

JOAQUIM MOCHOLÍ LÓPEZ

**INTERVENCIÓN DIETÉTICA EN PERSONAS DEPORTISTAS CON SOBREPESO CONSUMIDORES DE
AGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA GLP-1.**

TRABAJO FINAL DE GRADO

Dirigido por el Dr. Manel Santafé

Grado en Nutrición Humana y Dietética



Reus

2025

RESUMEN

Introducción: En los últimos años, los agonistas del receptor GLP-1 se han consolidado como una herramienta útil para la pérdida de peso en personas con sobrepeso u obesidad. Aunque inicialmente fueron desarrollados para la Diabetes tipo 2, su uso se ha extendido a población no diabética. Sin embargo, existen dudas sobre su impacto en la salud muscular, el rendimiento físico y posibles efectos adversos. Esta revisión analiza estos aspectos desde una perspectiva dietética y funcional.

Objetivo: Evaluar los efectos de los agonistas de los receptores de la GLP-1 sobre la composición corporal, la capacidad física y los posibles efectos adversos en personas con sobrepeso u obesidad físicamente activas. Además, valorar si una intervención dietética puede evitar dichos efectos adversos.

Material y métodos: Se han recabado ensayos clínicos aleatorizados y ensayos clínicos publicados en los últimos 5 años que se encontraban en PubMed y Cochrane. Se incluyeron estudios en adultos con sobrepeso u obesidad tratados con agonistas de la GLP-1, con o sin diabetes tipo 2. Se analizaron efectos adversos, composición corporal, capacidad física e intervenciones nutricionales. Se evaluó el riesgo de sesgo mediante la escala de Cochrane.

Resultados: Se seleccionaron 11 estudios. El uso de agonistas de la GLP-1, especialmente semaglutida y tirzepatida, se asoció con mejoras en la presión arterial (reducción de hasta -9,2 mmHg sistólica y -5,5 mmHg diastólica) y en la función física (medida por los cuestionarios SF-36v2 y IWQOL-Lite). Los efectos adversos más frecuentes fueron gastrointestinales (náuseas, vómitos), mientras que los eventos graves (pancreatitis, colecistitis, hipoglucemias) fueron poco frecuentes y sin diferencia estadísticamente significativa. En 4 estudios se pudo evidenciar una pérdida de masa muscular de hasta el -10,9%. Las intervenciones que combinaron una dieta rica en proteínas y deporte mostraron mayor control de los efectos adversos.

Conclusiones: Los agonistas de la GLP-1 son eficaces en la pérdida de peso y mejoran ciertos parámetros funcionales como la función física, y cardiovasculares. No obstante, su uso prolongado puede derivar en una pérdida de masa muscular excesiva si esta no se acompaña con una intervención dietética y la práctica de ejercicio físico. Por ello, se resalta la importancia de integrar estos tratamientos junto a estrategias nutricionales y entrenamientos individualizados.

Palabras clave: Agonista del receptor GLP-1, composición corporal, dieta, ejercicio físico, obesidad, semaglutida.

ABSTRACT

Introduction: In recent years, GLP-1 receptor agonists have become an effective tool for weight loss in individuals with overweight or obesity. Although originally developed for the treatment of type 2 diabetes, their use has extended to non-diabetic populations.

However, concerns remain regarding their impact on muscle health, physical performance, and potential adverse effects. This review explores these aspects from a dietary and functional perspective.

Objective: To evaluate the effects of GLP-1 receptor agonists on body composition, physical performance and potential adverse effects and physically active individuals with overweight or obesity. Additionally, to assess whether a dietary intervention can prevent such adverse effects.

Material and Methods: Randomized clinical trials and other clinical trials published in the last five years available in PubMed and Cochrane have been collected. Studies included adults with overweight or obesity treated with GLP-1 receptor agonists, with or without type 2 diabetes. Adverse effects, body composition, physical performance, and nutritional interventions were analyzed. Risk of bias was assessed using the Cochrane Risk of Bias tool.

Results: 11 studies were selected. The use of GLP-1 receptor agonist, particularly semaglutide and tirzepatide, was associated with improvements in blood pressure (with reductions of up to -9,2 mmHg systolic and -5,55 mmHg diastolic) and physical function (measured using the SF-36v2 and IWQOL-Lite questionnaires). The most frequently reported adverse effects were gastrointestinal (nausea, vomiting), while serious events (such as pancreatitis, cholecystitis and hypoglycemia) were rare and not statistically significant. Four studies reported a loss of muscle mass of up to -10,9%.

Interventions that combined a high-protein diet with physical activity showed better management of adverse effects.

Conclusions: GLP-1 receptor agonists are effective for weight loss and improve certain functional and cardiovascular parameters, such as physical performance. However, prolonged use may lead to excessive loss of muscle mass if not combined with dietary interventions and regular physical exercise. Therefore, it is important to integrate the treatments with nutritional strategies and individualized training programs.

Keywords: GLP-1 receptor agonists, body composition, diet, exercise, obesity, semaglutide.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
2. OBJETIVOS	7
2.1 Objetivo principal	7
2.2 Objetivos secundarios	7
3. MATERIAL Y MÉTODOS	8
3.1 Protocolo y registro	8
3.2 Criterios de elegibilidad	8
3.3 Fuentes de información	8
3.4 Búsqueda de artículos	8
3.5. Selección de los artículos	10
3.6 Proceso de selección de los estudios	10
3.7 Análisis del riesgo de sesgo	11
3.8. Nivel de evidencia y Grado de recomendación	11
4. RESULTADOS	11
4.1 Selección de los estudios	11
4.2 Característica de los estudios	12
4.3 Características de los estudios	17
4.4 Riesgo de sesgo:	17
4.5 Análisis de los estudios incluidos	19
4.5.1 Efectos adversos del uso de agonistas de la GLP-1.	21
4.5.2 Minimizar los efectos adversos de la administración crónica de agonistas de la GLP-1 en personas con obesidad o sobrepeso con dieta.	22
4.5.3 Atrofia muscular y la sarcopenia generada por la administración crónica de agonistas de la GLP-1.	23
4.5.4 Influencia de la administración crónica de los agonistas de la GLP-1 en la capacidad cardiorrespiratoria durante la práctica de ejercicio físico.	24
5. DISCUSIÓN	24
5.1 Efectos adversos.	25
5.2 Intervención dietética para minimizar los efectos adversos.	25
5.3 Desarrollo de Sarcopenia.	26
5.4 Ejercicio físico y capacidad cardiorrespiratoria.	26
5.5 Recomendaciones	27
5.6 Limitaciones:	28
6. CONCLUSIONES	28
7. BIBLIOGRAFÍA	30

1. INTRODUCCIÓN

El sobrepeso y la obesidad se ha convertido en una epidemia mundial y en uno de los principales retos de salud pública de las últimas décadas. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2022 esta enfermedad afectaba a 2500 millones de personas adultas de las cuales 890 millones padecían obesidad. Desde 1990 estas cifras no han dejado de crecer ya que desde entonces se ha duplicado la cifra de personas que tienen obesidad a nivel global. (1)

La obesidad deriva en un mayor riesgo de desarrollar múltiples comorbilidades como la hipertensión arterial, el aumento de la probabilidad de desarrollar varios tipos de cáncer, enfermedades de la arteria coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad del hígado graso no alcohólico, enfermedad renal crónica, dificultades en la salud ósea o en la reproducción. Destacando la Diabetes Mellitus tipo 2 como una de las más prevalentes de todas las mencionadas anteriormente (1).

La Diabetes Mellitus tipo 2, al igual que el sobrepeso y la obesidad, ha aumentado el número de personas que la padecen de forma exponencial en los últimos años. En el año 1990 la Diabetes Mellitus contaba con aproximadamente 200 millones de casos diagnosticados, mientras que actualmente se estima que estas cifras están rondando los 830 millones de casos. De estos 830 millones, aproximadamente el 90% de las personas padecen Diabetes Mellitus tipo 2 en todo el mundo según la Organización Mundial de la Salud (2).

Tradicionalmente, el abordaje que se ha realizado en casos de personas con obesidad o sobrepeso ha consistido en combinar una intervención dietética, con una dieta hipocalórica, con la práctica de ejercicio físico. Sin embargo, encontramos casos en los que estas intervenciones no son suficientes para cumplir con los objetivos de alcanzar y mantener un peso saludable, especialmente en personas con un grado de obesidad alto, como podría ser la obesidad tipo 2. (3,4)

Ante esta dificultad, han surgido estrategias farmacológicas para facilitar la disminución del peso en personas con obesidad o sobrepeso:

Durante el siglo XX ya se utilizaron varios medicamentos como el dinitrofenol y anfetaminas con el objetivo de perder peso, pero la poca rigurosidad científica del momento provocó que estos fueran retirados del mercado por la aparición de efectos adversos graves.

Posteriormente, aparecieron medicamentos con el mismo objetivo como fueron la sibutramina y el rimonabant los cuales fueron retirados del mercado por ocasionar el aumento del riesgo de complicaciones cardiovasculares y un aumento de trastornos psiquiátricos respectivamente (5).

En los últimos años se ha seguido buscando una solución más eficaz y segura para este problema que afecta a millones de personas en el mundo. Recientemente, los agonistas de los

receptores del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) han surgido como una alternativa eficaz al tratamiento de la obesidad. Estos se caracterizan por simular la acción de la hormona GLP-1, un péptido de 29 aminoácidos secretado por las células L del intestino delgado cuando se ingieren alimentos, principalmente hidratos de carbono y ácidos grasos. Con ello, estimula la liberación de insulina independientemente de la glucosa y reduce la liberación del glucagón. Sin embargo, el principal problema es que la GLP-1 tiene una corta duración en el organismo ya que son degradadas por la enzima DPP-4. (6)

Para contrarrestarlo, se han desarrollado 2 estrategias para evitar que la GLP-1 se degradara tan rápido: inhibir la acción de la enzima DPP-4 (por ejemplo un fármaco que busca este efecto sería la sitagliptina) o prolongar la vida útil de la GLP-1, o utilizar agonistas resistentes a la degradación de las DPP-4 (como son la exenatida y la liraglutida).(7)

Aunque inicialmente estos fármacos fueron desarrollados para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2, su fuerte capacidad para reducir el hambre, aumentar la saciedad y aumentar el control sobre la ingesta lo convirtieron en un fármaco muy útil para bajar de peso. (8)

Entre los agonistas más utilizado y más eficaces para la pérdida de peso encontramos la semaglutida y liraglutida, como agonistas de los receptores de la GLP-1, y la tirzepatida, un agonista dual que actúa en dos receptores a la vez, la GLP-1 y el péptido inhibidor gástrico (GIP) aumentando así el impacto en la bajada del peso. (9)

La evidencia actual respalda el uso de estos fármacos para perder peso, aun en pacientes sin Diabetes Mellitus tipo 2. A pesar de ello, el uso de estos a largo plazo plantean muchas dudas sobre la aparición de efectos adversos graves, la pérdida de masa muscular y la capacidad y función física y cardiorrespiratoria.

Entre los principales efectos adversos que se pueden dar con la administración de los agonistas de los receptores de la GLP-1 son los trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarreas. Provocando como consecuencia de estos síntomas, una mayor dificultad para realizar el tratamiento completo a largo plazo. (10,11)

Además, se ha observado que parte de la pérdida de peso producida por el uso de estos fármacos podría tener una gran repercusión en la masa muscular, lo que podría suponer un gran riesgo en la salud muscular y en la cantidad de músculo, especialmente, en la población más envejecida.

Este efecto puede suponer un gran problema a largo plazo si se considera la posibilidad de desarrollar sarcopenia, una enfermedad que se caracteriza por la pérdida de masa muscular y de fuerza y dada por alteraciones biológicas en la musculatura, desequilibrios hormonales, falta de entrenamientos de fuerza y deficiencias en la ingesta. (12)

Por lo que, con los supuestos efectos adversos que pueden provocar estos fármacos incluyendo los trastornos gastrointestinales, el desarrollo de enfermedades más graves como puede ser la pancreatitis y la pérdida de músculo, una intervención nutricional seguida por profesionales puede ser esencial para reducir al mínimo estos síntomas. Entre las posibles estrategias nutricionales que se podrían plantear actualmente destacaríamos el aumento de la ingesta de proteína, a pesar de que no existe un consenso sobre la cantidad en específico que se ha de consumir de esta, y evitar deficiencias de micronutrientes esenciales, fibra y líquidos. (13)

Por otro lado, esta intervención nutricional debería ir acompañada de la práctica de deporte con ejercicios de entrenamiento aeróbico y anaeróbico. Esta estrategia podría ser clave para la preservación de la masa muscular. (14)

Finalmente, también existe un interés creciente por conocer como la administración de estos fármacos puede afectar en la capacidad y función física y al rendimiento cardiorrespiratorio. A pesar de ello, actualmente aún no hay evidencia concluyente sobre si tiene un efecto positivo o negativo en la práctica de ejercicio físico.(15,16)

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

Analizar los efectos de los agonistas de los receptores de la GLP-1 para bajar de peso en la actividad física, la función y la aptitud física en personas con obesidad o sobrepeso.

2.2 Objetivos secundarios

- 1.- Analizar si la administración crónica de agonistas de la GLP-1 es posible sin efectos adversos.
- 2.- Analizar si la dieta puede minimizar los efectos adversos de la administración crónica de agonistas de la GLP-1 en personas con obesidad o sobrepeso, manteniendo la eficacia en la pérdida de peso.
- 3.- Evaluar si la administración crónica de agonistas de la GLP-1 puede provocar el desarrollo de la atrofia muscular y la sarcopenia.
- 4.- Estudiar si la administración crónica de los agonistas de la GLP-1 afecta a la capacidad y función física e influyen negativamente en la capacidad cardiorrespiratoria durante la práctica de ejercicio físico.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Protocolo y registro

Este trabajo se encuentra dentro del Trabajo de Final de Grado de Nutrición Humana y Dietética de la Universitat Rovira i Virgili en el curso académico 2024-2025 por lo que no está registrado en ningún lugar.

Se ha comprobado que este no se encuentre en la base de datos de PROSPERO mediante la búsqueda: “GLP-1 agonist AND obesity AND sport”, “Semaglutide AND sport”, “GLP-1 agonist AND diet AND sport”.

3.2 Criterios de elegibilidad

Para recoger estos estudios se ha utilizado el método PICOS:

Tabla 1. Criterios de elegibilidad

Paciente, población o problema	Personas entre 18-70 años con obesidad, sobrepeso o riesgo de síndrome metabólico
Intervención	Intervención con agonistas de los receptores de la GLP-1 como grupo experimental y que se contraponga a un grupo control sin la administración de estos fármacos o comparación de diferentes agonistas de la GLP-1 en los grupos.
Comparación	Que ofrezcan datos sobre efectos adversos que puedan desarrollar, intervenciones nutricionales para disminuir estos efectos y desarrollo de la capacidad cardiorrespiratoria o función física.
Estudios	Se han incluido ECA, ensayos clínicos aleatorizados y revisiones narrativas con metodología clara

3.3 Fuentes de información

Para la obtención de los datos se consultaron en internet las siguientes bases de datos: PubMed (Medline) y Cochrane

Esta búsqueda se realizó del 2 de febrero de 2025 hasta el 26 de marzo de 2025.

3.4 Búsqueda de artículos

Para la búsqueda de los artículos de interés de la literatura, se utilizaron las siguientes palabras clave en PubMed y Cochrane (ver Tabla 2): “(Tirzepatide AND lifestyle intervention) OR (GLP-1 agonists AND dietary modification) OR (Tirzepatide OR semaglutide AND obesity treatment AND once weekly) OR (GLP-1 agonists AND protein intake) OR (GLP-1 Agonist AND Cardiovascular) OR

(Liraglutide exercise performance cardiovascular effects) OR (Tirzepatida OR Liraglutide AND body composition) OR (Semaglutide AND nutrition modification OR diet)".

Tabla 2. Estrategia de búsqueda

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Filtros	Total de la búsqueda sin filtros	Total de la búsqueda con filtros	Escogidos
COCHRANE LIBRARY	"Tirzepatide AND "lifestyle intervention"	2021-2025 Clinical Trial	21	19	1
PUBMED	"GLP-1 agonists AND dietary modification"	2021-2025 Humans Randomized Controlled Trial Clinical Trial English	792	43	1
	Tirzepatide OR semaglutide AND obesity treatment AND once weekly"		219	63	2
	"GLP-1 agonists AND protein intake"		617	62	1
	"GLP-1 Agonist AND Cardiovascular"		3798	78	1
	"Liraglutide exercise performance cardiovascular effects"		10	3	1
	"Tirzepatida OR liraglutide AND body composition"		147	19	2
	"Semaglutide AND nutrition modification OR diet"		250	20	2

3.5. Selección de los artículos

Para la realización de esta revisión sistemática se tuvo en cuenta el año de publicación, por lo que este al ser un fármaco reciente, se ha limitado a los últimos 5 años. También que estos estudios fueran realizados en humanos.

Para la recopilación de estos artículos científicos se utilizaron los siguientes criterios de inclusión:

- Ensayos Clínicos Aleatorizados o ensayos clínicos.
- Estudios donde se analicen efectos en la composición corporal, efectos adversos, función física o interacciones con la dieta.
- Pacientes adultos (18-70 años) los cuales se estuvieran administrando algún agonista de los receptores de la GLP-1, independientemente de la cantidad, o artículos en los que se comparara este fármaco con otros fármacos de efecto similar.
- Pacientes en situación de obesidad (IMC >30kg/m²), de sobrepeso (IMC 24,9-29,9 kg/m²) o de riesgo de síndrome metabólico.
- Escrito en inglés

Por otro lado, se rechazaron todos los artículos los cuales cumplieran con los siguientes criterios de exclusión:

- Estudios realizados en personas no adultas (<18 años o >70 años).
- Personas las cuales con anterioridad al estudio ya tuvieran enfermedades graves preexistentes exceptuando enfermedades cardiovasculares o Diabetes Mellitus, ya que esta es una característica común de los individuos que se administran agonistas de la GLP-1 a pesar de que se han utilizado también estudios en personas sin Diabetes Mellitus.
- Estudios realizados en animales, revisiones sistemáticas, metaanálisis y revisiones narrativas sin metodología clara.
- Estudios de un solo caso ya que pueden ser excepciones y no tienen valor muestral.

3.6 Proceso de selección de los estudios

El proceso de selección de los estudios se hizo de la siguiente manera:

1. Introducir las diferentes palabras clave que se han utilizado en este estudio para la búsqueda de información.
2. Selección o eliminación de los artículos según el título.
3. De los artículos escogidos por el título, se lee el resumen.
4. Se seleccionan los artículos los cuales estén correctamente alineados con los objetivos. En este caso, estudios que se centren en efectos adversos que puedan desarrollar, intervenciones

nutricionales para disminuir estos efectos y desarrollo de la capacidad cardiorrespiratoria o función física en personas que se administran agonistas de la GLP-1.

5. Lectura de los artículos completos para determinar los criterios de inclusión y exclusión mencionados anteriormente.
6. Inclusión de los estudios que aportan una información relevante y cumplen con los criterios de selección.

3.7 Análisis del riesgo de sesgo

Este análisis se realizó mediante los 7 dominios de la escala de riesgo de sesgos de Cochrane entre los que se encuentran: la asignación aleatoria de los participantes, ocultación de la asignación, cegamiento tanto de los investigadores como de los participantes, cegamiento de los evaluadores, datos de resultado incompletos, selección de los resultados y otros sesgos. Posteriormente a este análisis se pudo comprobar el nivel de evidencia y el grado de recomendación de los diferentes artículos.

3.8. Nivel de evidencia y Grado de recomendación

Por lo que es nivel de evidencia y grado de recomendación se utilizó el método SIGN para evaluar los diferentes artículos seleccionados. El nivel de evidencia se basa en una clasificación en 8 niveles (4,3,2-,2+,2++,1-,1+,1++) donde el 4 sería el que menor nivel de evidencia tiene, ya que se trataría de una opinión de expertos. Y el nivel 1++ que es el que mayor evidencia aporta tratándose de ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos, revisiones sistemáticas y metaanálisis.

En cambio, para el grado de recomendación mediante el método SIGN se divide en 4 niveles (Grado A, Grado B, Grado C, Grado D y Grado V) los cuales están correlacionados con el nivel de evidencia de los artículos.

Los estudios con menor grado de recomendación serían los de Grado V los cuales se caracterizan por ser prácticas recomendadas basa en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor y en contraposición se encontraría el Grado A que serían metaanálisis, revisiones sistemáticas o ensayos clínicos aleatorizados con un nivel de evidencia 1++ o 1+ con muy bajo riesgo de sesgos.

4. RESULTADOS

4.1 Selección de los estudios

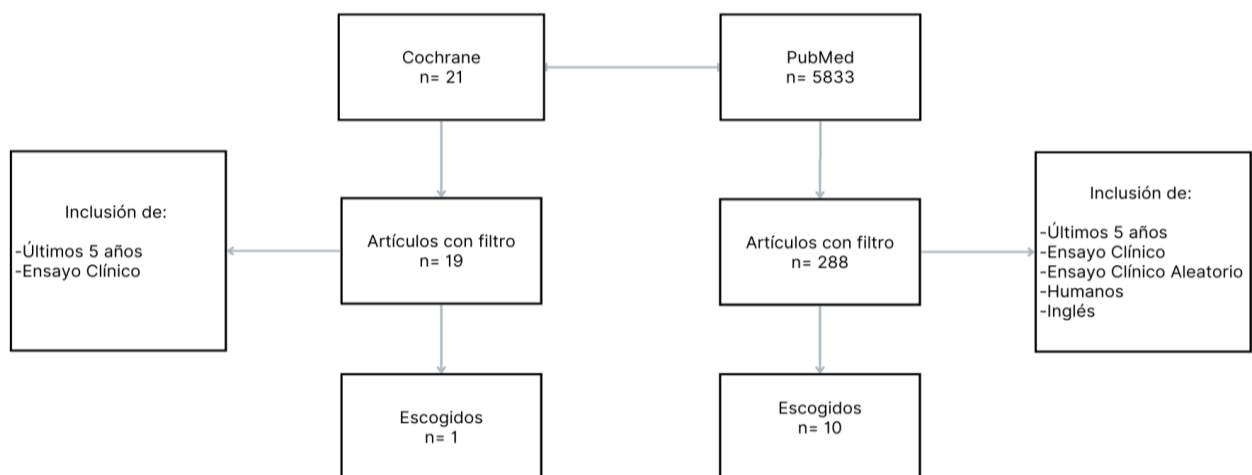
El proceso de selección de los estudios se realizó en la base de datos de PUBMED (Medline) y Cochrane. En la búsqueda en PUBMED se aplicaron unos criterios donde se buscaban ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos de los últimos 5 años en humanos y en inglés. Por otro lado, en

Cochrane los criterios de búsqueda fueron los siguientes: ensayos clínicos y publicados en los últimos 5 años

Estos artículos también cumplieron con unos criterios de exclusión en PubMed y Cochrane ya que no podían ser estudios realizados en animales, no se podían utilizar revisiones sistemáticas o metanálisis, revisiones narrativas sin una metodología clara. Tampoco se pudieron utilizar artículos que únicamente evaluaran un caso.

La estrategia de búsqueda identificó 5854 artículos disponibles en PUBMED. De estos 5854 artículos encontrados en la base de datos PUBMED y Cochrane, 307 cumplieron con los criterios de artículos con una antigüedad menor a 5 años que fueran ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos, en humano y en inglés. Finalmente de estos 307 se filtró por el título y posteriormente el abstract y nos acabamos quedando con 11. Esta estrategia se encuentra representada en la figura 1.

Figura 1. Diagrama de flujo.



4.2 Característica de los estudios

De los 12 estudios analizados todos son estudios aleatorizados. De los 11 estudios 7 de ellos (63%) fueron con cegamiento doble por lo que ni los participantes ni los investigadores conocían a quién se le aplicó la intervención. 1 de los 11 estudios (9%) fueron de cegamiento simple, es decir, que o los participantes o los investigadores no conocían a quien se le aplicó la intervención y 3 de 11 artículos (28%) no lo especificaron.

De los 11 estudios 6 (54%) se diferenciaba entre los participantes cuántos eran hombres y cuántas eran mujeres. En cambio 5 de 11 estudios no especificaron cómo estaban distribuidos los géneros en los diferentes grupos.

Se puede ver en la tabla 3, la siguiente información de cada artículo: los estudios encontrados, el tipo de estudio utilizado, los participantes divididos en grupos y en caso de encontrarse en el estudio diferenciación entre sexos, la intervención realizada, la duración de la intervención, los resultados relevantes y las principales conclusiones.

Tabla 3. Características de los estudios

Artículo	Tipo de estudio	Participantes	Intervención/METODOLOGIA	Duración	Resultados relevantes	Conclusiones
Thomas et al. 2023 (17)	Ensayo clínico	N= 579 Grupo control: 292 Grupo intervención: 287	Investiga la eficacia y la seguridad de la dosis máxima tolerada (DMT) de tirzepatida (10 mg o 15 mg) administrada una vez a la semana por vía subcutánea además de recomendaciones sobre dieta y ejercicio.	Intervención: 12 semanas + 72 semanas Reclutamiento: 12 de abril - 3 de septiembre 2021	-Hubo mayores reducciones en el grupo intervención de la PA tanto sistólica (diferencia de -9,2 mmHg) como diastólica (-5,5 mmHg). -La puntuación en la función física según la encuesta de salud SF-36v2 y la IWQOL-Lite-CT también supuso una mejora mayor en el grupo intervención. (3,9 puntos mayor y 12,8 puntos respectivamente) -Los efectos adversos principales fueron gastrointestinales los cuales fueron mayores en el grupo intervención (16 casos) a pesar de que en el grupo control (5 casos) también ocurrieron. - Los efectos adversos graves (pancreatitis, colelitiasis, colecistitis y neoplasias malignas) no se encontraron diferencias significativas (17 casos en el grupo intervención y 14 en el control).	Se demuestra que el uso de agonistas de la GLP-1, en este caso, la Tirzepatida es una buena opción para bajar de peso y para mejorar la función y la capacidad física de los participantes. Todo ello sin un aumento en la probabilidad de desarrollar efectos adversos graves a pesar de que si se vieron problemas gastrointestinales.
Simon et al. 2022 (18)	ECA	N= 130 Adultos 18-65 años Hombres:50 Mujeres:80 Grupo control: 39 Grupos intervención:26 (deporte), 36 (liraglutida), 29 (deporte+liraglutida)	En la intervención todos los participantes se sometieron a una dieta inicial baja (~800 kcal/día) seguida de una fase de mantenimiento de pérdida de peso de un año con ejercicio + placebo, liraglutida, una combinación de ejercicio y liraglutida, o placebo.	Intervención: 8 semanas (195) + 1 año (130) Reclutamiento: 29 de agosto de 2016 al 14 de septiembre de 2018	-Se encontraron con una recuperación menor del peso en el grupo que consume liraglutida+ejercicio, en cambio hubo una recuperación del peso mayor en el grupo control. -Por lo que es la restricción consciente de controlar lo que se come se observó que fue mayor en el grupo liraglutida (+3,1) mientras que la frecuencia en la que se daba la alimentación no controlada (atracones) fue menor en este el grupo que se administraba liraglutida y hacia ejercicio (-4,5). -También se observó que en el grupo que se administraba únicamente el fármaco, el apetito postprandial (3 horas después de comer) fue menor (-121) que en el placebo (1469) y deporte (1344).	Observamos que el uso de agonistas de la GLP-1 (liraglutida) tiene una beneficiosa participación en el control sobre el hambre. Vemos que estos además de mantener el peso perdido también provoca un aumento del ejercicio físico y una disminución del sedentarismo.

<p>Ania et al. 2022 (19)</p>	<p>ECA</p>	<p>N= 2539 Grupo control:643</p> <p>Grupo intervención: 630 (Tirzepatida 5mg), 636 (Tirzepatida 10mg), 630 (Tirzepatida 15mg)</p>	<p>Los participantes fueron repartidos aleatoriamente en los 4 grupos en relación 1.1.1.1</p> <p>También incluía asesoramiento dietético y actividad física por parte de los participantes.</p>	<p>Intervención: 72 semanas</p> <p>Reclutamiento: No indicado</p>	<p>-La puntuación física se pudo ver que según la SF-36 el funcionamiento físico mejoró más en los grupos con Tirzepatida (+1.9 mayor de puntuación).</p> <p>-También los grupos con Tirzepatida tuvieron una mayor bajada en la PA sistólica (-6,2 mmHg) y diastólica (-4 mmHg).</p> <p>-Los efectos adversos principales fueron los gastrointestinales: Náuseas un 33% (Tirzepatida 10 mg) respecto al 9,8% del placebo, diarrea un 23% respecto un 7% del placebo y vómitos 12% (Tirzepatida 15%) frente un 1,7% del placebo.</p> <p>-Eventos adversos graves (116 casos grupo intervención, 44 placebo): pancreatitis, cáncer y eventos cardiovasculares hubieron muy pocos y número similar entre grupos mientras que colelitiasis, colecistitis e hipoglucemias severas fueron ligeramente más prevalentes en los grupos intervención.</p>	<p>La administración de agonistas de la GLP-1 pueden ofrecer mejoras tanto en la función física como en la disminución de eventos cardiovasculares</p> <p>Todo ello sin la aparente presencia de efectos adversos graves aunque sí una gran presencia de problemas gastrointestinales.</p>
<p>John et al. 2021 (20)</p>	<p>ECA</p>	<p>N=1961</p> <p>Grupo control:655</p> <p>Grupo intervención:1 306</p>	<p>Participantes asignados aleatoriamente en relación 2:1 los cuales se administran una dosis de 2,4 mg de Semaglutida semanales.</p> <p>También se ofreció asesoramiento dietético (dieta hipocalórica de 500 kcal) y un aumento del ejercicio físico.</p>	<p>Intervención: 68 semanas + 7 semanas</p> <p>Reclutamiento: Junio - noviembre 2018</p>	<p>-Observamos una disminución de la PA sistólica y diastólica (-5,10 mmHg y -2,41 mmHg respectivamente) en comparación con el grupo placebo.</p> <p>-La capacidad y función física mejoraron más en el grupo con semaglutida según los cuestionarios SF-36 y IWQOL físico con una mejora en la puntuación de +1,80 y -9,43 respectivamente en comparación con el grupo placebo.</p> <p>-Encontramos un aumento de efectos adversos gastrointestinales (náuseas 44%, diarrea 31%, vómitos 24,8%, dolor abdominal 10%) que en el grupo control.</p> <p>-Mientras que los efectos adversos (9,8% / 6,4%) más graves que se vieron fueron: colelitiasis, colecistitis y problemas hepáticos que fueron ligeramente más prevalentes en el grupo con semaglutida, en cambio, hubo una disminución de trastornos cardiovasculares también en este grupo intervención. Por otro lado, el desarrollo de hipoglucemias o insuficiencia renal tampoco fueron</p>	<p>Podemos ver mejoras tanto en la presión arterial como en los principales marcadores de comorbilidades con la administración de agonistas de la GLP-1. La función física también se pudo ver mejorada a través de los cuestionarios SF-36 y IWQOL físico.</p> <p>Los principales efectos adversos que se pudieron observar son gastrointestinales, y a pesar de que aumentó un poco la probabilidad los efectos adversos más graves de momento no suponen un problema.</p>

					muy relevantes (<1%) a pesar de ser mayor que en el grupo control	
Rasmus et al. 2023 (21)	ECA	N= 195 Grupo control: 49 Grupo intervención: 48 (ejercicio), 49 (liraglutida), 49 (ejercicio+liraglutida)	Los participantes siguieron una dieta de unas 800 kcal durante 8 semanas. Los que consiguieron bajar más de un 5% del peso corporal fueron repartidos en los diferentes grupos en relación 1.1.1.1. Además también se les animó a hacer 150 min/semana de actividad aeróbica y 75 min/semana anaeróbica a una frecuencia máxima del 80%.	Intervención: 8 semanas + 52 semanas Reclutamiento: Agosto 2016 - noviembre 2019	-Los grupos que utilizaban liraglutida se pudo ver una ligera mejora en los niveles de PA sistólica (-0,7) y diastólica (-0,4) en sangre. -El porcentaje de grasa total (-2,4%) también disminuyó más en los grupos que utilizaron liraglutida. -Principalmente los efectos adversos más comunes en los grupos con liraglutida fueron los gastrointestinales.	La administración de liraglutida principalmente aunque también combinada con deporte reporta beneficios en los niveles de PA, además de ayudar a la disminución del porcentaje de grasa corporal. Por otro lado, el uso de estos suele acompañarse de problemas gastrointestinales.
Daniel et al. 2021 (22)	ECA	N=50 Hombres:32 Mujeres: 18 Grupo lixisenatida:24 Grupo liraglutida: 26	Pacientes aleatorizados en los grupos de administración de lixisenatida (1,8 mg diarios) y liraglutida (20 µg diarios) durante 10 semanas	Intervención: 10 semanas Reclutamiento: No indicado	-Observamos una disminución de la energía ingerida (-464 kcal lixisenatida y 690 kcal liraglutida) por parte de ambos grupos dividiéndose en una reducción significativa de carbohidratos (-14,1g), proteína (-6,5g) y grasa (-9,1g) por parte del grupo de liraglutida y una reducción significativa en la ingesta de carbohidratos (-15,4g) y también bajó de consumo de proteína (-3,8g) y grasas (-3g) en el grupo de lixisenatida. -El vaciamiento gástrico fue más lento en los 2 grupos (+ 15-35 min liraglutida / + 35-69 min lixisenatida) dando lugar a la disminución en la ingesta de energía total y proteína. -Tanto en el grupo de lixisenatida como en el grupo de liraglutida ocurrieron problemas gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal) -Ambos fármacos ofrecieron mejoras a nivel de función pancreática a pesar de que la lixisenatida tuvo un efecto mayor. Aunque por otro lado, hubo una ligera subida de los niveles de amilasa y lipasa.	Los dos GLP-1 provocaron una reducción en la ingesta de energía y de macronutrientes además de aumentar la saciedad ralentizando el vaciamiento gástrico. Los principales efectos adversos que se dan son gastrointestinales. Se vieron mejoras en la función exocrina del páncreas aunque se vio un aumento de los niveles de amilasa y lipasa las cuales si siguieran subiendo, podrían desarrollar pancreatitis.
Heidi et al. 2023 (23)	ECA	N=88 Hombres:28 Mujeres: 60	Se administró liraglutida (1,8 mg/día) o sitagliptina (100 mg/día) en los grupos	Intervención: 16 semanas Reclutamiento:	-Vimos una disminución de la masa magra total en los grupos donde se administran fármacos (liraglutida - 0,8g, sitagliptina -0,5g) mientras que	La administración de estos fármacos provocan un cambio en la ingesta de

		<p>Grupo control: 22</p> <p>Grupo liraglutida: 44</p> <p>Grupo sitagliptina: 22</p>	<p>intervención y una restricción de 390 kcal al grupo control durante 14 semanas</p>	<p>No indicado</p>	<p>el grupo que reducía la ingesta calórica aumentó esta (+0,7g).</p> <p>-Por otro lado, la masa grasa disminuyó en los grupos de liraglutida (-1,5g) y restricción calórica (-3,9g, el que más) mientras que el grupo sitagliptina aumentó la grasa corporal (+1,5g).</p> <p>-En la ingesta se vio un aumento del consumo de proteína en el grupo de la sitagliptina (+0,1g) y una disminución en el grupo de liraglutida (-0,8g) y el control (-0,1g). La ingesta de carbohidratos disminuyó en el grupo de sitagliptina (-1,5g) y el grupo control (-0,3g) y aumentó en el grupo de la liraglutida, (+0,1g). De grasas aumentó la ingesta el grupo de sitagliptina (+1,4g) y el control (+0,2g), por otro lado el consumo disminuyó en el grupo de liraglutida (-0,1g).</p> <p>-El hambre aumentó en todos los grupos de forma parecida, en cambio, la sensación de plenitud aumentó en todos menos en el grupo que no se administraba agonistas de la GLP-1)</p>	<p>macronutrientes además de aumentar la sensación de plenitud después de comer. También facilitan la pérdida de masa magra junto con la pérdida de peso total.</p>
<p>Michelle et al. 2025 (24)</p>	<p>ECA</p>	<p>N=160 Hombres:42 Mujeres: 118</p> <p>Grupo control: 40</p> <p>Grupo intervención: 40 (Tirzepatida 5mg), 40 (Tirzepatida 10mg), 40 (Tirzepatida 15mg)</p>	<p>Se administró Tirzepatida (5,10 o 15mg) a la semana en los grupos intervención, además de seguir un déficit calórico de 500 kcal y 150 min de ejercicio de fuerza a la semana</p>	<p>Intervención: 72 semanas</p> <p>Reclutamiento: No indicado</p>	<p>-La diferencia de pérdida de masa grasa fue mayor en el grupo intervención con una diferencia de un -25%</p> <p>-En cambio, se observó una disminución mayor de la masa magra en el grupo intervención -10,9% que en el grupo control -2,6%</p> <p>-La pérdida de peso en conjunto mayor fue en el grupo intervención (-21%) al igual que la pérdida en centímetros de cintura (-18,1cm)</p>	<p>Se pudo observar que aunque el tratamiento con Tirzepatida para bajar de peso es más eficaz, esta puede conllevar a una pérdida mayor de masa magra.</p>
<p>Andrew et al. 2021 (25)</p>	<p>ECA</p>	<p>N=78 Hombres: 40 Mujeres: 38</p> <p>Grupo control: 19</p> <p>Grupo intervención:</p>	<p>La intervención consistió en la administración de liraglutida (3 mg) semanales en el grupo intervención junto a cambios en el estilo de vida y el grupo control que únicamente hizo</p>	<p>Intervención: 16 semanas</p> <p>Reclutamiento: No indicado</p>	<p>El grupo con liraglutida (-9,8%) obtuvo una pérdida de peso mayor que el grupo control (-8,1%).</p> <p>La pérdida de masa magra también fue mayor en el grupo intervención (-2,3kg) que en el control (-1,5kg) a pesar de que esta no fue, por poco, significativa (P=0,06).</p>	<p>En este estudio se demuestra que aunque la diferencia no es muy grande, también dado por la corta duración de este, si que se puede observar una mayor pérdida de masa</p>

		59	cambios en el estilo de vida.		-Por lo que es la evolución en este aspecto (pérdida de masa magra) vemos que la diferencia aunque es pequeña se da en todos los grupos (hombres y mujeres) de que el grupo intervención tiene una pérdida de músculo mayor.	muscular en el grupo que se administra liraglutida.
Sean et al. 2023 (26)	ECA	N=174 Grupo control: 86 Grupo intervención: 8	El estudio se realizó con una administración de semaglutida 2,4 mg/ semanales junto a una dieta (déficit de 500 kcal) y ejercicio físico (150 min/semana)	Intervención: 104 semanas Reclutamiento: No indicado	-Mediante las puntuaciones CoEQ se observó que el grupo intervención tuvo mejores puntuaciones en el control del hambre (4,5 vs 5) en la semana 104. -Además también se vio que este grupo tuvo menos hambre después de comer (6,3 vs 5,9)	El uso de semaglutida ofrece facilidades para poder controlar la alimentación de las personas a pesar de que una vez dejado el tratamiento estas puntuaciones podrían cambiar.
Maria et al. 2024 (27)	ECA	N=61 Grupo control: 31 Grupo intervención: 3	El grupo intervención fue administrado con una dosis de 1.5 mg; 4 mg; 9 mg ;25 mg y 50 mg de semaglutida oral diaria aumentando la dosis cada 4 semanas respectivamente	Intervención: 20 semanas Reclutamiento: 8 de febrero - 7 de noviembre	-Por lo que es la ingesta energética podemos observar que el grupo intervención disminuyó el consumo un 33% mientras que el grupo control lo aumentó un 6%. -Las puntuaciones según el método VAS indicaron que el grupo intervención tuvo un menor apetito además de tener una sensación de plenitud mayor después de la ingesta que el grupo control. -Efectos adversos fueron mayores en el grupo intervención (83,3%) que en el control (64,5%) y se centraron principalmente en náuseas, vómitos y diarrea.	El uso de este fármaco facilita el control en la alimentación además de favorecer que las ingestas aun siendo menos abundantes ofrecen un efecto saciante mayor.

Abreviaciones: Ensayo clínico Aleatorizado (ECA); Impact of Weight on Quality of Life-Lite-Clinical Trials Version (IWQOL-Lite-CT); Péptido Similar al Glucagón 1 (GLP-1); Presión arterial (PA); Short Form-36v.2 (SF-36v2); Visual Analogue Scale (VAS)

4.3 Características de los estudios

Nivel de evidencia y grado de recomendación:

En la tabla 4 se pueden ver los niveles de evidencia y el grado de recomendación según el método SIGN de los diferentes artículos científicos utilizados para realizar esta revisión sistemática:

4.4 Riesgo de sesgo:

Una vez logrado el apartado de resultados, el autor realizó un análisis de los riesgos de sesgo que se pueden encontrar en los artículos seleccionados para hacer esta revisión sistemática a través de la escala de Riesgos de Sesgo de Cochrane.

En esta escala, tal y como se mencionó anteriormente en el apartado 3.7 de la metodología, se valora el riesgo de sesgo a través de 7 ítems: generación de la secuencia aleatoria, asignación oculta,

ciego de los investigadores y participantes, ciego de los evaluadores, datos de resultados incompletos, notificación selectiva de los resultados y otros sesgos.

Para la evaluación de los diferentes ítems se utilizó la siguiente codificación: el símbolo “-” cuando uno de los ítems supusiera un riesgo, el símbolo “+” cuando no se encontrara riesgo en un ítem y el símbolo “?” cuando este ítem no es evaluable.

Se buscan artículos los cuales tengan el menor riesgo de sesgos posible, ya que esto nos indicaría que es un estudio de buena calidad y que lo podemos incluir en la revisión sistemática.

Tabla 4. Nivel de evidencia y grado de recomendación

Estudio	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Thomas et al. 2023	1++	A
Simon et al. 2022	1++	A
Ania et al. 2022	1++	A
John et al. 2021	1++	A
Rasmus et al. 2023	1++	A
Daniel et al. 2021	1++	A
Heidi et al. 2023	1++	A
Michelle et al. 2025	1+	B
Andrew et al. 2021	1+	B
Sean et al. 2023	1+	A
Maria et al. 2024	1++	A

Nivel 1++: Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo. **Nivel 1+:** Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos. **Nivel 1-:** Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo. **Nivel 2++:** Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal. **Nivel 2+:** Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal. **Nivel 2-:** Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal. **Nivel 3:** Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos. **Nivel 4:** Opinión de expertos.

Grado A: Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos. **Grado B:** Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+. **Grado C:** Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada de estudios clasificados como 2++. **Grado D:** Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada de estudios clasificados como 2+. **Grado v:** Práctica recomendada basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor.

Tabla 5. Riesgo de sesgo

Artículos	Generación de la Secuencia Aleatoria	Asignación oculta	Ciego de los Investigadores y Participantes	Ciego de los Evaluadores	Datos de Resultado Incompletos	Notificación Selectiva de los Resultados	Otros Sesgos
Thomas et al. 2023	+	+	+	+	+	+	?
Simon et al. 2022	+	+	+	+	+	+	?
Ania et al. 2022	+	+	+	+	+	+	+
John et al. 2021	+	+	+	+	+	+	?
Rasmus et al. 2023	+	+	+	+	+	+	?
Daniel et al. 2021	+	+	+	+	+	+	?
Heidi et al. 2023	+	+	+	+	+	+	+
Michelle et al. 2025	+	+	+	+	-	+	+
Andrew et al. 2021	+	+	+	+	-	+	+
Sean et al. 2023	+	+	+	+	?	+	?
Maria et al. 2024	+	+	+	+	+	+	?

4.5 Análisis de los estudios incluidos

Thomas et al. (2023)(17) examina la eficacia y la seguridad del uso de Tirzepatida en comparación con un grupo placebo acompañados ambos dos grupos de ejercicio físico y de una mejora en la alimentación. Se observa mejora en los dos grupos tanto de los niveles de presión arterial como en los cuestionarios de función física: Form-36v.2 (SF-36v2) y la Impact of Weight on Quality of Life-Lite-Clinical Trials Version (IWQOL-Lite-CT) a pesar de que en el grupo intervención la diferencia fue mayor. También se pudo observar que el grupo que se administraba Tirzepatida desarrolló en mayor medida efectos adversos, principalmente gastrointestinales.

Simon et al. (2022)(18) evaluó 3 intervenciones diferentes (un grupo hacía deporte, otro únicamente se administraba liraglutida y el último combinaba ambas intervenciones) en comparación con un grupo placebo posteriormente a realizar una dieta inicial de 800 kcal en los 4 grupos. El grupo que combinaba deporte y la administración de Liraglutida tuvo una menor recuperación del peso después de un año, además se vio que este grupo fue el que menor número de atracones tuvo durante este tiempo además de tener una sensación de saciedad mayor posteriormente a la ingesta.

Ania et al. (2022)(19), se realizó una intervención en 3 grupos que consiste en la administración de Tirzepatida de 5 mg, 10 mg y 15 mg respectivamente en contraposición a un grupo control. Se pudo ver que los grupos que se administraban Tirzepatida tuvieron una mayor disminución de los niveles de presión arterial además de una mejor puntuación en el cuestionario sobre la función física SF-36v2. En cambio, estos mismos grupos se encontraron con un mayor número de eventos adversos, sobre todo, gastrointestinales. Además también evaluaron eventos adversos graves sin un resultado significativo.

John et al. (2021)(20), se examinó la eficacia de la administración de Semaglutida en un grupo intervención enfrentado a un grupo control, acompañado los 2 grupos con una intervención dietética y la práctica de ejercicio físico. Los resultados mostraron que el grupo intervención tuvo una mejora mayor en los niveles de presión arterial y en la puntuación de la función física según los cuestionarios SF-36v2 y la IWQOL-Lite-CT. Se evaluaron los efectos adversos leves y se vio que el grupo control tuvo un menor número de estos, en este caso, los gastrointestinales. Además, los efectos adversos más graves también se produjeron en mayor medida en este grupo aunque no fueron suficientes como para resultar estadísticamente significativos.

Rasmus et al. (2023)(21), comparan 3 grupos de intervención, un grupo realiza únicamente deporte, otro únicamente se administra liraglutida y el último que combina las 2 intervenciones anteriores, todos ellos comparados con un grupo control. En esta intervención que duró 60 semanas se pudo ver que los grupos que más disminuyeron los niveles de presión arterial y el porcentaje de grasa total fueron los que se administraron semaglutida. Por otra parte, también demostró que estos grupos fueron los que tuvieron más complicaciones gastrointestinales.

Daniel et al. (2021)(22) compararon 2 grupos, en uno se administraba liraglutida y el otro sitagliptina, como la ingesta puede variar con la administración de estos fármacos. En este caso, se observa una menor ingesta tanto de carbohidratos como de proteína y grasas en el primer grupo teniendo en cuenta que ambos grupos disminuyeron la energía total consumida. Por lo que son efectos adversos vemos que ambos grupos tuvieron problemas gastrointestinales y también provocaron una ligera subida de los niveles de amilasas y lipasas.

Heidi et al. (2023)(23), evaluaron 2 grupos intervención que se administran liraglutida y sitagliptina y un grupo control. En este se observa una disminución de la masa magra por parte de los grupos intervención mayor al grupo control mientras que la grasa corporal disminuyó más en el grupo control. En la ingesta se demuestra un aumento del consumo de proteína y una menor ingesta de carbohidratos en los grupos intervención, mientras que el consumo de grasas fue mayor en el grupo control. Además, demuestra que el uso de este tipo de fármacos provocan una mayor sensación de plenitud tras la ingesta.

Michelle et al. (2025)(24), valoraron la eficacia del uso de Tirzepatida a la hora de perder peso y cómo esta pérdida era distribuida en la masa corporal. Se pudo observar que el uso de estos fármacos tienen una eficacia significativa en la pérdida de peso total, pero según este estudio nos muestra que el peso perdido vino principalmente por la pérdida de músculo en el grupo intervención, ya que estos perdieron músculo mientras que el grupo control lo ganó. Por otro lado se observó que la mayor pérdida de masa grasa se dio en el grupo intervención.

Andrew et al. (2021)(25) se valoró la funcionalidad del uso de liraglutida (3 mg semanales) en la pérdida de peso y como esta era distribuida entre masa grasa y masa muscular. Por lo que se pudo observar el grupo intervención tuvo una pérdida de grasa mayor que la del grupo control, en cambio, la masa muscular disminuyó más en el grupo que se administraba liraglutida.

Sean et al. (2023)(26) valora la eficiencia del uso de semaglutida para el control del hambre y como esta puede afectar a los antojos y ganas de comer alimentos en específico. Mediante el uso de puntuaciones CoEQ se observó que el grupo intervención tuvo un mejor control del hambre y de antojos tanto salados como dulces que el grupo control. Por otro lado se observó que además de haber disminuido la ingesta energética estos tenían una mayor saciedad tras las comidas.

Maria et al. (2024)(27), este valoró si el uso de semaglutida podía ofrecer facilidades a la hora de reducir y controlar la ingesta energética. El grupo intervención, en este caso, tuvo una disminución de la ingesta mayor que el grupo control además de tener menor apetito antes de las comida y una mayor sensación de plenitud después de las ingestas.

4.5.1 Efectos adversos del uso de agonistas de la GLP-1.

Los resultados de estos estudios a pesar de utilizar diferentes agonistas de la GLP-1 se puede observar un punto de vista común, ya que en todos ellos 6/6 (100%) nos indica que el uso de estos fármacos tienden a provocar ,con el tiempo, efectos adversos que afectan sobre todo a nivel gastrointestinal destacando entre estos náuseas, vómitos, estreñimiento y diarrea (17,19,20,21,22).

Por otra parte, también se evaluó la aparición de efectos adversos más graves como podrían ser hipoglucemias, pancreatitis, colelitiasis o colecistitis. Donde se pudo ver que, a pesar de que la

diferencia no fué significativa, en 3 de los 4 estudios (75%) sí que se pudo ver una mayor prevalencia de estos síntomas por parte de los consumidores de agonistas de la GLP-1. (17,19,20,22)

En los estudios Thomas et al. (2023) (17) y Ania et al. (2022) (19) se pudo observar que no habían diferencias significativas entre los grupos intervención y los grupos control, a pesar de ello sí que se pudo observar en uno de los 2 estudios (50%) una muy ligera mayor prevalencia de desarrollar enfermedades como colecistitis, colelitiasis e hipoglucemias en el grupo que se administraba tirzepatida

En los artículos John et al. (2021) (21) y Maria et al. (2024) (27) ocurrió algo similar ya que en 1 de los 2 artículos (50%) si hubo una ligera mayor prevalencia de efectos adversos graves como hipoglucemias, desarrollo de insuficiencia renal o problemas cardiovasculares pero esta no fue suficiente para determinar que había una diferencia significativa.

En 1 de los 2 los casos (50%) de ensayos que utilizaron la liraglutida i lixisenatida (21,22) se vio que la aparición de efectos adversos graves se da en mayor medida, aunque por muy poco, en los grupos que utilizan estos agonistas de la GLP-1 e incluso con el uso de lixisenatida se pudo observar que hubo un aumento en los niveles de lipasa y amilasas.

En conjunto estos estudios nos indican que a corto plazo el uso de agonistas de la GLP-1 puede ser relativamente seguro aunque suele ir acompañado de la aparición de problemas gastrointestinales.

Actualmente, no hay una relación estadísticamente significativa entre la administración de estos fármacos con el desarrollo de enfermedades graves como puede ser hipoglucemias, pancreatitis o colelitiasis. Aunque sí podemos observar que la incidencia de estas enfermedades es mayor en el grupo intervención que en el grupo control.

4.5.2 Minimizar los efectos adversos de la administración crónica de agonistas de la GLP-1 en personas con obesidad o sobrepeso con dieta.

En este caso se pudo ver cómo en todos los estudios (100%) el uso de agonistas de la GLP-1 tuvo un efecto en la ingesta. (18,22,23,26,27)

Los estudios Simon et al. (2022), Daniel et al. (2021) y Heidi et al. (2023) (18,22,23) en los que se utilizó la liraglutida, la sitagliptina y lixisenatida se pudo observar como en el 100% de los artículos, según cuestionarios realizados a los participantes, estos tenían menos hambre antes de comer, más capacidad para poder controlar la alimentación y también una sensación de plenitud mayor después de comer por lo que la ingesta energética total disminuyó en todos los grupos intervención.

Con el uso de la liraglutida y sitagliptina hubo disminución del consumo de proteína, grasas y carbohidratos, pero hubo diferencias entre estos dos fármacos ya que la disminución del consumo de proteínas y grasas fueron mayores en el grupo que usaba liraglutida.

En el estudio Heidi et al. (2023) (23) se pudo ver que el que utilizó la sitagliptina únicamente redujo el consumo de carbohidratos, mientras que el consumo de proteínas y grasas aumentó ligeramente.

Los estudios Sean et al. (2023) y Maria et al. (2024) (26,27), que utilizaron la semaglutida, en todos ellos 2 de 2, disminuyeron el consumo, tuvieron un mayor control de la alimentación y una sensación de plenitud después de comer mayor.

Por lo tanto, se puede concluir que la administración de estos fármacos ayudan a reducir el peso a partir de la pérdida del hambre, una mayor sensación de plenitud al acabar de comer y una mayor capacidad para controlar la alimentación.

4.5.3 Atrofia muscular y la sarcopenia generada por la administración crónica de agonistas de la GLP-1.

La información actual sobre el desarrollo de la sarcopenia a partir del consumo de agonistas de la GLP-1 nos indica que a pesar de haber utilizado diferentes agonistas de la GLP-1, sí que se puede ver un patrón común que encontramos en todas ellas ya que de los 4 estudios utilizados (21, 23,24,25) en todos ellos (100%), con el paso del tiempo se puede ver que hay una pérdida de masa muscular mayor en los grupos que utilizaron tanto tirzepatida como liraglutida o sitagliptina que en los grupos que simplemente seguían una intervención dietética juntamente con la práctica de ejercicio físico. No solo eso, sino que los grupos que no utilizaron estos fármacos se podía observar cómo aumentaron la cantidad de masa muscular a pesar de que también perdieron peso.

Por lo que el uso de estos fármacos a pesar de que tienen una gran efectividad a la hora de disminuir el peso, esta pérdida no está distribuida de forma correcta ya que se puede ver que aunque también pierden masa grasa, e incluso en mayor cantidad que los grupos del control, la importancia de mantener la masa muscular durante la bajada de peso puede ser fundamental para no desarrollar sarcopenia a largo plazo.

4.5.4 Influencia de la administración crónica de los agonistas de la GLP-1 en la capacidad cardiorrespiratoria durante la práctica de ejercicio físico.

Para valorar si la administración de agonistas de la GLP-1 podría influenciar en la capacidad y el funcionamiento físico se observaron las puntuaciones de los cuestionarios Short Form-36v.2 y Weight on Quality of Life-Lite-Clinical Trials Version realizadas en los siguientes estudios (17,19,20).

Estos cuestionarios evalúan varios ítems relacionados con la calidad de vida, centrándose en este caso en la parte física. Además se evaluaron los cambios producidos en la presión arterial tanto sistólica como diastólica para apreciar si estos fármacos tienen un efecto positivo a nivel cardiovascular.(21)

En el 100% de los estudios, a pesar de utilizar un agonista de la GLP-1 (20) y un agonista dual de la GLP-1 (17,19) se puede observar que las puntuaciones en ambos cuestionarios y ambos fármacos ofrecían una mejora estadísticamente significativa sobre la función física dando lugar a puntuaciones más altas en todos los grupos intervención respecto a los grupos control.

Por otro lado, también se vio como estos podrían afectar a la presión arterial ya que esta es esencial para poder valorar si se ha producido una mejora en la capacidad cardiovascular.

En este caso se pudo observar que en todos los estudios (17,19,20,21) , es decir el 100%, se observaron mejoras en los niveles de presión arterial. Aunque esta varianza fue diferente según el tipo de agonista utilizado. Los estudios que utilizaron la tirzepatida fueron los que más diferencia tuvieron respecto al grupo control, mientras que los estudios que utilizaron la liraglutida y la semaglutida a pesar de que también se obtuvieron mejoras en estos parámetros esta diferencia fue mucho menor que la se encontró utilizando la tirzepatida.

Los agonistas de la GLP-1 parece ser que ayudan en la mejora de la capacidad y función física aunque esta puede darse por el propio hecho de la bajada de peso que lleva consigo la administración del fármaco. Además, se puede observar que ofrece mejoras a nivel cardiovascular como en los niveles de presión arterial, facilitando así la práctica deportiva evitando riesgos principalmente en población con cierta obesidad o sobrepeso.

5. DISCUSIÓN

El objetivo de esta revisión sistemática es analizar los diferentes cambios que se producen en el cuerpo con la administración de agonistas de la GLP-1 centrándose principalmente en los cambios producidos en la capacidad y la función física, en la aparición de posibles efectos adversos y en la alimentación.

Además, se pretende saber qué intervenciones nutricionales se pueden aplicar para reducir los posibles efectos adversos.

5.1 Efectos adversos.

El uso de agonistas de la GLP-1 no está, por ahora, relacionado con el desarrollo de eventos adversos graves como hipoglucemias, colecistitis y colelitiasis ya que encontramos que no existe una diferencia significativa entre los grupos. En cambio, sí que encontramos que el uso de estos fármacos está íntimamente relacionado con la aparición de eventos adversos gastrointestinales.

Estos resultados pueden ser engañosos ya que para valorar si estos fármacos favorecen el desarrollo de enfermedades graves como podría ser una pancreatitis o una colecistitis se necesitan estudios con una duración superior a la que actualmente se puede aspirar. Esto por ejemplo, se puede ver en el estudio Daniel et al. (2021) (22) donde se observa que la amilasa y lipasa aumenta con el tiempo, provocando así en un futuro el posible desarrollo de pancreatitis a largo plazo

Los estudios Hanna et al. (2022) y Xiaonan et al. (2022) (28,10) también coinciden en que los principales efectos adversos que se dan con el consumo afectan al tracto gastrointestinal. Otros estudios como Khemayanto et al. (2022) y Quingyue et al. (2023) (29,30) tampoco relacionaron el consumo de estos fármacos con el desarrollo de cáncer, pancreatitis, colecistitis o colelitiasis.

Por lo tanto, se puede concluir que la administración de estos fármacos van acompañadas de efectos adversos. Aunque aún no se ha podido demostrar si estos simplemente provocan molestias a nivel gastrointestinal o puede provocar el desarrollo de enfermedades más graves.

5.2 Intervención dietética para minimizar los efectos adversos.

Se puede ver que el uso de estos fármacos facilitan la pérdida de peso mediante una disminución en el hambre, una mayor saciedad al acabar de comer y un mayor control de la ingesta. Además de ver como cada fármaco podría afectar de manera diferente a la preferencia personal de ingerir un tipo de macronutriente en concreto.

A pesar de que estos son útiles para la pérdida de peso, se pudo observar que esta pérdida está centrada en la masa muscular por lo que a largo plazo esto podría derivar en el desarrollo de sarcopenia. Y aunque estos fármacos favorezcan el consumo de un tipo de alimento en concreto, se debería incentivar a aumentar el consumo de proteína.

Estos resultados concuerdan con otros estudios como Sandra et al. (2024) (14) donde también se comentan estos efectos sobre el hambre y saciedad además de reafirmar la importancia de aumentar el consumo de proteína (31) para evitar pérdidas de masa muscular a largo plazo.

Por lo que la administración de los agonistas de la GLP-1 han de ir siempre acompañados por una supervisión nutricional. Con lo que se buscaría adaptar la alimentación a los diferentes síntomas producidos por estos fármacos, evitando así el desarrollo de la sarcopenia entre otras enfermedades.

5.3 Desarrollo de Sarcopenia.

Los estudios Rasmus et al. (2023), Heidi et al. (2023), Michelle et al. (2025) y Andrew et al. (2021) (21,23,24,25) indicaron que los agonistas de la GLP-1 ofrecen pérdidas de peso bastante grandes. Pero en los individuos que se administraron el fármaco se pudo ver cómo además de tener una pérdida mayor de grasa que el grupo control, también perdían más masa muscular facilitando el

desarrollo de sarcopenia a largo plazo.

Como posibles consideraciones a futuro, se puede plantear que esta pérdida de masa muscular puede acabar provocando el desarrollo de sarcopenia a largo plazo sobre todo en las etapas próximas a la vejez. Aunque con la evidencia actual aún no se conoce si la administración crónica de estos fármacos es suficiente para desarrollar esta enfermedad, ya que actualmente solo podemos contar con estudios con un máximo de 3 años de duración que han valorado este aspecto.

Estos trabajos refuerzan en las conclusiones y resultados la postura de que la administración de agonistas de la GLP-1 va acompañada de una pérdida de masa muscular además de ofrecer nuevas estrategias en la alimentación, como el aumento de ingesta de proteína, para reducir este riesgo. (31,32,33)

En conjunto se puede ver que el uso de agonistas de la GLP-1 es una solución, más que contrastada, para la pérdida de peso. Pero hay que hacer hincapié en buscar soluciones para evitar que esta pérdida proceda lo mínimo posible de la musculatura con estrategias como una alimentación saludable con un consumo de proteína adecuado y la práctica de deporte, sobre todo, ejercicios de fuerza.

5.4 Ejercicio físico y capacidad cardiorrespiratoria.

Utilizar agonistas de la GLP-1 puede facilitar la práctica de ejercicio físico, esto se ha podido observar en estudios como Thomas et al. (2023), Ania et al. (2022), John et al. (2021) y Rasmus et al. (2023) (17,19,20,22) donde a partir de los cuestionarios SF-36v2 y IWQOL-Lite-CT se pudo ver que las personas que se administraron el producto tenían más ganas y más facilidad para realizar actividades físicas. Por otro lado, también se reconocieron mejoras en los niveles de presión arterial favoreciendo así la capacidad cardiovascular.

Estos cuestionarios ofrecen una información subjetiva por lo que hay que tener cuidado con las conclusiones que se extraen de ellos. Aun así, todos los estudios coincidieron en que el uso de estos agonistas favorecen la práctica de ejercicio, la cual podría ser dada por la pérdida de peso en sí. Y al tratarse de personas que comenzaban el estudio con sobrepeso u obesidad, es normal, que la pérdida notable de peso favoreciera la práctica de ejercicio.

Estudios como Anders et al. (2016) (34) refuerzan la postura de que la administración de estos fármacos pueden ayudar a mejorar la capacidad física a pesar de que la evidencia actual es pequeña y que ofrecen mejoras a nivel cardiovascular (35,36).

Es crucial que la práctica de deporte no se asocie directamente con la administración de estos fármacos y que antes de consumir estos fármacos para aumentar la actividad física que se realiza, se

intente seguir una intervención con profesionales para aumentar progresivamente el ejercicio que se practica.

5.5 Recomendaciones

A partir de la información obtenida en esta revisión sistemática se ha observado que la información que se dispone aún es muy reducida dado el poco tiempo que este tipo de fármacos llevan en el mercado.

A pesar de ello, se han podido obtener una serie de recomendaciones que podrían ser útiles en el momento en que las persona comenzaran a administrarse el producto:

-El consumo de los agonistas de la GLP-1 suelen ir acompañados de efectos adversos leves, entre los que destacan los de carácter gastrointestinal como náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento dando lugar a bastantes pérdidas durante el seguimiento de los estudios. Por esto, podría ser una buena opción cuidar la alimentación, evitando alimentos precocinados, fritos, café, alimentos muy ricos en grasas o alimentos con una gran cantidad de fibra insoluble como podrían ser cereales integrales o verduras crudas ya que podrían tener un efecto negativo en el tránsito intestinal especialmente en fases iniciales del tratamiento.

-La alimentación de las personas que utilizan agonistas de la GLP-1 es muy diferente a las personas que deciden reducir el peso mediante dieta y ejercicio. Destacamos cambios en la ingesta, menos hambre, mayor saciedad y una disminución, o un mantenimiento en algún fármaco en particular, del consumo de proteína.

En este caso, debido a la pérdida de músculo que conllevan estos fármacos se recomienda aumentar o mantener el consumo de proteína con el objetivo de preservar la masa muscular durante el proceso.

-Además si se sigue una alimentación adecuada, el consumo de estos productos han podido demostrar que a largo plazo es muy posible que se den grandes pérdidas de masa muscular junto con el peso. Por ello, otra recomendación sería incorporar ejercicios de fuerza y explosividad para favorecer la preservación de la masa muscular, aumentar el gasto energético y favorecer una pérdida de peso controlada y saludable.

-Dado que la respuesta de estos fármacos puede variar de una persona a otra y que estos estudios presentan algunas limitaciones, es fundamental que el tratamiento esté acompañado por un seguimiento nutricional y funcional con profesionales.

5.6 Limitaciones:

La principal limitación que se ha encontrado en esta revisión sistemática ha sido la dificultad de encontrar información adecuada sobre el uso de los agonistas de la GLP-1 en personas deportistas con sobrepeso dado el poco tiempo que lleva este fármaco en el mercado.

La dificultad de encontrar información provocó que se escogieran estudios con una gran variabilidad de agonistas de la GLP-1 utilizados, de la población evaluada, de los parámetros analizados e incluso de la duración de los estudios.

La duración de los estudios actuales que tratan sobre los agonistas de la GLP-1 son como máximo de 3 años, dificultando así la extracción de datos y de efectos crónicos durante el tratamiento. Esto dificulta conocer la relación con la aparición de efectos graves como pancreatitis o problemas hepáticos.

Finalmente, los artículos escogidos también han ofrecido ciertas limitaciones por ejemplo encontramos que 6 de los 11 artículos han sido financiados por la empresa Novo Nordisk la cual se dedica a la venta de fármacos especializados en enfermedades crónicas graves por lo que puede haber un conflicto de intereses entre los objetivos de la empresa y los objetivos de los estudios realizados.

6. CONCLUSIONES

Las personas adultas que se administran agonistas de la GLP-1, se puede concluir que:

1. El uso de agonistas de la GLP-1 se asocia con la aparición de efectos adversos gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea, especialmente en la primera fase donde se va ajustando la dosis poco a poco hasta llegar a la cantidad necesaria.
2. Actualmente, no se ha visto una relación significativa entre la administración de estos fármacos y el desarrollo de efectos adversos graves como pancreatitis o enfermedades biliares. No obstante, la corta duración de los estudios publicados sobre este tema impide descartar riesgos a largo plazo por lo que se necesita más investigación.
3. La disminución de la ingesta y del hambre dada por estos fármacos puede derivar en deficiencias nutricionales si no se acompaña de una intervención nutricional. En particular, se destacaría el consumo de proteína, fundamental para evitar la pérdida de masa muscular. Por otra parte, incluir una alimentación equilibrada, evitando: precocinados, alimentos fritos, café, alimentos muy ricos en grasas o alimentos con una gran cantidad de fibra insoluble puede ser una gran solución para reducir o evitar los síntomas gastrointestinales provocados por el fármaco.
4. La pérdida abrupta de peso que se da con estos fármacos está compuesta en gran parte por la pérdida de masa muscular. Aunque actualmente aún no hay una relación concreta entre el consumo de estos y el desarrollo de sarcopenia si que la tendencia que se puede observar en los

diferentes estudios realizados es que a largo plazo esta pérdida de músculo puede suponer un problema sobre todo en poblaciones cercanas a la tercera edad.

5. El uso de agonistas de la GLP-1 puede ofrecer mejoras en la capacidad y la función física, aunque aún no se conoce si esta mejora se da por el efecto farmacológico directamente o por la pérdida de peso producida por el fármaco. En cualquier caso, estas mejoras pueden tener un impacto positivo en la adherencia al tratamiento.
6. Diversos estudios muestran que la administración de agonistas de la GLP-1, en concreto de tirzepatida y semaglutida se asocia a una mejora en los parámetros cardiovasculares como la presión arterial sistólica y diastólica. Este efecto contribuye a una mejora en la capacidad cardiorrespiratoria y a una reducción del riesgo cardiovascular.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Obesidad y sobrepeso [Internet]. Who.int. [citado el 24 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Diabetes [Internet]. Who.int. [citado el 24 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
3. Yannakoulia M, Poulimeneas D, Mamalaki E, Anastasiou CA. Dietary modifications for weight loss and weight loss maintenance. *Metabolism*. 2019;92:153-162. doi:10.1016/j.metabol.2019.01.001
4. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ*. 2020;192(31):E875-E891. doi:10.1503/cmaj.191707
5. Benaiges D, Pedro-Botet J, Flores-Le Roux JA, Climent E, Goday A. Past, present and future of pharmacotherapy for obesity. *Clin Investig Arterioscler* [Internet]. 2017;29(6):256–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2017.06.002>
6. Crespo MA, González Matías LC, Lozano MG, Paz SF, Pérez MR, Gago EV, et al. Gastrointestinal hormones in food intake control. *Endocrinol Nutr* [Internet]. 2009;56(6):317–30. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1575-0922\(09\)71946-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1575-0922(09)71946-1)
7. Ahrén B, Schmitz O. GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Horm Metab Res*. 2004;36(11-12):867-876. doi:10.1055/s-2004-826178
8. García-Casares N, González-González G, de la Cruz-Cosme C, et al. Effects of GLP-1 receptor agonists on neurological complications of diabetes. *Rev Endocr Metab Disord*. 2023;24(4):655-672. doi:10.1007/s11154-023-09807-3
9. Coskun T, Sloop KW, Loghin C, et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept. *Mol Metab*. 2018;18:3-14. doi:10.1016/j.molmet.2018.09.009
10. Guo X, Zhou Z, Lyu X, et al. The Antiobesity Effect and Safety of GLP-1 Receptor Agonist in Overweight/Obese Patients Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Metab Res*. 2022;54(7):458-471. doi:10.1055/a-1844-1176
11. Karagiannis T, Malandris K, Avgerinos I, et al. Subcutaneously administered tirzepatide vs semaglutide for adults with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia*. 2024;67(7):1206-1222. doi:10.1007/s00125-024-06144-1
12. Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray SR, et al. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(1):86-99. doi:10.1002/jcsm.12783 .
13. Shen Y, Shi Q, Nong K, et al. Exercise for sarcopenia in older people: A systematic review and network meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2023;14(3):1199-1211. doi:10.1002/jcsm.13225
14. Christensen S, Robinson K, Thomas S, Williams DR. Dietary intake by patients taking GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists: A narrative review and discussion of research needs [published correction appears in *Obes Pillars*. 2024 Oct 02;12:100136. doi: 10.1016/j.obpill.2024.100136.]. *Obes Pillars*. 2024;11:100121. Published 2024 Jul 25. doi:10.1016/j.obpill.2024.100121
15. Vorsanger MH, Subramanyam P, Weintraub HS, et al. Cardiovascular Effects of the New Weight Loss Agents. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(8):849-859. doi:10.1016/j.jacc.2016.06.007
16. Lepore JJ, Olson E, Demopoulos L, et al. Effects of the Novel Long-Acting GLP-1 Agonist, Albiglutide, on Cardiac Function, Cardiac Metabolism, and Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2016;4(7):559-566. doi:10.1016/j.jchf.2016.01.008
17. Wadden TA, Chao AM, Machineni S, et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial [published correction appears in *Nat Med*. 2024 Jun;30(6):1784. doi: 10.1038/s41591-024-02883-1.]. *Nat Med*. 2023;29(11):2909-2918. doi:10.1038/s41591-023-02597-w

18. Jensen SBK, Janus C, Lundgren JR, et al. Exploratory analysis of eating- and physical activity-related outcomes from a randomized controlled trial for weight loss maintenance with exercise and liraglutide single or combination treatment. *Nat Commun.* 2022;13(1):4770. Published 2022 Aug 15. doi:10.1038/s41467-022-32307-y
19. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* 2022;387(3):205-216. doi:10.1056/NEJMoa2206038
20. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2021;384(11):989-1002. doi:10.1056/NEJMoa2032183
21. Sandsdal RM, Juhl CR, Jensen SBK, et al. Combination of exercise and GLP-1 receptor agonist treatment reduces severity of metabolic syndrome, abdominal obesity, and inflammation: a randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2023;22(1):41. Published 2023 Feb 25. doi:10.1186/s12933-023-01765-z
22. Quast DR, Nauck MA, Schenker N, Menge BA, Kapitza C, Meier JJ. Macronutrient intake, appetite, food preferences and exocrine pancreas function after treatment with short- and long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(10):2344-2353. doi:10.1111/dom.14477
23. Silver HJ, Olson D, Mayfield D, et al. Effect of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide, compared to caloric restriction, on appetite, dietary intake, body fat distribution and cardiometabolic biomarkers: A randomized trial in adults with obesity and prediabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25(8):2340-2350. doi:10.1111/dom.15113
24. Look M, Dunn JP, Kushner RF, et al. Body composition changes during weight reduction with tirzepatide in the SURMOUNT-1 study of adults with obesity or overweight. *Diabetes Obes Metab.* 2025;27(5):2720-2729. doi:10.1111/dom.16275
25. Grannell A, Martin WP, Dehestani B, Al-Najim W, Murphy JC, le Roux CW. Liraglutide Does Not Adversely Impact Fat-Free Mass Loss. *Obesity (Silver Spring).* 2021;29(3):529-534. doi:10.1002/oby.23098
26. Wharton S, Batterham RL, Bhatta M, et al. Two-year effect of semaglutide 2.4 mg on control of eating in adults with overweight/obesity: STEP 5. *Obesity (Silver Spring).* 2023;31(3):703-715. doi:10.1002/oby.23673
27. Gabe MBN, Breitschaft A, Knop FK, et al. Effect of oral semaglutide on energy intake, appetite, control of eating and gastric emptying in adults living with obesity: A randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(10):4480-4489. doi:10.1111/dom.15802
28. Tan HC, Dampil OA, Marquez MM. Efficacy and Safety of Semaglutide for Weight Loss in Obesity Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J ASEAN Fed Endocr Soc.* 2022;37(2):65-72. doi:10.15605/jafes.037.02.14
29. Hidayat K, Zhou YY, Du HZ, Qin LQ, Shi BM, Li ZN. A systematic review and meta-analysis of observational studies of the association between the use of incretin-based therapies and the risk of pancreatic cancer. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2023;32(2):107-125. doi:10.1002/pds.5550
30. Zeng Q, Xu J, Mu X, Shi Y, Fan H, Li S. Safety issues of tirzepatide (pancreatitis and gallbladder or biliary disease) in type 2 diabetes and obesity: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Mar 14;15:1342543. doi:10.3389/fendo.2024.1342543.]. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1214334. Published 2023 Oct 16. doi:10.3389/fendo.2023.1214334
31. Tinsley GM, Heymsfield SB. Fundamental Body Composition Principles Provide Context for Fat-Free and Skeletal Muscle Loss With GLP-1 RA Treatments. *J Endocr Soc.* 2024;8(11):bvae164. Published 2024 Sep 25. doi:10.1210/jendso/bvae164
32. Grosicki GJ, Dhurandhar NV, Unick JL, et al. Sculpting Success: The Importance of Diet and Physical Activity to Support Skeletal Muscle Health during Weight Loss with New Generation Anti-Obesity Medications. *Curr Dev Nutr.* 2024;8(11):104486. Published 2024 Oct 18. doi:10.1016/j.cdnut.2024.104486

33. Neeland IJ, Linge J, Birkenfeld AL. Changes in lean body mass with glucagon-like peptide-1-based therapies and mitigation strategies. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26 Suppl 4:16-27. doi:10.1111/dom.15728
34. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)- a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(1):69-77. doi:10.1002/ejhf.657
35. Ansari HUH, Qazi SU, Sajid F, et al. Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Body Weight and Cardiometabolic Parameters in Individuals With Obesity and Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocr Pract.* 2024;30(2):160-171. doi:10.1016/j.eprac.2023.11.007
36. Kennedy C, Hayes P, Cicero AFG, et al. Semaglutide and blood pressure: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J.* 2024;45(38):4124-4134. doi:10.1093/eurheartj/ehae564