoresistencia, perpetuando un círculo vicioso obesidad-DM2, también denominado diabesity. Los fármacos basados en GLP-1 son efectivos para ambas patologías. Consiguen pérdida de peso y control glucémico, y reducen la morbi-mortalidad cardiovascular y renal. La revista Science calificó estos resultados como el mayor avance científico de 2023, y sus impulsores recibieron en 2024 los premios “Lasker-DeBakey Clinical Medical Research Award” y el premio Princesa de Asturias de Investigación Científica y Técnica. Presentamos su impacto en el control de obesidad y DM2, y resultados clínicos sobre su potencial beneficio en trastornos cardiovasculares, metabólicos, osteoarticulares, neuropsiquiátricos y neurodegenerativos, que podrían ampliar sustancialmente sus indicaciones. Como aspecto negativo, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) recibió una alarma de la Agencia Islandesa sobre la potencial relación entre análogos GLP-1 e ideación suicida. Presentamos estudios desarrollados por EMA, FDA y otros para evaluar el riesgo real de esta grave reacción adversa, cuyos resultados no han confirmado vínculo causal entre estos medicamentos y conductas autolesivas.

Palabras clave: obesidad, diabetes, incretinas, GLP-1, ideación suicida.

ABSTRACT

GLP-1 based therapies represent a major milestone in obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM) treatment, two prevalent and interrelated conditions. In obese individuals, adipose tissue secretes inflammation mediators that promote insulin resistance, perpetuating a vicious cycle of obesity and T2DM, also known as “diabesity”. GLP-1-based drugs fight efficiently against both conditions. They promote weight loss and glycemic control, while also reducing cardiovascular and renal morbidity and mortality. The journal “Science” recognized these outcomes as the most significant scientific breakthrough of 2023, and in 2024, the developers of these therapies were awarded the “Lasker-DeBakey Clinical Medical Research Award” and the “Princess of Asturias Award for Scientific and Technical Research”. This work resumes their impact on obesity and T2DM management along with clinical evidence supporting their potential benefits in cardiovascular, metabolic, osteoarticular, neuropsychiatric and neurodegenerative disorders, which may amplify their therapeutic indications. However, the European Medicine Agency (EMA) received a safety alert from the Icelandic Medicines Agency regarding a possible association between GLP-1 receptor agonists and suicidal ideation. Outgoing investigations conducted by the EMA, FDA and others are presented to assess the actual risk of this serious adverse effect. So far, the results have not confirmed a causal relation between GLP-1 analogues and self-harming behaviors.

Keywords: obesity, diabetes, incretins, GLP-1, suicidal ideation.

OBJETIVOS

Este Trabajo Fin de Grado tiene como objetivo principal evaluar la evidencia científica existente en torno a los nuevos fármacos análogos de GLP-1, utilizados en el tratamiento de la obesidad y la diabetes, analizando sus efectos beneficiosos más allá del ámbito metabólico. Así mismo, se ha realizado un enfoque particular en analizar si existe relación entre su uso y el riesgo de suicidio, debido a las señales de alarma emitidas en 2023 por la EMA y la FDA.

METODOLOGÍA

El trabajo presentado constituye una revisión bibliográfica sobre los nuevos fármacos análogos de GLP-1, por lo que para su elaboración se ha realizado una revisión de la literatura, mediante una búsqueda a través de publicaciones científicas de excelencia disponibles. Los términos clave para la misma fueron “obesidad”, “diabetes”, “incretinas”, “GLP-1” y “riesgo de suicidio”. Tomando esos términos como palabras clave, se examinaron artículos científicos para obtener la información y las figuras que componen este trabajo de revisión bibliográfica.

1. INTRODUCCIÓN: EL BINOMIO OBESIDAD–DIABETES: DIABESIDAD

La "diabesidad" es un término acuñado para describir la frecuente coexistencia de obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DM2); el 80% de los pacientes diabéticos son obesos. En las personas obesas, el exceso de grasa corporal, especialmente la localizada en el abdomen alrededor de la cintura (obesidad central) desencadena resistencia a la insulina y, con el tiempo, conduce al desarrollo de DM2 y sus complicaciones, por lo que la detección de diabetes es esencial en las personas con obesidad. En las últimas décadas, obesidad y DM2 han experimentado un extraordinario aumento como consecuencia de su asociación con hábitos poblacionales nocivos (principalmente sedentarismo y mala alimentación). La diabesidad se considera una epidemia global del siglo XXI, que se asocia con un alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, renal, hepática, etc (1). En los últimos años, en estos pacientes la pérdida de peso se ha convertido en objetivo prioritario. Perder un 5-10% del peso corporal puede reducir significativamente la hemoglobina glicosilada HbA1c, la presión arterial y el colesterol.

1.1 Obesidad

La Organización Mundial de la Salud (2) define la obesidad como una enfermedad multifactorial compleja, crónica y recidivante. Un índice de masa corporal (IMC) de 25 o más se utiliza comúnmente para definir el sobrepeso, y un IMC de 30 o más para definir la obesidad. La prevalencia mundial de sobrepeso y obesidad ha aumentado de forma constante en las últimas décadas hasta situarse como un problema de salud pública y económico de primer orden. Las cifras actuales de obesidad triplican a las de hace 50 años, con previsión de que esta tendencia se mantenga en los próximos años. Los resultados del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) señalan que en España un 30% de los menores de 2-17 años tiene exceso de peso, el 10% obesidad y el 2,1% obesidad severa. En personas adultas estos porcentajes son del 55,8% (sobrepeso) y 18,7% (obesidad) (3,4). El impacto económico de la obesidad alcanza el 2,5% del PIB español.

Los tres componentes principales de la homeostasis energética son la ingesta, el gasto y el almacenamiento de energía. También está influenciada por la predisposición hereditaria (5). Su regulación se lleva a cabo por retroalimentación entre hormonas circulantes y sistema nervioso central (SNC). Las hormonas proceden del tracto gastrointestinal (eje intestino-cerebro: incretinas, grelina, insulina, colecistokinina), tejido adiposo (adipoquinas), glándulas suprarrenales (cortisol) etc. Sus señales son integradas en el hipotálamo donde modulan la actividad de las neuronas centrales responsables de la saciedad y el hambre. En la obesidad tiene lugar la desregulación de este sistema, lo que a menudo produce aumento del hambre y disminución de la saciedad. El desequilibrio energético es un sello distintivo de la obesidad: la ingesta de energía supera el gasto energético y la energía extra se retiene almacenada en los adipocitos. A largo plazo, los depósitos de adipocitos se acumulan a nivel subcutáneo, visceral, intraperitoneal, retroperitoneal, etc. (6).

Actualmente, se acepta que la obesidad es resultado de la disfunción del tejido adiposo, como consecuencia de su acumulación excesiva y/o anormal (1,5).

La disfunción del tejido adiposo altera sus funciones como almacén de lípidos y como órgano endocrino productor de adiponectinas, moléculas que regulan desde la ingesta y el balance energético, hasta la inmunidad, la inflamación y la reproducción. Cuando el tejido adiposo deja de cumplir su función, los lípidos se acumulan en tejidos no adiposos, como el hígado, los riñones o el músculo, provocando su disfunción. La acumulación de lípidos interfiere con la señalización celular y el metabolismo normal de los tejidos provocando un proceso denominado lipotoxicidad (7) mediada por estrés oxidativo, generación de especies reactivas del oxígeno y activación de vías inflamatorias y profibróticas que contribuyen al daño tisular. La lipotoxicidad en personas obesas está relacionada con un riesgo incrementado de DM2 y resistencia a la insulina, enfermedades cardiovasculares (hipertensión, enfermedad coronaria; aterosclerosis, insuficiencia cardiaca); esteatohepatitis no alcohólica y eventualmente cirrosis hepática; nefrotoxicidad que puede conducir a insuficiencia renal; problemas de fertilidad; varios tipos de cáncer (mama, colorrectal, riñón, hígado, ovario, mieloma múltiple, entre otros) (7).

Dada la complejidad de la etiología y presentación clínica de la obesidad, especialmente en aquellas personas que presentan comorbilidades asociadas, la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (8) subraya la importancia de una aproximación al tratamiento basada en el abordaje integral, multidisciplinar y personalizado que incluya a todos los profesionales de la salud implicados (atención primaria, endocrinólogos, dietistas-nutricionistas, internistas, psicólogos, cirujanos, etc.). El tratamiento de la obesidad basado en la evidencia incluye intervenciones que abordan cinco categorías principales: intervenciones conductuales, nutrición, actividad física, farmacoterapia y procedimientos metabólicos/bariátricos. Aunque los cambios en el estilo de vida pueden conducir a una pérdida de peso superior al 5% y reducen incidencia de diabetes entre las personas con prediabetes, la realidad es que la mayoría de las personas no consiguen una pérdida de peso mantenida sólo con cambios de estilo de vida. El enfoque terapéutico más generalizado es la atención escalonada individualizada, dirigida a un tratamiento eficaz con costes y riesgos bajos, comenzando con cambios de estilo de vida en todos los casos, y progresión hacia la farmacoterapia y/o la cirugía bariátrica, en función de la evolución del paciente (9). Como sintetizamos en esta revisión, el tratamiento del binomio obesidad/DM2 está experimentando un cambio drástico desde la reciente aparición en el arsenal terapéutico de la familia de fármacos basados en el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) con efecto incretina.

1.2 Diabetes

La diabetes engloba un conjunto de trastornos metabólicos caracterizados por la presencia de concentraciones elevadas de glucosa en sangre, en ayunas y/o tras la ingesta. La DM2 (DM2, 80-90%) se caracteriza por una secreción inadecuada de insulina para mantener los niveles fisiológicos de glucosa, consecuencia de una reducción progresiva de su secreción pancreática. Generalmente, se acompaña también de menor sensibilidad a sus efectos (“insulinoresistencia”) por parte de los órganos diana (músculo esquelético,

hígado, tejido adiposo). La obesidad y un estilo de vida sedentario contribuyen notablemente al desarrollo de DM2, si bien se ha demostrado que existe un fondo genético predisponente (10).

En lo que a la prevalencia de la DM2 se refiere, se estima que actualmente 540 millones de personas la padecen y, en 2045, se espera que las personas afectadas rondarán los 783 millones (1/8 adultos). En España, su prevalencia ha alcanzado el 14,8%. Afecta a uno de cada siete adultos, lo que supone la segunda tasa más alta de Europa (11). A pesar de los importantes progresos del conocimiento en las dos últimas décadas, la DM2 sigue siendo una de las principales causas de morbi-mortalidad en todo el mundo.

2. LAS INCRETINAS

2.1. Incretinas y liberación de insulina

En las células β del páncreas la liberación de insulina está regulada por los niveles sanguíneos de glucosa (12). GLUT-2 es un transportador de glucosa de baja afinidad y alta capacidad. Cuando los niveles de glucosa en sangre aumentan, la glucosa entra en las células β a través de GLUT-2. En el interior celular, la glucosa se somete a glucólisis y otras vías metabólicas, que dan lugar a un aumento de ATP que, a su vez, provoca influxo de Ca^{++} y desencadena la exocitosis de las vesículas preformadas de insulina al torrente sanguíneo (13).

Desde comienzos del siglo XX se sospechaba que en el intestino se producen factores que influyen en los niveles de glucosa en sangre. En la década de 1960, se demostró que la ingesta oral de glucosa estimulaba la secreción de insulina más intensamente que la inyección directa en la sangre. Este fenómeno se conoce como efecto incretina y su descubrimiento marcó el inicio de la búsqueda de las hormonas intestinales responsables.

Las Incretinas son las hormonas producidas por células intestinales que promueven la secreción de insulina en respuesta a la ingesta de alimentos. Las incretinas actualmente establecidas son: (i) GIP (polipéptido inhibidor gástrico o péptido insulinotrópico dependiente de la glucosa); (ii) el GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1). Ambas actúan a través de receptores específicos en las células β para estimular la secreción de insulina (14,15).

Actualmente, se considera que las incretinas son las hormonas fundamentales en el control de la homeostasis de la glucosa. Son responsables de hasta un 60% de la liberación de insulina posprandial; la intensidad de este efecto es función de la concentración de glucosa existente en cada momento. Las personas con DM2 muestran una disminución de la secreción de GLP-1 y de su efecto incretina (16).

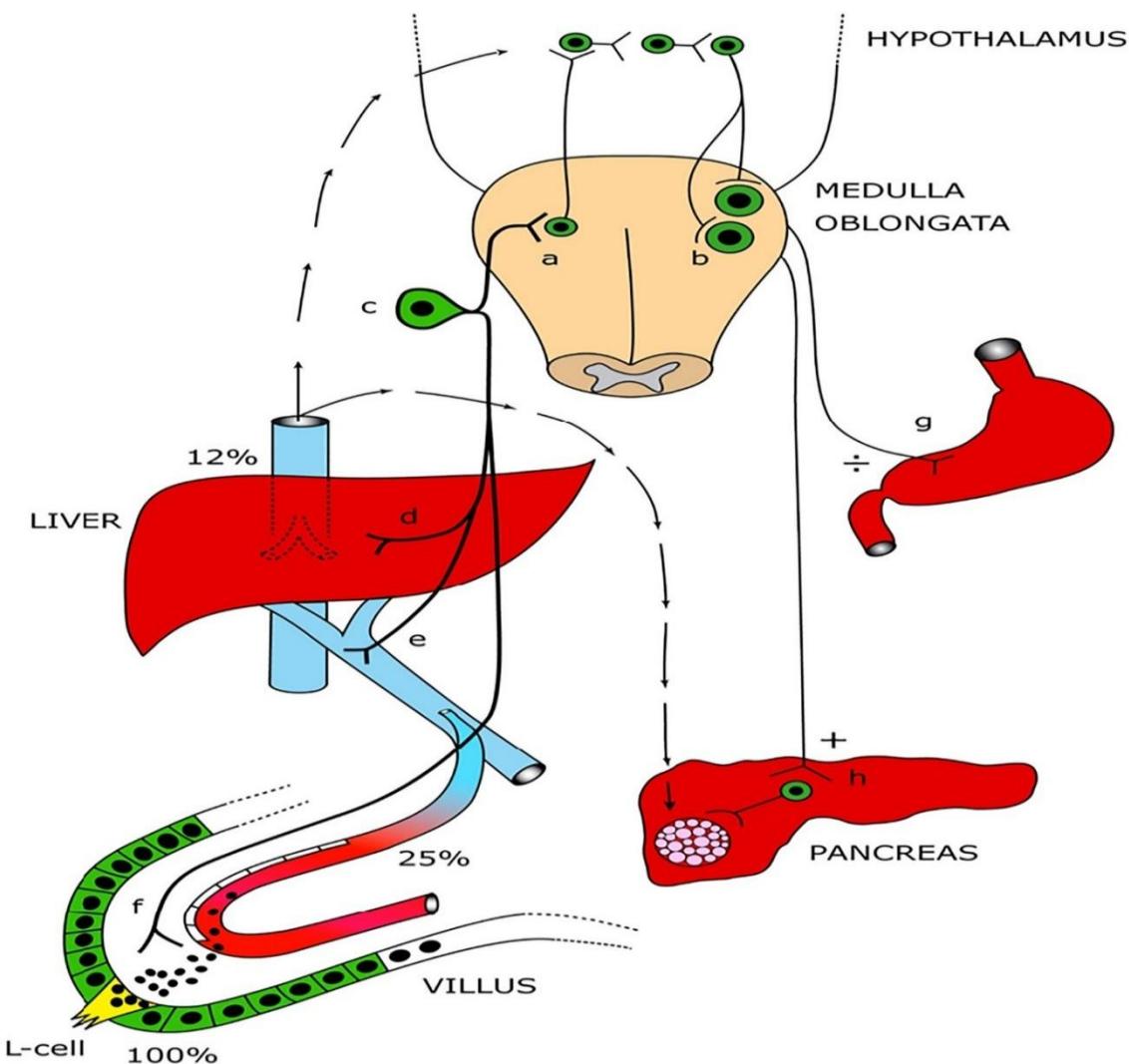


Figura 1: Diagrama esquemático de la vía neuronal para las acciones de GLP-1. La secreción de GLP-1 es estimulada por nutrientes en el lumen intestinal (se muestra una vellosidad intestinal ampliada con una célula L en la esquina inferior izquierda), y el GLP-1 recién liberado difunde a través de la lámina basal hacia la lámina propia. En su camino hacia el capilar activa neuronas aferentes sensoriales (f) que se originan en el ganglio nodoso (c), que pueden, a su vez, activar neuronas del núcleo del tracto solitario (a). La misma vía neuronal puede ser activada por neuronas sensoriales en la región hepatoportal (e) o en el tejido hepático (d). Las fibras ascendentes de las neuronas del tracto solitario pueden generar reflejos en el hipotálamo, y los impulsos descendentes (quizás de las neuronas del núcleo paraventricular) pueden activar las neuronas motoras vagales (b) que envían impulsos estimuladores (h) o inhibidores (g) al páncreas y al tracto gastrointestinal. Obtenido de (17).

2.2. Incretinas en la obesidad

El papel fisiopatológico de las incretinas en la obesidad es un tema central en endocrinología y medicina metabólica. En la obesidad, el sistema incretínico sufre alteraciones que afectan tanto la secreción como la acción de las incretinas GLP-1 y GIP que contribuyen a la disfunción metabólica (16). Las principales

alteraciones del sistema incretínico en la obesidad son: (i) Disminución de la secreción postprandial de GLP-1 que limita su capacidad para estimular la secreción de insulina y suprimir el glucagón; (ii) Resistencia a GIP: aunque los niveles de GIP pueden ser normales o incluso elevados, su efecto insulinotrópico está disminuido en personas con obesidad y DM2.; (iii) Alteración en la sensibilidad a GLP-1: La sensibilidad de los receptores de GLP-1 así como su eficacia para controlar el apetito y mejorar la sensibilidad a la insulina están reducidas. (iv) Cambios en la expresión de receptores de incretinas en el páncreas, SNC y tracto gastrointestinal, afectando su acción global; (v) La inflamación crónica de bajo grado asociada a la obesidad puede interferir con la señalización de las incretinas, especialmente en el tejido adiposo y el hígado; (vi) Impacto en el apetito: las incretinas, especialmente GLP-1, actúan sobre el SNC para reducir el apetito y aumentar la saciedad. En la obesidad, esta vía puede estar alterada, favoreciendo la hiperfagia y el aumento de peso. (vii) Cambios en la composición de la microbiota que pueden afectar la secreción de incretinas desde las células L del intestino (18).

3. TERAPIAS BASADAS EN GLP-1

3.1. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-IV (DPP-4)

La enzima DPP-4 es una peptidasa localizada en el lado luminal de las células endoteliales de los capilares, que metaboliza rápidamente las incretinas. Como consecuencia, los niveles circulantes de incretinas disminuyen en pocos minutos tras su liberación. Los inhibidores de la DPP-4 (Sitagliptina, Vildagliptina) permiten mantener niveles estables de GIP y GLP-1 intactas en plasma durante más tiempo, y alargar la duración de sus efectos (19).

3.2. Análogos/agonistas GLP-1

Una ruta paralela para inducir el efecto incretina ha sido a través del desarrollo fármacos agonistas que mimetizan el efecto de la molécula endógena: (i) análogos, con estructura molecular similar a GLP-1; y (ii) fármacos sin relación molecular que activan el receptor GLP-1. En los últimos años, se han desarrollado numerosos análogos GLP-1 que presentan grandes diferencias entre ellos (farmacocinética, eficacia, intervalo de dosificación, efectos adversos, etc). Una forma habitual de clasificarlos es siguiendo como criterio la duración de su acción:

3.2.1. Agonistas GLP-1 de acción corta

Son ejemplos representativos Exenatida y Lixisenatida. Su vida media es 2-4 h por lo que requieren administración diaria o dos veces al día. Han sido en parte reemplazados por los de acción prolongada. Por su inicio de acción rápido, siguen teniendo aplicaciones para controlar picos postprandiales de glucosa y como alternativa para pacientes que no toleran bien los de acción prolongada. Aunque menos eficaces que los de acción prolongada, también ayudan a reducir el apetito (20).

3.2.2. Agonistas GLP-1 de acción prolongada

Los protagonistas de la gran revolución que han supuesto los anti-diabetógenos en la época actual. Se caracterizan por poseer niveles plasmáticos de su forma activa estables en el tiempo, que permiten incrementar el intervalo de administración (generalmente una vez por semana o incluso una vez al mes), lo que mejora la adherencia al tratamiento. Su principal efecto es la disminuir de los valores de la glucemia en ayunas y reducción de la hemoglobina glicosilada. Además, es destacable su menor asociación con molestias gastrointestinales en comparación con los análogos de acción corta, ya que su efecto en el vaciado postprandial es menos notable (20).

Los principales fármacos de este grupo (21) son:

- **Liraglutida** (Victoza): Es un análogo del GLP-1 que se une a la albúmina mediante una cadena de ácido graso, aumentando así tanto la Tmax como la semivida de eliminación. Se administra diariamente por vía subcutánea, y su dosificación varía según si se usa para diabetes o para obesidad. Se metaboliza sin un órgano principal y no requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal o hepática leve o moderada.
- **Exenatida** de liberación retardada (Bydureon): Contiene exenatida encapsulada en microesferas para una liberación lenta y se administra una vez por semana por vía subcutánea.
- **Dulaglutida** (Trulicity): Es un análogo del GLP-1 con una gran proteína añadida, lo que resulta en una Tmax de 48 horas y una semivida de 4,7-5,5 días. Se administra una vez por semana por vía subcutánea, no requiere escalada de dosis. Se degrada en aminoácidos y no necesita ajuste de dosis en insuficiencia renal.
- **Albiglutida** (Eperzan): Contiene una molécula de albúmina añadida, con una Tmax de 96 horas y una semivida de 5,7-6,8 días. Se administra semanalmente por vía subcutánea y no requiere ajuste de dosis.
- **Semaglutida** (Ozempic): Análogo del GLP-1 con una cadena de ácido graso que le confiere una semivida de unos 6 días, y se administra semanalmente por vía subcutánea. Su absorción es relativamente rápida, con una Tmax inferior a 24 horas y requiere una escalada progresiva de la dosis. Se metaboliza a través de proteólisis y β-oxidación, con eliminación predominantemente renal.
- **Semaglutida oral** (Rybelsus): La misma molécula de semaglutida, coformulada con salcaprozato sódico (SNAC) para facilitar su absorción en el estómago. Tiene una biodisponibilidad baja. Se administra diariamente y requiere escalada progresiva de la dosis. Su semivida de eliminación es la misma que la de la formulación inyectable.
- **Tirzepatida**: tiene doble acción sobre los receptores GIP y del GLP-1. El reciente ensayo clínico SURMOUNT, que evaluó durante 72 semanas ambos tratamientos en adultos con obesidad sin DM2, indican que produce mayor pérdida de peso y reducción de la circunferencia de la cintura que la semaglutida, que solo actúa como agonista del segundo de los receptores (22).

	Agonistas GLP-1	Nombre comercial	Intervalo de administración	Tmax	Semivida de eliminación
Acción prolongada	Liraglutida	Victoza	Diaria	11 horas	12-14 horas
	Exenatida	Bydureon	Semanal	-	3-4 horas
	Dulaglutida	Trulicity	Semanal	48 horas	4,7-5,5 días
	Albiglutida	Eperzan	Semanal	96 horas	5,7-6,8 días
	Semaglutida	Ozempic	Semanal	24 horas	6 días
	Semaglutida oral	Rybelsus	Diaria	1-3 horas	6 días
	Tirzepatida	Mounjaro	Semanal	-	5 días

Tabla 1: Se exponen los distintos fármacos agonistas GLP-1 de acción larga, así como algunas de sus principales características. Datos obtenidos de (20).

4. EFECTOS TERAPEUTICOS DE LAS TERAPIAS BASADAS EN GLP-1

4.1. Sensibilidad a la insulina y efectos metabólicos

La familia de los agonistas GLP-1 (análogos y agonistas de receptores de GLP-1) constituyen uno de los grupos de fármacos antihiperglucemiantes de mayor potencia sin riesgo de hipoglucemias. En los pacientes con DM2, su infusión endovenosa disminuye la hiperglucemia mediante el incremento de la secreción de insulina y la inhibición de la liberación del glucagón. Reducen significativamente la hemoglobina glicosilada (HbA1c). El efecto se atenúa progresivamente conforme bajan los niveles de glucosa circulante, lo que disminuye el riesgo de hipoglucemia (23,24). Además, mejoran la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos como el músculo y el tejido adiposo, produciendo así una mayor captación de glucosa y ácidos grasos. En cuanto al metabolismo lipídico, se observa menor lipogénesis y una promoción de la lipólisis. Las acciones extrapancreáticas de los agonistas GLP-1 aportan un gran valor añadido, en especial por su disminución significativa del peso, el descenso de las cifras de presión arterial y reducción del riesgo cardiovascular global (25).

4.2. Obesidad

Los agonistas GLP-1 han adquirido un papel fundamental en el tratamiento de la obesidad debido a su capacidad para reproducir el efecto incretínico de GLP-1 sobre la motilidad gastrointestinal y en el sistema nervioso central, provocando disminución del apetito y subsiguiente ingesta calórica (18). Algunos de ellos (semaglutida, tircepatida, liraglutida) han demostrado ser eficaces en la reducción del IMC, especialmente en pacientes con DM2 y obesidad. Producen pérdidas de peso que pueden oscilar entre 15 y 22 kg, dependiendo del fármaco.

y la duración del tratamiento (26). Las guías actuales recomiendan que los medicamentos hipoglucemiantes con efectos sobre la pérdida de peso (p. ej., agonistas GLP-1) deben considerarse en pacientes con sobrepeso u obesidad con DM2 (27).

Los mecanismos implicados son:

(i) Regulación del apetito: Actúan sobre sus receptores localizados en el hipotálamo (núcleos arcuato, paraventricular y ventromedial) implicadas en la regulación del apetito, balance energético, y componente motivacional. Los agonistas GLP-1 estimulan neuronas anorexígenas, inhiben neuronas orexígenas, y reducen la pulsión por la comida. En este proceso participan la vía de POMC (propiomelanocortina) y la vía AgRP (Agouti-related peptide) (20).

(ii) Retraso del vaciamiento gástrico: La activación GLP-1 disminuye la velocidad con la que el estómago vacía su contenido. Este efecto contribuye a la sensación de saciedad y a la absorción más lenta de la glucosa, lo que ayuda a controlar los picos posprandiales de glucemia. GLP-1 también disminuye la motilidad del intestino delgado, que contribuye a una digestión prolongada, favoreciendo la homeostasis energética y glucémica. En algunos pacientes provocan náuseas, vómitos o sensación de plenitud precoz, especialmente al inicio del tratamiento, que suelen disminuir con el tiempo o con ajustes en la dosis (28).

4.3. Efectos cardiovasculares

Los efectos protectores cardiovasculares pueden ser categorizados según su mecanismo. Los derivados de su efecto antidiabético previenen las consecuencias de la hiperglucemia crónica. La pérdida de peso es uno de los factores que más se relaciona con la reducción del riesgo cardiovascular, que contribuye a mejorar hipertensión, dislipemia, etc (29).

En cuanto a los efectos cardiovasculares indirectos, los agonistas GLP-1 aumentan la producción de óxido nítrico (NO) que provoca vasodilatación, disminución de la rigidez arterial, mejoría de la perfusión tisular, etc. Además, reduce el estrés oxidativo y disminuye la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que previene la disfunción endotelial. También disminuye la producción de citoquinas proinflamatorias, que contribuye a frenar el proceso de ateroesclerosis y el daño endotelial. En modelos animales se observa menor remodelado vascular y miocárdico (30).

En cuanto a la insuficiencia cardiaca (IC), la obesidad es un factor de riesgo bien conocido, incluida la IC con fracción de eyección preservada. Los agonistas GLP-1 ejercen acción protectora en esta enfermedad (31).

Sus efectos CV añaden beneficios tanto al manejo de la DM2 como de la obesidad, y los agonistas GLP-1 con beneficio CV comprobado (liraglutida, semaglutida, dulaglutida) son una excelente opción para el tratamiento de diabéticos con comorbilidades cardiovasculares para reducir la mortalidad CV (32).

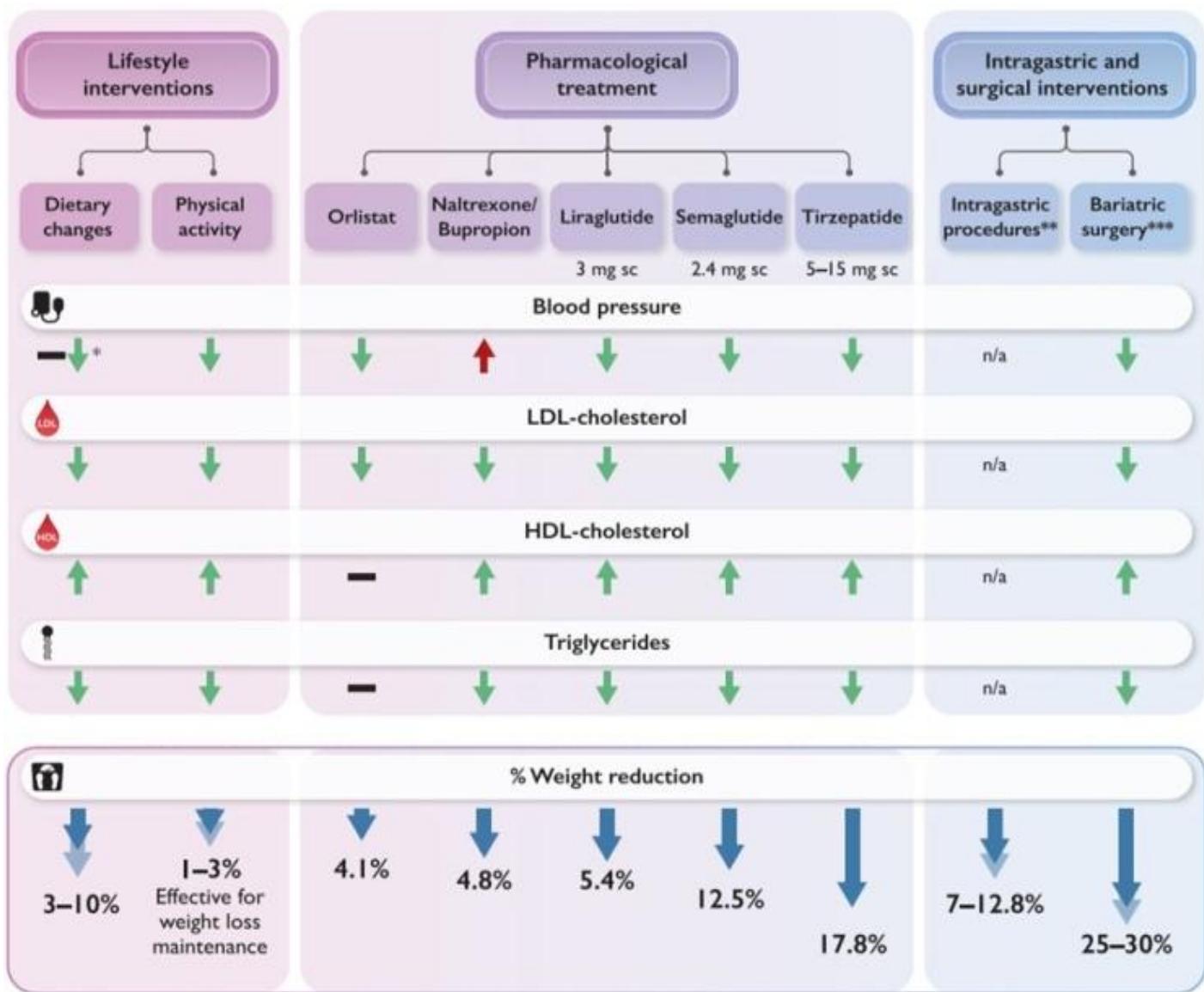


Figura 2: Efectos esperados de las intervenciones para la pérdida de peso sobre los factores de riesgo cardiovascular y el peso corporal. HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad; n/d, no disponible. Obtenido de (32).

4.4. Efectos renales

La enfermedad renal crónica (ERC) es una de las principales complicaciones microvasculares de los pacientes diabéticos, especialmente a largo plazo. En la actualidad, se recomienda el tratamiento con antihipertensores inhibidores del eje renina-angiotensina-aldosterona o con un ISGLT2 (33).

El efecto antihiperglucemiante y la pérdida de peso de los agonistas GLP-1 son factores que influyen muy positivamente sobre la función renal. A ello hay que sumarle sus efectos propios sobre el riñón: antiinflamatorio derivado de la disminución de las citoquinas y del estrés oxidativo (34).

Los efectos beneficiosos sobre la función renal de los agonistas GLP-1 los convierte en una opción terapéutica valiosa para pacientes con riesgo de progresión de enfermedad renal, especialmente en el contexto de DM2 y obesidad (35).

4.5. Efectos óseos

Los agonistas GLP-1 contribuyen al aumento de densidad ósea y a la prevención de su pérdida, lo cual supone un importante beneficio añadido dada elevada prevalencia de osteoporosis entre la población diabética (36).

Entre los mecanismos propuestos para la formación ósea se encuentra la estimulación de la actividad osteoblástica, incidiendo tanto en la proliferación de estas células como en la diferenciación a partir de células madre parenquimatosas. Además, favorecen la mineralización y el aumento de la síntesis de colágeno, lo que aporta consistencia y resistencia al hueso recién formado. Por otro lado, inhiben la formación de osteoclastos y reducen su actividad. Se ha implicado en estos efectos bacterias intestinales productoras de metabolitos, como el butirato, que estimulan la secreción de GLP-1 (37).

4.6. Efectos neuroprotectores

Uno de los últimos hallazgos en el campo de la neurociencia es el efecto neuroprotector de los agonistas GLP-1 y su potencial utilidad terapéutica en la prevención/progresión de enfermedades neurodegenerativas, especialmente en el Alzheimer. Existe una teoría asociativa entre el daño microvascular en DM2 y este tipo de enfermedades, por lo que estos fármacos además de mejorar el control diabético serían capaces de modular numerosas vías implicadas en la neuroprotección (20).

Los análogos de GLP-1 disminuyen la inflamación neuronal, actuando como un potente antiinflamatorio a nivel central, reduciendo el número y la actividad de la microglía y de los astrocitos reactivos.

Otro factor que ayuda a moderar las posibilidades de desarrollar estas enfermedades es la estimulación de la autofagia, lo cual consigue eliminar proteínas incorrectamente plegadas, como el β -amiloide o la alfa-sinucleína en el Parkinson. Al evitar el acúmulo de estos agregados, independientemente del origen, se previene la toxicidad y muerte celular, implicadas en el desarrollo de este tipo de enfermedades.

Finalmente, la apoptosis activada de forma excesiva en enfermedades neurodegenerativas es menor mediante la acción de los análogos de GLP-1, consiguiendo así aumentar la vida media de las células neuronales. Esto se consigue mediante la activación de vías de supervivencia celular (Bcl-2) y la inhibición de rutas proapoptóticas (caspasas), además de mejorar la función mitocondrial y reducir el estrés oxidativo. Además, mediante la neurogénesis inducida por estos fármacos en regiones como el hipocampo, se consigue reparar conexiones típicamente dañadas por enfermedades como el Alzheimer (38).

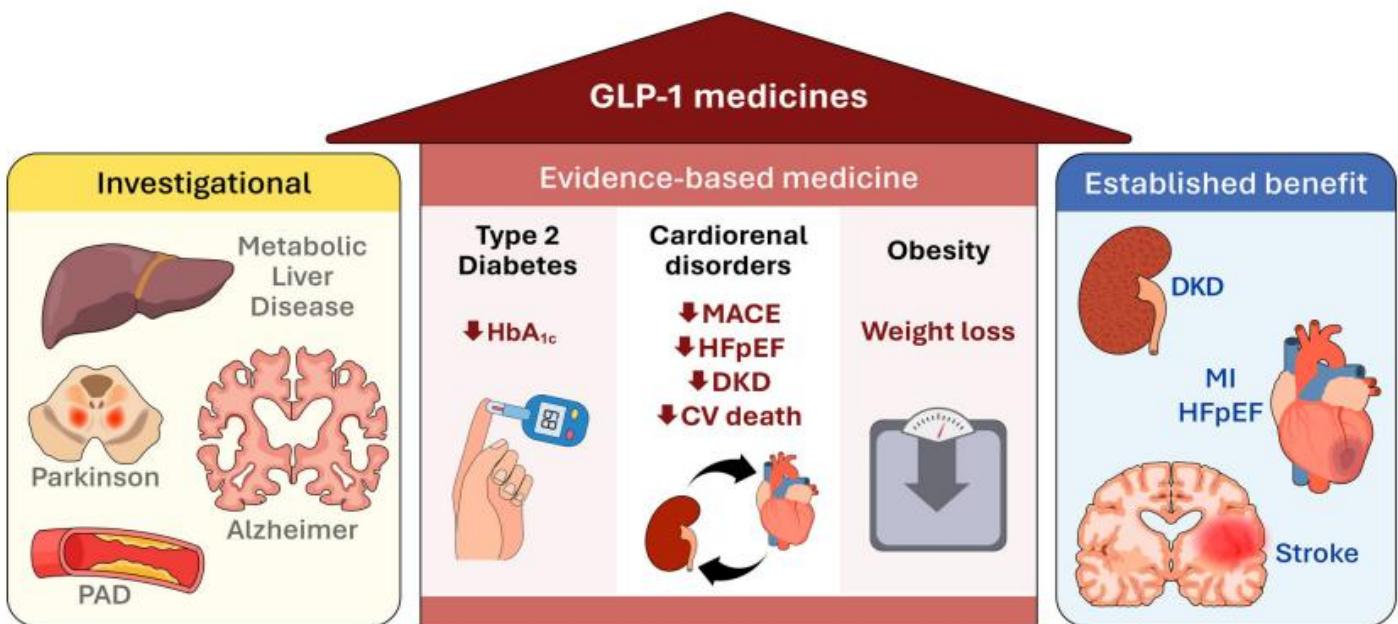


Figura 3. Evidencia consolidada y emergente que respalda el uso de medicamentos GLP-1. Panel derecho: Indicaciones clínicas donde el uso de medicamentos GLP-1 está respaldado por amplios datos de ensayos clínicos. Panel izquierdo: Indicaciones potenciales aún en estudio con ensayos de fase 3 en curso. Panel central: Indicaciones clásicas que abarcan diabetes tipo 2 y obesidad, así como indicaciones cardiorrenales, donde los beneficios de los medicamentos GLP-1 están respaldados por múltiples ensayos clínicos. CV: cardiovascular; DKD: enfermedad renal diabética; EAP: enfermedad arterial periférica. Obtenido de (39).

5. AGONISTAS GLP-1 Y RIESGO DE COMPORTAMIENTOS SUICIDAS

Los agonistas GLP-1 han supuesto una de las grandes revoluciones científicas en el campo de la medicina del siglo XXI. El reciente reconocimiento contrastado de sus beneficios terapéuticos en patologías muy prevalentes (40) dio lugar al incremento de su prescripción clínica. Entre 2020 y 2023, el uso de agonistas GLP-1 en EEUU aumentó un 594 % en jóvenes, especialmente en mujeres (41). Numerosos “influencers” y blogueros utilizaron las redes sociales para respaldar la eficacia de estos fármacos, siendo en parte responsables de su éxito o, al menos, presionaron socialmente para que los médicos los recetaran para la pérdida de peso en adultos jóvenes y adolescentes. Por otro lado, el creciente abuso farmacológico de agonistas GLP-1 para la pérdida de peso sin supervisión médica se convirtió en un problema de magnitud creciente (42).

En este contexto, el desarrollo y expansión terapéutica de los agonistas GLP-1 se vieron ensombrecidos en 2023 cuando se activaron protocolos de alarma temprana por los sistemas de farmacovigilancia de la EMA (Agencia Europea del Medicamento) y de la FDA (Food and Drug Administration de Estados Unidos) tras varios cientos de notificaciones de efectos secundarios psiquiátricos (depresión, ideación o comportamientos suicidas) en personas en tratamiento con agonistas GLP-1 (semaglutida y liraglutida) (43,44). Estos protocolos buscan señales (Signal Detection) para identificar nuevas asociaciones entre un medicamento y un evento adverso, que justificaría una evaluación más profunda

de su relevancia clínica y causalidad. El mecanismo de alarma es especialmente útil para detectar precozmente efectos nocivos y analizar la situación antes de que involucren a un número elevado de pacientes. Si se confirma un riesgo, se pueden tomar medidas como: cambios en el prospecto del medicamento; restricciones de uso; y retirada del mercado, si es necesario.

La gran limitación de este sistema es su vulnerabilidad al fenómeno conocido como "notificación diferencial" que hace referencia a la notificación más frecuente de los efectos de fármacos que están en ese momento bajo escrutinio público, ya sea por su popularidad, mala prensa, etc. Con los agonistas GLP-1 se hizo especialmente notoria su posible asociación con experiencias adversas graves, incluyendo ideación suicida, en base a testimonios virales en redes sociales de ciudadanos, pacientes y diversos "influencers". De inmediato, los medios de comunicación tradicionales sirvieron como altavoz del alarmismo creciente (45).

Desde una perspectiva general, evaluar el papel de los supresores del apetito en el riesgo de depresión y suicidio es particularmente difícil debido a la asociación bidireccional entre obesidad y depresión: los pacientes con obesidad tienen un mayor riesgo de trastornos depresivos, y la depresión aumenta la probabilidad de obesidad. En 2023, en base a los datos disponibles, no era posible descartar un vínculo causal entre el uso de agonistas GLP-1 y la aparición de depresión, pensamientos y/o conductas suicidas. Por ello, las autoridades sanitarias, como EMA y FDA, incluyeron estos efectos adversos en el prospecto de los medicamentos y pusieron en marcha investigaciones formales sobre las notificaciones de ideación suicida y autolesiones en pacientes tratados con agonistas.

En este clima de incertidumbre, en enero de 2024 se publicaron los resultados de un estudio del Instituto Karolinska de Suecia (46) que investigó si el uso de agonistas GLP-1 se asocia con un mayor riesgo de muerte por suicidio.

A diferencia de los casos reportados inicialmente, basados en notificaciones pasivas de farmacovigilancia, desarrollaron un estudio de cohortes utilizando datos de los registros nacionales de Suecia y Dinamarca entre 2013 y 2021, con ajuste por variables de confusión, incluida la patología psiquiátrica previa. Se incluyeron 298.553 adultos de 18 a 84 años, la mayoría con DM2, que iniciaban el tratamiento con agonistas GLP-1, o con inhibidores SGLT2 que son fármacos no asociados con los trastornos bajo análisis. Se comparó el riesgo entre los usuarios de agonistas GLP-1 ($n=124.517$) frente a quienes recibían ISGLT2 ($n=174.036$) durante un seguimiento promedio de 2,5 años. Se calcularon los índices de riesgo ("hazard ratio") de muerte por suicidio, autolesiones, y episodios de ansiedad-depresión. Se registraron 77 muertes por suicidio entre los usuarios de agonistas GLP-1 y 71 entre los usuarios de ISGLT2. La tasa linearizada fue de 0,23 frente a 0,18 muertes por 1000 paciente-años, y el índice de riesgo (HR) de 1,25 (IC 95%, 0,83–1,88), lo que indica que riesgo de suicidio (incluyendo autolesiones y trastornos por ansiedad-depresión) no es superior entre los usuarios de GLP-1 en comparación con los ISGLT2. No obstante, el estudio no pudo descartar si el riesgo es mayor en otro tipo de subgrupos como pacientes obesos no diabéticos o pacientes con patología mental previa, etc.

A Sweden and Denmark combined

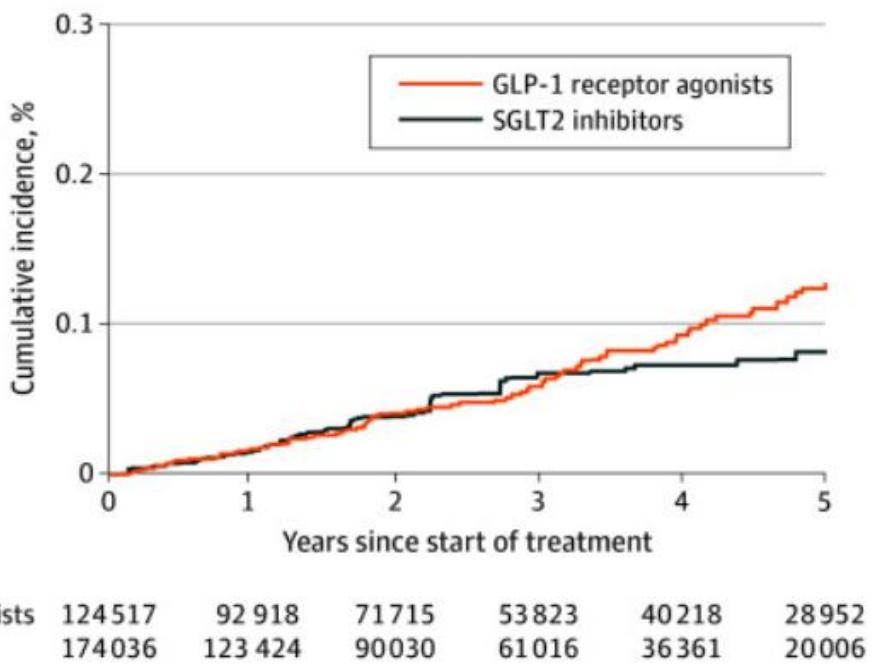


Figura 4. Incidencia acumulada ponderada de muerte por suicidio entre usuarios de agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) e inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2) en Suecia y Dinamarca. Obtenido de (46).

Desde la publicación de ese estudio, han aparecido otras investigaciones dirigidas a determinar el riesgo de ideación suicida asociado a estos fármacos. Entre ellos, destacamos, por la población a la que dirige su atención, un estudio prospectivo que analizó la relación en adolescentes con obesidad, comparándose $n = 4.052$ adolescentes en tratamiento con agonistas GLP-1 con un grupo control tratado con intervenciones sobre el estilo de vida ($n = 50.112$) (47). Tras un emparejamiento asegurando la comparabilidad de los grupos, se obtuvieron dos cohortes de 3.456 individuos cada una. Tras un seguimiento de 12 meses, los resultados mostraron un menor riesgo de ideación o intentos de suicidio (33% menor) en el grupo bajo tratamiento con agonistas GLP-1. Su riesgo de suicidio o eventos autolíticos fue de 1,45%, frente a un riesgo de 2,26% en el brazo control, con un $HR=0,67$ y $p=0,02$). Sin embargo, como aspecto negativo, el grupo tratado con fármacos experimentó mayor incidencia de síntomas gastrointestinales (6,9% frente a 5,4%; $HR\ 1,41$; $P=0,003$).

En los últimos meses, siguen publicándose estudios que no sólo confirman la ausencia de asociación causal entre agonistas GLP-1 y aumento de riesgo de suicidio e ideas autolíticas, sino que incluso refuerzan el papel protector de estos fármacos frente a la aparición de estos graves síntomas psiquiátricos. Así, en una reciente revisión sistemática y metaanálisis (48) se analizaron 80 ensayos clínicos aleatorizados, con 107.860 pacientes adultos (edad media 60 años) con sobrepeso/obesidad y/o diabetes. Los resultados muestran que el tratamiento con agonistas GLP-1, en comparación con placebo, no se asocia con diferencias significativas en el riesgo de eventos adversos psiquiátricos graves o no graves,

ni con un empeoramiento de los síntomas depresivos. Por el contrario, el tratamiento con agonistas GLP-1 se asocia con mejoras en la restricción alimentaria y su respuesta emocional, así como en la calidad de vida relacionada con la salud mental y física. Estos hallazgos confirman el perfil de seguridad psiquiátrica de los agonistas GLP-1 y sugieren que el tratamiento con dichos fármacos contribuye al bienestar físico y emocional.

Un aspecto relevante que nos debemos plantear a la luz de este trabajo es ¿cuál es la causa de esta llamativa diferencia entre riesgo real y riesgo percibido por la sociedad? A pesar del posible efecto protector demostrado por estudios científicos publicados en prestigiosas revistas, la narrativa se centró inicialmente en el peligro que suponía el uso de los agonistas de GLP-1, en un momento en el que todavía no existían datos suficientes que respaldasen la alarma (49). La desinformación en el ámbito médico y sobre tratamientos farmacológicos frecuentemente se debe a la difusión de contenidos inexactos, engañosos o no verificados, a través de redes sociales, medios digitales y otras plataformas, que pueden inducir a errores en la comprensión, uso o rechazo de intervenciones sanitarias, medicamentos o recomendaciones clínicas. Esta información, que a menudo carece de respaldo científico o proviene de fuentes no acreditadas, genera confusión en la población, fomenta prácticas de automedicación inseguras, disminuye la adherencia a tratamientos eficaces y socava la confianza en los profesionales de la salud y en las autoridades sanitarias. Ejemplos comunes de desinformación incluyen: afirmaciones infundadas sobre efectos adversos graves de medicamentos aprobados; promoción de tratamientos “naturales” o alternativos sin evidencia clínica; testimonios virales que asocian fármacos con consecuencias extremas, sin base científica; manipulación de datos de estudios clínicos fuera de contexto.

En nuestra era actual de la sobreinformación, la ciencia tiene que actuar como salvaguarda frente al incremento de noticias alarmistas y bulos, erigiéndose como fuente real y verídica de información para la población. Los gobiernos de los países y la industria farmacéutica tienen la responsabilidad de invertir, no sólo en investigación y desarrollo de medicamentos, sino también en campañas de seguridad farmacológica y educación sanitaria.

6. CONCLUSIONES

Los nuevos tratamientos basados en el GLP-1 están suponiendo una revolución a nivel mundial no sólo por sus aplicaciones en el campo de la diabetes y la obesidad, si no que en este momento se están comenzando a observar sus numerosos efectos positivos en trastornos cardiovasculares, metabólicos, renales, osteoarticulares y neurodegenerativos. Al tratarse de fármacos tan novedosos y versátiles, es normal que surja controversia en torno a su utilización, como su relación con el suicidio, pero gracias a las investigaciones de los organismos correspondientes, en el momento actual existe seguridad en su administración.

En los años venideros estos fármacos terminarán por afianzarse como primera línea farmacológica en muchas patologías, aunque existen todavía barreras por superar, como su elevado precio y la falta de producción para satisfacer las necesidades cada vez más exigentes.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Michaelidou M, Pappachan JM, Jeeyavudeen MS. Management of diabetes: Current concepts. *World J Diabetes* [Internet]. 2023 Apr 15 [cited 2025 May 26];14(4):396–411. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37122433/>
2. Obesidad y sobrepeso [Internet]. [cited 2025 May 26]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. Gutiérrez-González E, García-Solano M, Pastor-Barriuso R, Fernández de Larrea-Baz N, Rollán-Gordo A, Peñalver-Argüeso B, et al. Socio-geographical disparities of obesity and excess weight in adults in Spain: insights from the ENE-COVID study. *Front Public Health* [Internet]. 2023 [cited 2025 May 26];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37529423/>
4. Gutiérrez-González E, García-Solano M, Pastor-Barriuso R, Fernández de Larrea-Baz N, Rollán-Gordo A, Peñalver-Argüeso B, et al. A nation-wide analysis of socioeconomic and geographical disparities in the prevalence of obesity and excess weight in children and adolescents in Spain: Results from the ENE-COVID study. *Pediatr Obes* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2025 May 26];19(1):e13085. Available from: [/doi/pdf/10.1111/ijpo.13085](https://doi/pdf/10.1111/ijpo.13085)
5. Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nature Reviews Genetics* 2021 23:2 [Internet]. 2021 Sep 23 [cited 2025 May 26];23(2):120–33. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41576-021-00414-z>
6. Cui H, López M, Rahmouni K. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2025 May 26];13(6):338–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28232667/>
7. Engin AB. Mechanism of Obesity-Related Lipotoxicity and Clinical Perspective. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2024 [cited 2025 May 26];1460:131–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39287851/>
8. Guía Española GIRO. [cited 2025 May 26]; Available from: <https://www.seedo.es/index.php/guia-giro>.
9. Ángel Rubio Herrera M. Nuevas aproximaciones farmacológicas al tratamiento de la obesidad Palabras clave. *Nutr Clin Med* [Internet]. 2022 [cited 2025 May 26];XVI(3):179–94. Available from: www.nutricionclinicaenmedicina.com
10. Bonnefond A, Florez JC, Loos RJF, Froguel P. Dissection of type 2 diabetes: a genetic perspective. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet].

- 2025 Feb 1 [cited 2025 May 26];13(2):149–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39818223/>
11. FID Atlas de la Diabetes 2025 | Global Diabetes Data & Insights [Internet]. [cited 2025 May 26]. Available from: <https://diabetesatlas.org/es/resources/idf-diabetes-atlas-2025/>
 12. Saltiel AR. Insulin signaling in health and disease. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 2021 Jan 4 [cited 2025 May 26];131(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33393497/>
 13. Berger C, Zdzieblo D. Glucose transporters in pancreatic islets. *Pflugers Arch* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2025 May 26];472(9):1249–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32394191/>
 14. TURNER DS, ETHERIDGE L, JONES J, MARKS V, MELDRUM B, BLOOM SR, et al. THE EFFECT OF THE INTESTINAL POLYPEPTIDES, IRP AND GIP, ON INSULIN RELEASE AND GLUCOSE TOLERANCE IN THE BABOON. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 1974 [cited 2025 May 26];3(4):489–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4430150/>
 15. Drucker DJ, Philippe J, Mojsov S, Chick WL, Habener JF. Glucagon-like peptide 1 stimulates insulin gene expression and increases cyclic AMP levels in a rat islet cell line. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1987 [cited 2025 May 26];84(10):3434–8. Available from: <https://www.pnas.org/doi/pdf/10.1073/pnas.84.10.3434>
 16. Holst JJ. GLP-1 physiology in obesity and development of incretin-based drugs for chronic weight management. *Nat Metab* [Internet]. 2024 Oct 1 [cited 2025 May 26];6(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39160334/>
 17. Holst JJ, Deacon CF. Glucagon-like peptide-1 mediates the therapeutic actions of DPP-IV inhibitors. *Diabetologia* [Internet]. 2005 Apr 10 [cited 2025 May 26];48(4):612–5. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-005-1705-7>
 18. Holst JJ, Albrechtsen NJW, Rosenkilde MM, Deacon CF. Physiology of the incretin hormones, GIP and GLP-1—regulation of release and posttranslational modifications. *Compr Physiol* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2025 May 26];9(4):1339–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31688969/>
 19. Gilbert MP, Pratley RE. GLP-1 Analogs and DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapy: Review of Head-to-Head Clinical Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2020 Apr 3 [cited 2025 May 26];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32308645/>

20. 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* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2025 May 26];46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33068776/>
21. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [cited 2025 May 26]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/>
22. Packer M, Zile MR, Kramer CM, Baum SJ, Litwin SE, Menon V, et al. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med* [Internet]. 2024 Nov 16 [cited 2025 May 26];392(5). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39555826>
23. Drucker DJ, Habener JF, Holst JJ. Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2025 May 26];127(12):4217–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29202475/>
24. Drucker DJ. GLP-1-based therapies for diabetes, obesity and beyond. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2025 [cited 2025 May 26]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40281304/>
25. SP M, GH D, K BF, P K, JF M, MA N, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *Drug Ther Bull* [Internet]. 2016 [cited 2025 May 26];54(9):101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27295427/>
26. Squire P, Naude J, Zentner A, Bittman J, Khan N. Factors associated with weight loss response to GLP-1 analogues for obesity treatment: a retrospective cohort analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2025 Jan 15 [cited 2025 May 26];15(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39819958/>
27. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2025 May 26];45(11):2753. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10008140/>
28. Holst JJ, Knop FK, Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S. Loss of Incretin Effect Is a Specific, Important, and Early Characteristic of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2011 May 1 [cited 2025 May 26];34(Supplement_2):S251–7. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/dc11-s227>
29. Ferhatbegović L, Mršić D, Macić-Džanković A. The benefits of GLP1 receptors in cardiovascular diseases. *Frontiers in Clinical Diabetes and*

- Healthcare [Internet]. 2023 [cited 2025 May 26];4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38143794/>
30. Helmstädtter J, Frenis K, Filippou K, Grill A, Dib M, Kalinovic S, et al. Endothelial GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) Receptor Mediates Cardiovascular Protection by Liraglutide in Mice with Experimental Arterial Hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 May 26];40(1):145–58. Available from: [/doi/pdf/10.1161/atv.0000615456.97862.30?download=true](https://doi/pdf/10.1161/atv.0000615456.97862.30?download=true)
 31. Zile MR, Borlaug BA, Kramer CM, Baum SJ, Litwin SE, Menon V, et al. Effects of Tirzepatide on the Clinical Trajectory of Patients with Heart Failure, a Preserved Ejection Fraction, and Obesity. *Circulation* [Internet]. 2024 Nov 18 [cited 2025 May 26];151(10):656–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39556714>
 32. Koskinas KC, Van Craenenbroeck EM, Antoniades C, Blüher M, Gorter TM, Hanssen H, et al. Obesity and cardiovascular disease: an ESC clinical consensus statement. *Eur Heart J* [Internet]. 2024 Oct 7 [cited 2025 May 26];45(38). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39210706/>
 33. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2025 May 26];102(5):974–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36202661>
 34. Simms-Williams N, Treves N, Yin H, Lu S, Yu O, Pradhan R, et al. Effect of combination treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on incidence of cardiovascular and serious renal events: Population based cohort study. *BMJ* [Internet]. 2024 [cited 2025 May 26];385. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38663919/>
 35. Shaman AM, Bain SC, Bakris GL, Buse JB, Idorn T, Mahaffey KW, et al. Effect of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Semaglutide and Liraglutide on Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of SUSTAIN 6 and LEADER. *Circulation* [Internet]. 2022 Feb 22 [cited 2025 May 26];145(8):575–85. Available from: [/doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055459?download=true](https://doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055459?download=true)
 36. Driessen JHM, van Onzenoort HAW, Starup-Linde J, Henry R, Burden AM, Neef C, et al. Use of Glucagon-Like-Peptide 1 Receptor Agonists and Risk of Fracture as Compared to Use of Other Anti-hyperglycemic Drugs. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2025 May 26];97(5):506–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26184119/>

37. Liu H, Xiao H, Lin S, Zhou H, Cheng Y, Xie B, et al. Effect of gut hormones on bone metabolism and their possible mechanisms in the treatment of osteoporosis. *Front Pharmacol* [Internet]. 2024 [cited 2025 May 26];15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38725663/>
38. Kopp KO, Glotfelty EJ, Li Y, Greig NH. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and neuroinflammation: Implications for neurodegenerative disease treatment. *Pharmacol Res* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 May 27];186. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36372278/>
39. Drucker DJ. Efficacy and Safety of GLP-1 Medicines for Type 2 Diabetes and Obesity. *Diabetes Care* [Internet]. 2024 Oct 21 [cited 2025 May 27];47(11):1873–88. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/dc24-0003>
40. Arredouani A. GLP-1 receptor agonists, are we witnessing the emergence of a paradigm shift for neuro-cardio-metabolic disorders? *Pharmacol Ther* [Internet]. 2025 May 1 [cited 2025 May 27];269:108824. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163725825000361?via%3Dihub>
41. Lee JM, Sharifi M, Oshman L, Griauzde DH, Chua KP. Dispensing of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists to Adolescents and Young Adults, 2020-2023. *JAMA* [Internet]. 2024 Jun 18 [cited 2025 May 27];331(23):2041–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38776113/>
42. Ruder K. As Semaglutide's Popularity Soars, Rare but Serious Adverse Effects Are Emerging. *JAMA* [Internet]. 2023 Dec 12 [cited 2025 May 27];330(22):2140–2. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2812192>
43. McIntyre RS, Mansur RB, Rosenblat JD, Kwan ATH. The association between glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) and suicidality: reports to the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2024 Jan 2 [cited 2025 May 27];23(1):47–55. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14740338.2023.2295397>
44. Declaración de la EMA sobre la revisión en curso de los agonistas del receptor GLP-1 | Agencia Europea de Medicamentos (EMA) [Internet]. [cited 2025 May 27]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-statement-ongoing-review-glp-1-receptor-agonists>
45. Wantuch GA, Singleton J. TikTok's Take on Adverse Effects for Glucagon-Like Peptide-1 and Gastric Inhibitory Polypeptide Receptor Agonists.

- Journal of the American Pharmacists Association [Internet]. 2025 Jul 1 [cited 2025 May 27];65(4):102384. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1544319125000639?via%3Dihub>
46. Ueda P, Söderling J, Wintzell V, Svanström H, Pazzagli L, Eliasson B, et al. GLP-1 Receptor Agonist Use and Risk of Suicide Death. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2024 Nov 1 [cited 2025 May 27];184(11):1301–12. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2823083>
 47. Kerem L, Stokar J. Risk of Suicidal Ideation or Attempts in Adolescents With Obesity Treated With GLP1 Receptor Agonists. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 May 27];178(12):1307–15. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2824895>
 48. Aureliane CS, Pierret M, Mizuno Y, Saunders Bsc P, Lim E, De R, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists and mental health: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2025 Feb 25 [cited 2025 May 27]; Available from: <https://kclpure.kcl.ac.uk/portal/en/publications/glucagon-like-peptide-1-receptor-agonists-and-mental-health-a-sys>
 49. Somani S, Jain SS, Saraju A, Sandhu AT, Hernandez-Boussard T, Rodriguez F. Using large language models to assess public perceptions around glucagon-like peptide-1 receptor agonists on social media. *Communications Medicine* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 May 27];4(1):1–5. Available from: <https://www.nature.com/articles/s43856-024-00566-z>

8. AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer a mis tutoras, María Amor Hurlé González y Raquel García López, por su constante apoyo y disponibilidad a lo largo de estos meses de trabajo, orientándome en todo momento para poder llegar a la consecución de este proyecto.

De la misma forma, deseo expresar mi más sincero agradecimiento a mi familia y amigos. Su cariño incondicional ha sido el motor que me ha permitido afrontar estos seis años de esfuerzo y trabajo.