



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA DE PUEBLA**

FACULTAD DE MEDICINA

LICENCIATURA EN BIOMEDICINA



INSTITUTO DE FISIOLÓGÍA

LABORATORIO DE BIOCENCIAS Y NEUROBIOLOGÍA

“SEMAGLUTINA: UNA PROEZA MAL ENTENDIDA”

Tesis para obtener el título de:
LICENCIADO EN BIOMEDICINA.

Presenta:

**BENJAMIN LÓPEZ SILVA
(Matrícula 201313790)**

Director:

D. C. JORGE ALEJANDRO CEBADA RUIZ

Puebla, Puebla. Octubre 2024.

INDICE

1. Resumen
2. Introducción
 - 2.1 Antecedentes generales
 - 2.1.1 Obesidad y sobrepeso
 - 2.1.2 Causas y consecuencias
 - 2.1.3 Epidemiología, morbilidad y mortalidad
 - 2.1.4 Hábitos alimenticios
 - 2.1.5 Sedentarismo
 - 2.1.6 Impacto de la obesidad y el sobrepeso
 - 2.1.7 Sobrepeso y obesidad en México
 - 2.1.8 Tratamiento de sobrepeso y obesidad
 - 2.2 Antecedentes Específicos
 - 2.2.1 Tejido Adiposo
 - 2.2.2 Papel del tejido adiposo en la obesidad
 - 2.2.3 Diabetes Mellitus
 - 2.2.4 Diabetes Mellitus tipo 2
 - 2.2.5 Prediabetes
 - 2.2.6 Tratamiento
3. Justificación
4. Objetivo general
5. Objetivos particulares
6. Semaglutida
 - 6.1 ¿Qué es?
 - 6.2 Péptido similar al glucagón tipo 1
 - 6.3 Agonistas de GLP-1
 - 6.4 Semaglutida y su uso como terapia para diabetes
 - 6.5 Versión oral Semaglutida
7. Discusión
8. Conclusiones
9. Bibliografía

1. Resumen

El sobrepeso y la obesidad se han convertido en un problema de salud pública en diversos países, desarrollados y en vías de desarrollo, de todo el mundo, a tal grado que la OMS lo ha nombrado como “la pandemia del siglo XXI”. Este problema afecta a alrededor de una tercera parte de la población mundial y está ligado a más de 450 millones de muertes al año, llegando incluso a superar las muertes por enfermedades infecciosas y la desnutrición.

Dentro de los factores que han provocado este impacto en nuestras sociedades actuales se encuentra el estilo de vida y los hábitos. Principalmente el estilo de vida sedentario se ha vuelto una de las características de las sociedades actuales, primordialmente en los entornos urbanos; y la prevalencia de una dieta alta en consumo de calorías contribuyen al acelerado desarrollo de sobrepeso y obesidad, debido a que el origen principal de estas patologías es un superávit calórico por falta de actividad física, elevado consumo de calorías o ambos factores.

Otro de los factores que ha comenzado a tomarse en cuenta a la hora del tratamiento y diagnóstico es, un cada vez más peligroso, deterioro de la salud mental que afecta a nivel global.

Particularmente en el caso de México, el sobrepeso y la obesidad son un problema de salud pública, pues ocupa el quinto lugar a nivel mundial en cuanto a número de personas con alguna de estas dos patologías. Esto que ha llevado al desarrollo de campañas y legislaciones con la finalidad de frenar el número de pacientes que padecen obesidad o sobrepeso y sus consecuencias.

Por ello este trabajo está enfocado principalmente a aportar información, con la finalidad de hacer más visible este problema que nos afecta a todos, dadas las implicaciones que tiene a nivel económico, cultural y social, ya que este problema afecta a todas personas independientemente de sus creencias, clase social, ubicación geográfica o educación.

Concretamente se pretende proponer una explicación del uso desmedido de Semaglutida, mejor conocido como Ozempic y Rybelsus, el cual es un medicamento diseñado como una alternativa en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, pero que fue comenzado a ser utilizado con la finalidad de bajar de peso, pues ese es uno de los efectos colaterales de dicho medicamento.

Dado el reciente lanzamiento de Ozempic en el año 2017 y la versión en tabletas llamada Rybelsus en 2019, aún no hay trabajos que se den a la tarea de analizar el porqué del surgimiento de este suceso, las consecuencias de su uso en pacientes sin diabetes mellitus, el impacto que generó su uso desmedido y los efectos secundarios que ha provocado la venta masiva de estos medicamentos en diversos países.

2. Introducción

2.1 Antecedentes Generales

2.1.1 Sobrepeso y obesidad

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se define a la obesidad y al sobrepeso como una acumulación excesiva de tejido adiposo (comúnmente llamado grasa) en distintas zonas del cuerpo, que puede resultar perjudicial para la salud de quien la padece (OMS, 2021), afectando la calidad y esperanza de vida del paciente ya que, ambas patologías, se relacionan con la generación de otros padecimientos crónicos que aumentan la morbilidad y mortalidad de la patología (Frühbeck, 2010; OMS, Obesity, 1997).

A partir del año 2004, la OMS comenzó a considerar al padecimiento de sobrepeso y/u obesidad como “la pandemia del siglo XXI”, ya que para ese año ambas patologías aquejaban a alrededor de una tercera parte de la población mundial (2.1 mil millones de personas de todas las edades) (OMS, 2024).

2.1.2 Causas y consecuencias

El desarrollo o las causas que producen sobrepeso y obesidad tienen un origen multifactorial que va desde factores genéticos, sociales e individuales.

Sin embargo, puede resumirse en términos prácticos como un superávit energético, el cual se produce por un desequilibrio entre las calorías ingeridas mediante la dieta, un bajo gasto energético, principalmente a causa de un estilo de vida con poca actividad física o la combinación de ambas (Kaufer-Horwitz, 2020).

Dicho desequilibrio se produce debido a que la energía calórica que consumimos a través de la dieta no es del todo utilizada, por lo que se almacena en dentro del tejido adiposo, el cual está formado por las células llamadas adipocitos. (OMS, 2024).

Este superávit energético se origina comúnmente por una dieta alta en calorías debido, habitualmente, a la ingesta de productos ultra procesados o hipercalóricos, en combinación con un estilo de vida sedentario, que es caracterizado por una baja o nula actividad física. Lo que propicia este desequilibrio energético es que al no agotar mediante actividad física las calorías consumidas a través de la dieta, el excedente calórico se transforma en ácidos grasos que se almacenan dentro de los adipocitos. Se puede llegar a un equilibrio de manera relativamente fácil, teniendo un control en la ingesta de calorías y realizando al menos 30 minutos de ejercicio al día (Frühbeck, 2010; OMS, Obesity, 1997; OMS, 2020).

Es por lo anterior mencionado que, uno de los principales objetos de estudio, para poder entender estas patologías, es el tejido adiposo, ya que se ha demostrado recientemente que este tejido que sirve no solo para producir calor, amortiguar y proteger los demás órganos o como reserva de energía, sino que, la nueva evidencia señala, es un tejido que tiene funciones y comportamientos similares a las glándulas (OMS, Obesity, 1997; CENETEC, 2018).

El sedentarismo actualmente es un estilo de vida que tiene una gran parte de la población, en especial en los países desarrollados propiciado por el desarrollo de nuevos medios de transporte, tecnologías de la comunicación, aplicaciones móviles y el trabajo remoto (también conocido como Home Office), haciendo que las actividades diarias ya no requieran de tanta movilidad pues pueden realizarse desde la comodidad del hogar (OMS, 2020).

El desarrollo de obesidad y sobrepeso tiene como consecuencias la disminución de la esperanza y calidad de vida, así como el aumento en la morbilidad y mortalidad de quienes la padecen, debido a la alta probabilidad de desarrollar otras enfermedades o complicaciones, entre las que se encuentran la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), síndrome metabólico, resistencia a la insulina, cardiomiopatías, hipertensión, apnea del sueño, entre otros (figura 1) (Harleen, et al., 2015; OMS, 2021; 2024).



Figura 1. Padecimientos relacionados con el desarrollo de la obesidad (datos obtenidos de OMS, 2024)

Una de las consecuencias o complicaciones más alarmantes en pacientes con obesidad o sobrepeso es el desarrollo de cardiomiopatías, ya que son la principal causa de muerte entre quienes padecen obesidad, motivo por el cual la atención y el tratamiento de este factor es fundamental para asegurar una mejor calidad y esperanza de vida de los pacientes (OMS, 2021; NHLBI, 2022).

Diagnóstico

Un método de diagnóstico para determinar si una persona padece de obesidad o sobrepeso es el Índice de Masa Corporal (IMC), el cual se define como la relación entre el peso (medido en kilogramos) y el cuadrado de la estatura (metros al cuadrado) de una persona. Para determinarlo se utiliza la siguiente fórmula:

$$\text{IMC}=\text{KG}/\text{M}^2$$

Se describe a una persona con sobrepeso cuando su IMC está entre 25 a 29 puntos y con algún tipo de obesidad cuando alcanza los 30 puntos o más (Kaufer-Horwitz, 2020). La obesidad se clasifica en 3 niveles (leve, media y mórbida), los cuales dependen del resultado del IMC (Tabla 1).

IMC	CLASIFICACIÓN
MENOR A 18.5	PESO BAJO
18.5 a 24.9	ÓPTIMO
25 a 29.9	SOBREPESO
30 a 34.9	OBESIDAD LEVE
35 a 39.9	OBESIDAD MEDIA
MAYOR A 40	OBESIDAD MORBIDA

Tabla 1. Relación del Índice de Masa Corporal (IMC) y clasificación de los grados de sobrepeso y obesidad de acuerdo al resultado obtenido (información obtenida de Kaufer-Horwitz, 2020).

Sin embargo, cabe mencionar que, pese a que el IMC es un parámetro confiable y comúnmente utilizado que nos permite orientarnos en el diagnóstico del sobrepeso y la obesidad, no es el único que se toma en cuenta para determinar si una persona las padece o no, ya que factores como la edad, actividad física, porcentaje de masa muscular y grasa y condiciones genéticas influyen en el diagnóstico, lo que se toma en cuenta para un correcto tratamiento. Por ello, para tener un diagnóstico certero también se requieren datos como el historial médico, exámenes físicos y mediciones antropomórficas (CENETEC, 2018).

2.1.3 Epidemiología, morbilidad y mortalidad.

Si bien, la obesidad y el sobrepeso no son causas directas de muerte, el padecimiento de cualquiera de estas dos patologías es un factor de riesgo que si está relacionado con el aumento en la morbilidad y mortalidad de aquellas personas que lo padecen, ocasionando una disminución de su calidad y esperanza de vida.

Ambas condiciones están estrechamente asociadas a 5 de las 10 principales causas de muerte a nivel mundial, las cuales son la cardiomiopatía isquémica, el accidente cerebrovascular, el EPOC, las infecciones respiratorias y las afecciones neonatales (ver tabla 2). En conjunto, estas primeras 5 causas de muerte lideran el número de decesos, pues representaron un 42% del total de las muertes alrededor del mundo en 2019 (OMS, 2021).

Patología	Muertes producidas	% de muertes
Cardiomiopatía isquémica	8,9 millones	16%
Accidente cerebrovascular	6,1 millones	11.2%
EPOC	3,3 millones	6.1%
Infecciones vías respiratorias	2,6 millones	4.6%
Afecciones neo natales	2 millones	3.6%
Cáncer pulmonar	1,8 millones	3.2%
Alzheimer	1,6 millones	2.8%
Enfermedades diarreicas	1,5 millones	2.7%
Diabetes mellitus	1,4 millones	2.5%
Enfermedad renal	1,3 millones	2.3%

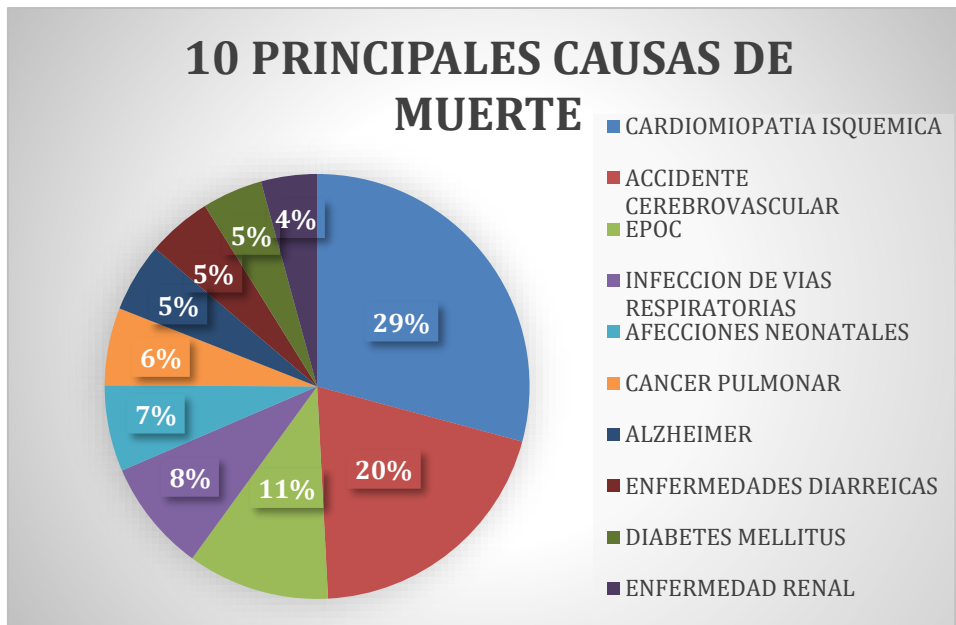
Tabla 2. Las 10 principales causas de muerte a nivel mundial en el 2019. En total se registraron 55.4 millones de muertes en todo el mundo en ese año, de los cuales el 55% de estas, se produjeron por las 10 patologías aquí mencionadas. (Elaborada con datos de la OMS, 2021)

PAIS	MILLONES DE PERSONAS
Estados Unidos	77.20
China	66.47
India	46.91
Brasil	29.09
México	24.21
Rusia	23.56
Egipto	21.67
Turquía	17.01
Nigeria	16.24
Irán	15.61

Tabla 3. Ranking de los 10 países con mayor número de personas con sobrepeso u obesidad a nivel mundial en 2022 (Información obtenida de Fernandez, 2022)

Esto es aún más preocupante para algunos países donde la prevalencia de estos padecimientos es mayor, teniendo a Estados Unidos como el país con mayor número de personas con obesidad en todo el mundo, seguido de China, India, Brasil y México, siendo los 5 países con mayor población obesa en todo el globo (tabla 3) (Fernandez, 2022).

Esto que aumenta el riesgo de generar a largo plazo a un mayor número de pacientes con alguna de las enfermedades o complicaciones relacionadas con este padecimiento, generando una reducción en la esperanza de vida en estos países y aumentando el gasto en salud pública y privada.



Gráfica 1. Representa las 10 principales causas de muerte a nivel mundial en 2019, las cuales representan un 55% del total de las muertes durante el mismo año. Los porcentajes son equivalentes al 100% de las muertes ocasionadas por estas 10 patologías (Información obtenida de la OMS, 2020)

2.1.4 Hábitos alimenticios

Se entiende que la causa de la obesidad y el sobrepeso sea un desequilibrio entre las calorías ingeridas y las calorías utilizadas, ocasionada por un consumo abundante de calorías y una disminución en la actividad física propiciada por el sedentarismo o alguna condición que limite o impida el movimiento (Frühbeck, 2010; OMS, 2024).

Aunque el trasfondo es aún más complejo pues el origen de esta descompensación es multifactorial, al comprender distintos orígenes como hábitos alimenticios, actividad física, costumbres, cultura, entorno, genética y estado psicológico (OMS, 2021).

En el mundo actual la obesidad se ha transformado y posicionado como un problema de salud pública global, que afecta a más de una tercera parte de la población mundial y los datos epidemiológicos no son alentadores, pues dicen que, de seguir con esta tendencia, para el 2050 podría afectar a un 40% de la población mundial (NHLBI, 2022).

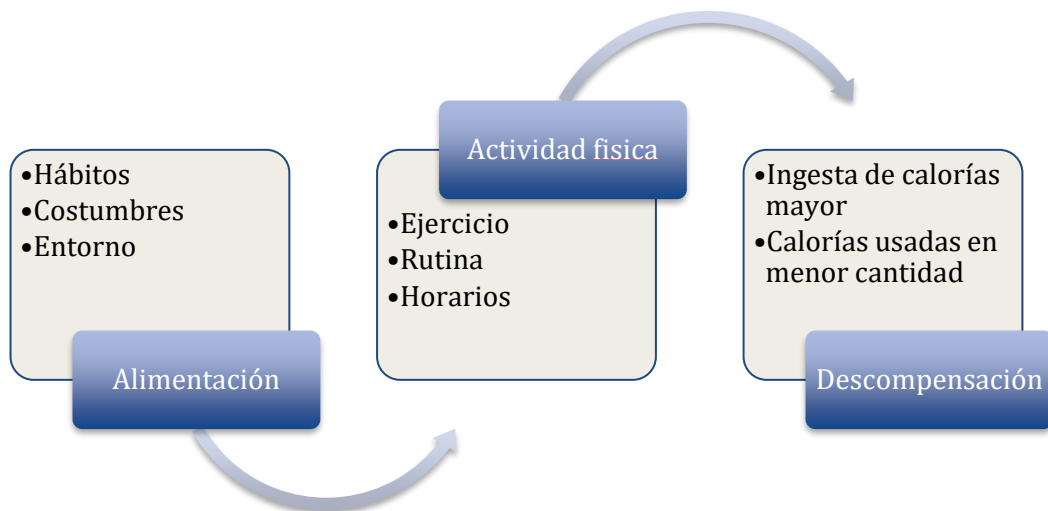


Figura 2. Factores que propician el desarrollo de la obesidad y el sobrepeso, tomando en cuenta solo el superávit en la ingesta de calorías y las influencias más comunes en la sociedad actual (Información tomada de Kaufer-Horwitz, 2020).

2.1.5 Sedentarismo

El sedentarismo se define como un estilo con poca o nula actividad física en la que la mayor parte del tiempo se está en un estado de reposo en el que se requiere el consumo de poca energía, ya sea acostado, tumbado, sentado o recostado. El motivo de ello tiene diversos orígenes que van desde un trabajo que propicia la poca movilidad, algunos problemas de discapacidad que limitan el movimiento o la intensidad del mismo, el uso de tecnologías o aparatos que permiten realizar actividades cotidianas sin mayor esfuerzo, entre otras.

Vivimos en una época en la que, dentro de las urbes, para un gran número de personas, es más fácil disponer de una amplia gama de alimentos, en especial los que son altos en calorías mediante los supermercados y las aplicaciones que se dedican a brindar el servicio de llevar alimentos a domicilio (OECD, 2019).

El avance tecnológico nos ha permitido crear aplicaciones y dispositivos que hacen la vida más fácil en el aspecto de movilidad y comunicación. Esto puede ser tomado como un gran avance en el progreso humano, sin embargo, nos enfrentamos a que las adaptaciones evolutivas que hemos tenido nos hacen requerir de una ingesta calórica proporcional a la gastada mediante las actividades diarias (Hutchinson and Willson, 2012).

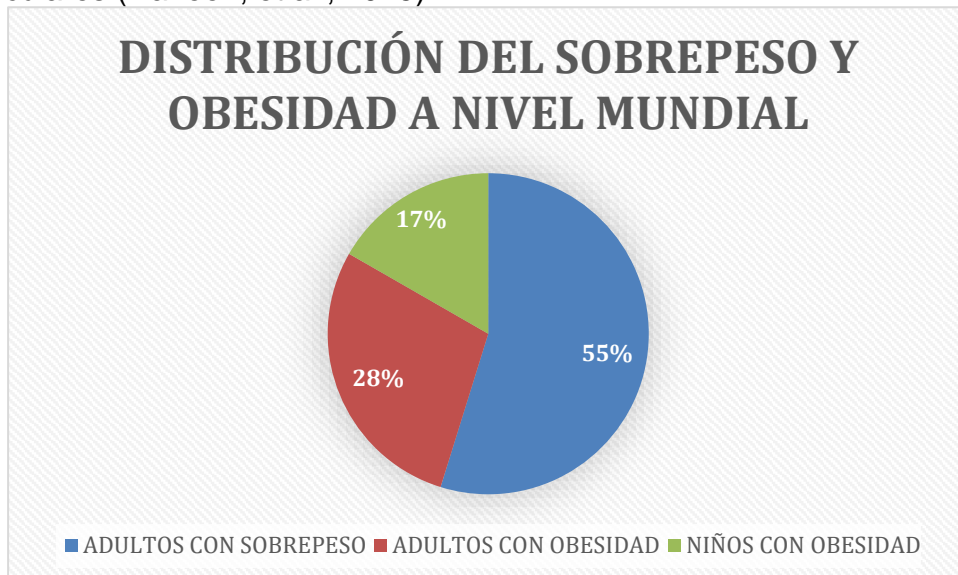
Fenómenos como el trabajo en línea, los trastornos alimenticios, estándares de imagen y moda, estados de estrés y ansiedad mantenidos durante un tiempo prolongado, son cuestiones que han hecho que la obesidad y el sobrepeso estén teniendo un incremento hasta llegar a ser considerados como la pandemia del siglo XXI (Arocha, 2019).

Evolutivamente desarrollamos la capacidad de almacenar energía para poder utilizarla en casos donde no tengamos una fuente de alimento, este almacenamiento se da en los adipocitos, donde los lípidos son transformados en triglicéridos para poder ser almacenados y posteriormente utilizados, fenómenos logrados mediante procesos metabólicos conocidos como lipolisis y lipogénesis (Matthews et al., 2012).

2.1.6 Impacto de la obesidad y el sobrepeso

Datos de la OMS revelan que el número de personas con obesidad y sobrepeso se ha triplicado desde 1975, llegando en 2022 a tener 2,500 millones de personas en situación de sobrepeso u obesidad, lo que equivale a un 35% de la población mundial, de los cuales 1250 millones de adultos (mayores de 18 años) han sido diagnosticados con sobrepeso y 650 millones con obesidad. Al mismo tiempo hay 390 millones de niños (menores de 18 años) con obesidad o sobrepeso (Frühbeck, 2010; OMS, 2024) (Grafica 2).

Estos padecimientos y sus implicaciones impactan directamente en el desarrollo y la economía mundial ya que, se ha demostrado que en los países que forman parte de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) dedican alrededor de un 8.4% del presupuesto destinado para la salud (OECD 2019), a tratar la obesidad, el sobrepeso y las patologías secundarias que estos factores provocan, tales como diabetes y enfermedades cardiovasculares (Harleen, et al., 2015).



Gráfica 2. Distribución del sobrepeso y la obesidad a nivel mundial en 2022 (total 2,500 millones de personas). Más de la mitad son casos de obesidad en adultos y el resto son casos de pacientes en etapa adulta e infantil con un diagnóstico de obesidad. (Información tomada de la OMS, 2024)

En 2016 más de 1900 millones de personas mayores de 18 años tenían sobrepeso, de los cuales, alrededor de 650 millones eran diagnosticados como obesos; donde el 39% de las personas adultas de 18 o más años tenían sobrepeso y el 13% eran obesas. Menciona también que hay 41 millones de niños menores de cinco años tenían sobrepeso o eran obesos y 340 millones de niños y adolescentes de entre 5 y 19 años (OMS, 2018; 2024).

La Región de las Américas tiene la prevalencia más alta de todas las regiones estudiadas por la Organización Mundial de la Salud, con 62,5% de los adultos

con sobrepeso u obesidad, dividiendo esto por género corresponde a un 64.1% en hombres y 60.9% en mujeres del total de la población de la región (OECD, 2019).

Considerando exclusivamente la obesidad, se estima que afecta a un 28% de la población adulta, corresponde a un 26% en los hombres y un 31% en las mujeres. La epidemia también afecta al grupo poblacional de 5 a 19 años, ya que el 33,6% de los niños, niñas y adolescentes han sido diagnosticados con sobrepeso u obesidad, y también un 8% de los niños y niñas menores de cinco años, de acuerdo con las últimas estimaciones de UNICEF, la OMS y el Banco Mundial (OMS, 2021; OPS, 2022).

Dado que cada vez más personas alrededor del mundo padecen obesidad, esta se ha convertido en la enfermedad número uno del siglo XXI, ya que se ha posicionado como uno de los principales problemas de salud pública en numerosos países, llegando a desplazar a las enfermedades infecciosas y la desnutrición (Kaufer-Horwitz, 2020). Por ello es conveniente que, para determinar una estrategia para contrarrestar esta epidemia haya que tener como objeto de estudio el tejido que se ve involucrado en el desarrollo de esta patología, que es justamente el tejido adiposo (Kawai et al., 2021).

2.1.7 Sobrepeso y obesidad en México

En México, la obesidad y el sobrepeso es considerado un problema de salud públicas de gran relevancia, ya que se ha convertido en una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el país, pues según los datos mostrados en 2020 por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), el 75.2% de los adultos mayores de 35 años tenían sobrepeso u obesidad. De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) de 2018, el 35.6% de los niños entre 5 y 11 años y el 41.9% de los adolescentes entre 12 y 19 años tenían o estaban en riesgo de padecer sobrepeso u obesidad (ENSANUT 2018; INEGI 2020).

También se considera que las enfermedades relacionadas con la obesidad y el sobrepeso representan una carga significativa para los sistemas de atención médica en el sector público y que ha ido en aumento constante en el sector privado. Así mismo, los principales factores que han contribuido a la obesidad y el sobrepeso son la dieta rica en grasas y azúcares, la falta de actividad física, el sedentarismo, la urbanización y la pobreza, lo que da como consecuencia un impacto negativo en la calidad de vida y la productividad laboral de las personas (OECD 2019; INEGI 2020).

Esto puede estar relacionado con una cultura gastronómica rica en alimentos de alto nivel calórico y los malos hábitos alimenticios producto de un estilo de vida que favorece a los alimentos callejeros y de preparación rápida debido a la falta de tiempo para cocinar o los altos precios en otro tipo de comidas (Rivera et al. 2015; INEGI 2020).

En México el impacto económico que genera la obesidad es una pérdida de más del 5.3% del PIB debido a que la obesidad afecta directamente a 1 de cada 3 adultos mexicanos (INEGI 2020) y afecta a la fuerza laboral del país provocando una disminución estimada en alrededor de 2.4 millones de trabajos a tiempo completo con lo que se reduce la capacidad de gestionar con eficacia el capital humano del que se dispone en el país a la vez que para tratar a la obesidad y sus comorbilidades se destina más del 8% del gasto en salud (Rivera et al 2015; INEGI 2020).

2.1.8 Tratamiento de sobrepeso y obesidad

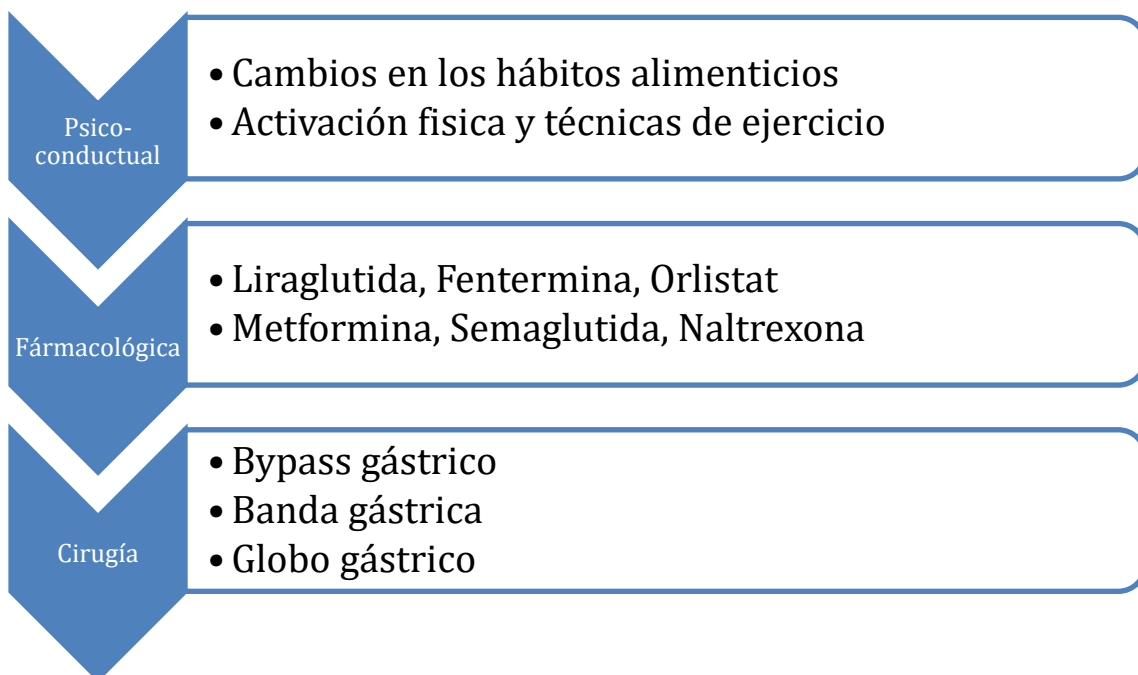
Existen diversos tratamientos para combatir el sobrepeso y la obesidad, como lo son la terapia psico-conductual, terapia farmacológica, procedimientos quirúrgicos, tratamientos herbolarios, transferencia de microbiota y consumo de probióticos y prebióticos, entre otros. Hay algunas otras terapias alternativas sin evidencia científica, pero de uso común en la población está el uso de fajas reductoras, la aplicación de compresas térmicas, la hipnosis, dietas de abstinencia, entre otras (Bray, et al. 2016).

De todas las terapias y tratamientos los que han tenido mejor evidencia y que han demostrado ser efectivos a la hora de mostrar resultados en el tratamiento y control del peso, son 3 (Bray, et al., 2016), los cuales se mencionan a continuación:

Psico-conductual: Basado en dieta y ejercicio: Se enfoca en lograr llegar al peso ideal mediante la modificación de los hábitos alimenticios (equilibrio en el consumo de carbohidratos, proteínas y lípidos) al mismo tiempo que se fomenta la activación física (Bray, et al., 2016).

Farmacológica: Este tipo de terapia se basa en la administración de fármacos que ayuden a la disminución de la ingesta de calorías o a su eliminación más rápida, algunos de estos medicamentos son orlistat, sibutramina, fentermina, naltrexona y liraglutida (Hauptman, 2000).

Cirugía: Se refiere a una intervención quirúrgica cuyo fin es reducir el tamaño del estómago y la modificación de la digestión. Algunas de estas técnicas son la banda, el bypass y el globo gástricos (Luesma, et al., 2022).



La elección de uno u otro tratamiento depende del origen y desarrollo de la patología, la evaluación del caso clínico y, en gran medida, al compromiso del paciente ya que de ello depende la eficacia y eficiencia del tratamiento para lograr los objetivos deseados. Se ha visto que la adherencia y seguimiento del tratamiento varía, teniendo en el caso de las dietas un seguimiento en el 52% de los casos, al ejercicio un 37% y al tratamiento que incluye a ambos factores apenas alcanza el 7.7% de los pacientes (Bray, et al., 2016).

2.2 Antecedentes Específicos

2.2.1 Tejido adiposo

El ser humano, al igual que otros mamíferos, posee dos tipos de tejido adiposo distribuidos en todo el cuerpo en diferentes cantidades, estos dos tipos son el blanco (TAB) y el marrón (TAM), los cuales tienen importantes diferencias entre sí y cumplen distintas funciones que contribuyen a su manera con la homeostasis de nuestro metabolismo (Kawai, et al., 2021). A raíz de las investigaciones realizadas en los últimos 30 años acerca del tejido adiposo, se ha encontrado que no es solo un tejido que almacena energía y que sirve como aislante o protector, sino que se ha demostrado que también cumple con funciones relacionadas a la secreción de distintos factores que regulan el metabolismo no solo de los lípidos, a estos factores se les conoce como adipocinas (Unamuno, et al., 2018) (Tabla 4).

El TAM tiene como función principal la producción de calor mediante la metabolización de ácidos grasos, cualidad obtenida gracias a su alta producción dentro de sus mitocondrias, de la Uncoupling Protein-1 (UCP1) la cual es una proteína que interfiere en la cadena respiratoria de la ATP-sintetasa, lo que hace que sea capaz de producir calor (Esteve, 2013).

El TAB almacena el exceso de energía, que consumimos en la dieta, en forma de triacilgliceroles; también cumple funciones de aislar y proteger órganos vitales y la secreción de algunas moléculas denominadas adipocinas, que cumplen diversos fines. Tiene una disposición predominante dentro del cuerpo humano en el área abdominal, mamaria, cara y glúteos (Esteve, 2013).

La acumulación y disposición de este tejido ha sido evolutiva pues sus principales funciones son las de producir calor, producir y liberar moléculas reguladoras del metabolismo, aislar, proteger y servir como un reservorio de energía de la que podemos disponer en situaciones de escasez alimenticia para poder sobrevivir (Esteve, 2013; Unamuno, et al., 2018).

Cabe resaltar que el papel del tejido adiposo es de suma importancia y no debería ser tomado a la ligera pues a raíz de la ignorancia de su funcionamiento, se ha creado un mito de que este tejido es solo un depósito de energía y un aislante para nuestros órganos por lo que se cree que se puede extraer del cuerpo sin ningún problema mediante procedimientos como la liposucción (Unamuno, et al., 2018).

ADIPOCINAS	INFLUENCIA METABÓLICA
Adiponectina	Sensibilidad a insulina/Inflamación
Adipsina	Inflamación
Angiotensina II	Homeostasis vascular
Angiotensinógeno	Homeostasis vascular
Apolipoproteína E	Metabolismo lipídico
Apelina	Homeostasis vascular
Enzima convertidora de angiotensina	Homeostasis vascular
Factor de necrosis tumoral alfa	Sensibilidad a insulina/Inflamación
Factor de crecimiento del endotelio vascular	Angiogénesis
Factor de crecimiento transformante beta	Migración, adhesión celular, crecimiento y diferenciación tisular.
Factor de crecimiento insulínico tipo I	Sensibilidad a insulina/metabolismo lipídico
Factor de crecimiento nervioso	Crecimiento y diferenciación tisular
Factor de crecimiento de fibroblastos	Angiogénesis
Factor de necrosis tumoral alfa	Sensibilidad a insulina/Inflamación
Inhibidor del activador del plasminógeno	Homeostasis vascular
Interleucinas (IL-1, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18)	Inflamación
Leptina	Control de la saciedad
Lipasa sensible a hormonas	Metabolismo lipídico
Lipoproteína lipasa	Metabolismo lipídico
Molécula de adhesión intercelular 1	Activación de macrófagos
Neuropéptido Y	Proliferación de preadipocitos
Omentina	Sensibilidad a la insulina
Prostaglandina I2 y E2	Homeostasis vascular/Inflamación
Proteína C reactiva	Inflamación
Proteína ligadora de retinol-4	Metabolismo lipídico
Proteína quimioatrayente de monocitos-1	Incorporación de macrófagos al tejido
Proteína transferidora de ésteres de colesterol	Metabolismo lipídico
Resistina	Sensibilidad a la insulina/Inflamación
Vasplina	Sensibilidad a la insulina
Visfatina	Sensibilidad a insulina/inflamación

Tabla 4. Adipocinas producidas en el TAB y su relación o implicación en el metabolismo. (información obtenida de Unamuno et al., 2018; Esteve, 2013).

2.2.2 Papel del tejido adiposo en la obesidad

La obesidad y el sobrepeso se desarrollan a raíz de una descompensación entre la ingesta de calorías y las calorías utilizadas, siendo mayores las que ingerimos, lo que propicia a que el resto de calorías no utilizadas se metabolicen y almacenen en forma de triacilglicérolas al interior de los adipocitos, lo que implica un aumento en su tamaño y masa (Unamuno, et al., 2018; OMS 2024).

Tenemos tejido graso a lo largo del cuerpo, sin embargo, hay algunas zonas donde se concentra una mayor cantidad de este tejido, conocidas como depósitos de grasa. Para los hombres estos depósitos están en el área abdominal y pectoral; para las mujeres están en abdomen, caderas y senos. Siendo para los hombres una forma androide (forma de manzana) y para las mujeres una forma ginoide (forma de pera) (Mathieu, 2009).

Es por estas razones que la medición de la talla, en IMC, el porcentaje de grasa y músculo, la circunferencia de la cintura y la actividad física son los datos requeridos para el diagnóstico de sobrepeso y obesidad, pues permiten tener un parámetro (CENETEC, 2018).

Este aumento en los depósitos de tejido adiposo es resultado del desequilibrio en el consumo de calorías y el gasto de las mismas, comúnmente propiciado por un estilo de vida sedentario (Unamuno, et al., 2018).

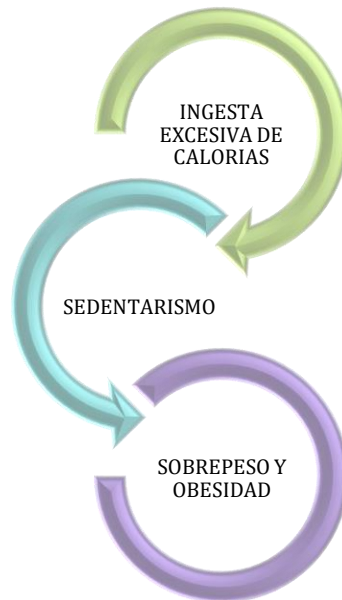


Figura 3. El sobrepeso y la obesidad suelen estar precedidos por hábitos cognitivo-conductuales que los propician mediante la ingesta excesiva de calorías y un estilo de vida sedentario. (Información tomada de Unamuno, et al., 2018)

2.2.3 Diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) es una patología cuyo origen es una deficiencia en el funcionamiento de la insulina, ya sea por una deficiencia en su producción, liberación o una deficiencia en la efectividad de esta hormona. Se divide en 3 clases de diabetes que son el tipo 1 (DM1), tipo 2 (DM2) y Gestacional (IDF, 2023). Sin embargo, existe un subtipo de diabetes llamado otros tipos de diabetes (MODY y LADA) en las que se comprenden diversas afecciones que originan diabetes y cuyo tratamiento difiere de los otros 3 tipos (Sanzana y Durruty, 2016).

De estos tipos de diabetes es la de tipo 2 la que por sí sola representa un 90% de los casos totales diagnosticados con diabetes a nivel mundial (IDF 2023). Son la obesidad y el sobrepeso los dos factores de riesgo predominantes en el desarrollo de este tipo de diabetes (Maggio y Pi-Sunyer, 2003).

TIPO	DESCRIPCIÓN	% DE PACIENTES
Tipo 1	<ul style="list-style-type: none">- Este tipo de diabetes puede presentarse a cualquier edad.- Es más frecuente su diagnóstico en niños y adolescentes.- Las células beta producen una escasa cantidad de insulina o no la producen.- De origen autoinmune.	5%
Tipo 2	<ul style="list-style-type: none">- Hay una deficiencia en la producción de insulina o una ineficiencia en su uso- Se desarrolla a través de un estilo de vida sedentario y con alta ingesta de alimentos- Puede prevenirse o remitirse- No tiene cura	90%
Gestacional	<ul style="list-style-type: none">- Se desarrolla durante el embarazo- Afecta tanto a la madre como al bebé- Sus síntomas suelen confundirse con el proceso de la gestación- Puede evolucionar a DM2	3%
MODY	<ul style="list-style-type: none">- Similar a DM2- Suele afectar a población de alrededor de 25 años de edad- Causada por herencia genética- Mayor prevalencia en hombres	1%
LADA	<ul style="list-style-type: none">- Hay una deficiencia en la producción de insulina- De origen autoinmune, se generan anticuerpos en contra de las células Beta del páncreas- Se presenta más comúnmente en adultos mayores a 35 años	1%

Tabla 5. Tipos de diabetes con sus principales características y el porcentaje que representan del número total de pacientes con dicha patología a nivel mundial. (Información tomada de MedlinePlus, 2023.)

2.2.4 Diabetes Mellitus tipo 2

La DM2 es un desorden metabólico caracterizado por una concentración mayor a 126 mg/dL de glucosa en sangre en ayuno, con alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas ingeridos en la dieta, ocasionado por un defecto en la secreción de insulina, su mecanismo de acción o en ambas (Alberti y Zimmet, 1996).

Los signos y síntomas más frecuentes en esta patología son poliuria, polidipsia, fatiga, debilidad, disminución de la visión, infecciones superficiales frecuentes y mala cicatrización de heridas (American Diabetes Association, 2014).

La Organización Mundial de la Salud, ha reportado que el número de personas con diabetes en todo el mundo aumentó de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014, con lo que estamos hablando que los casos de diabetes se dispararon hasta aumentar casi 4 veces en cantidad en poco más de 30 años. Con respecto a la DM en México, el 14 % de todas las muertes a nivel nacional son causadas por diabetes. De toda la población mexicana, la prevalencia de diabetes es del 10.4 %, de factores de riesgo como la obesidad es del 27.6 % y de inactividad física es del 25.4 % (González-Heredia, et al., 2018), por lo que un cuarto de la población mexicana es vulnerable a este padecimiento.

Típicamente el desarrollo de la diabetes tipo 2 va relacionado a los hábitos alimenticios y a la actividad física pues se ha demostrado que está relacionada estrechamente con el sobrepeso y la obesidad, siendo la prediabetes el puente que las conecta (González-Heredia, et al., 2018).

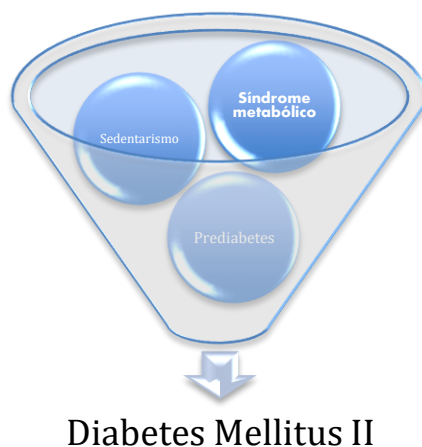


Figura 4. Simplificando el desarrollo de la diabetes mellitus 2, puede explicarse como el conjunto del desarrollo de prediabetes, hábitos sedentarios y el desarrollo de síndrome metabólico. (Información tomada de Alberti y Zimmet, 1996).

2.2.5 Prediabetes

En la etapa de prediabetes los pacientes manejan unos niveles de glucosa en ayunas entre 100-125 mg/dl de glucosa, los cuales son mayores a los de una persona sana pero no lo suficiente para ser diagnosticado con diabetes donde los niveles de glucosa superan los 125mg/dl (González-Heredia, et al., 2018).

Los factores de riesgo para desarrollar esta afección son el sobrepeso, una mala alimentación, el sedentarismo, una circunferencia de cintura mayor a 90 cm, el grupo étnico al que se pertenece, antecedentes familiares, entre otros padecimientos como el síndrome de ovario poliquístico (González-Heredia et al. 2018; Mayo Clinic, 2023).

Otro de los factores de riesgo importantes para el desarrollo de prediabetes y diabetes es el síndrome metabólico que es diagnosticado cuando ciertas afecciones ocasionadas por el sedentarismo y la dieta se desarrollan junto al aumento de peso de manera desmedida, se asocian con la resistencia a la insulina y aumentan el riesgo de padecer diabetes, enfermedades cardíacas y accidente cerebrovascular (Engin, 2017; Mayo Clinic, 2023).

Una combinación de tres o más de estas afecciones generalmente se denomina síndrome metabólico:

- Presión arterial alta
- Niveles bajos de las lipoproteínas de alta densidad
- Triglicéridos altos
- Niveles altos de glucosa en la sangre
- Gran tamaño de la cintura (superior a los 90 cm de circunferencia)

2.2.6 Tratamiento

El tratamiento para la diabetes varía dependiendo de distintos factores como el tipo de diabetes, el tiempo que se ha padecido esta patología, si existen otras enfermedades crónicas presentes en el paciente, etapa en que se encuentra el desarrollo de la enfermedad y los hábitos alimenticios y la actividad física de cada paciente. Sin embargo, todos van enfocados a hacer funcionar mejor a la insulina y estimular su liberación con el fin de un óptimo control glicémico (Maggio y Pi-Sunyer, 2003; González-Heredia Tonatiuh et al., 2018).

Los tratamientos para el control de la DM2 constan de cambios conductuales que incluyen hábitos alimenticios y la realización de actividad física, el mantenimiento de algunas metas clínicas para poder controlar los niveles de glucosa (Maggio y Pi-Sunyer, 2003).

También existen otros tratamientos como cirugía bariátrica, trasplantes y el uso de insulina vía subcutánea. A pesar de ello, el tratamiento más utilizado es una combinación entre cambios de hábitos, acompañados de la prescripción de fármacos como metformina, glimepirida, repaglinida, gliburida, linagliptina, sitagliptina, pioglitazona, acarboza, dapaglifozina, empaglifozina, pramlintida, entre otros (Alarcón, et al. 2018; Pérez, 2021).

Tipos	Características
Sensibilizadores a la acción de insulina	Disminuye la producción hepática de glucosa Aumenta su captación en los tejidos grasos y musculares
Secretagogos de insulina	Estimulan la liberación de insulina por las células beta del páncreas
Inhibidores de alfa glucosidasa	Inhibe la acción de la alfa glucosidasa de cepillo del enterocito Disminuye la absorción de la glucosa
Inhibidores de la DPP-4	Inhiben la acción de la Dipeptidilpeptidasa 4 Prolonga la vida de las incretinas
Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa	Reducen la absorción de la glucosa a nivel renal Se excreta la glucosa por vía urinaria
Agonistas de receptores para GLP-1	Estimulan la secreción de insulina Retrasan el vaciado gástrico Reducen la síntesis de glucagón

Tabla 6. Tipos de medicamentos más frecuentes utilizados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. (Información tomada de Alarcón, et al., 2018)

3. Justificación

La obesidad y el sobrepeso afectan a más 35% de la población mundial y los pronósticos apuntan a que cada vez serán más personas con este padecimiento. Esto ha generado impactos en la calidad y esperanza de vida de millones de seres humanos, al tiempo que se convierte en un problema de salud pública preocupante debido al aumento en el gasto público que se destina para atender estas patologías y aquellas que están relacionadas a las mismas.

Dicho gasto público ha llegado a ser hasta un 6% del PIB de los países de la OCDE, siendo México y Estados Unidos las dos naciones con el mayor número de casos de sobrepeso, obesidad y diabetes.

La obesidad y el sobrepeso no son causas directas de muerte, pero forman parte de los factores de morbilidad y mortalidad de nuestra población pues estas dos afecciones se encuentran relacionadas a 5 de las 10 principales causas de muerte a nivel mundial.

Por lo anterior mencionado son de suma importancia los trabajos e investigaciones realizadas en torno a la prevención, tratamiento y cuidados de estas patologías. Alrededor del mundo existen diversos planes y programas nacionales que van en pro de atender este problema de salud pública y se han diseñado estrategias en torno a su tratamiento.

El desarrollo de alternativas en terapias farmacológicas para estos padecimientos se ha dado con la síntesis y producción de moléculas como la Semaglutida, la cual es una molécula usada en primera instancia para el tratamiento de la Diabetes Mellitus, con el efecto secundario de que ayuda en el control del peso corporal.

Es por ello que este medicamento ha sido altamente demandado por personas con problemas de sobrepeso llegando incluso a automedicarse, por esto es que este trabajo va enfocado a discernir que tan beneficioso es para el tratamiento de diabetes y su uso como terapia para el control de peso.

4. Objetivo general

Establecer el papel de la Semaglutida en el control de peso y sus implicaciones en la población.

5. Objetivos particulares

1. Describir las características bioquímicas de la Semaglutida y su comparación con otros fármacos relacionados a los tratamientos de diabetes y trastornos de peso.
2. Caracterizar las acciones farmacológicas en individuos sanos y con trastornos de peso.
3. Analizar el uso y aplicación de semaglutida como regulador de peso.
4. Efectos de la Semaglutida en la población.

6. Semaglutida

6.1 ¿Qué es?

La semaglutida es una molécula agonista del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) de acción prolongada, con una vida media de 5 días, en su versión subcutánea se aplica una vez por semana mientras que vía oral se administra una vez al día debido a que su biodisponibilidad está reducida por acción enzimática y las condiciones estomacales. Contribuye a la liberación de insulina y a la disminución del apetito al retrasar el vaciado gástrico (González-Heredia et al., 2018).

En 2017 fue aprobado el uso de este medicamento, en su versión de pluma (Ozempic), por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) y en 2019 el mismo organismo aprobó el uso de la versión oral (Rybelsus). Ambas versiones autorizadas para su uso como tratamiento de la diabetes mellitus. En 2021 la FDA aprobó el uso de Wegovy como tratamiento para la pérdida de peso. Wegovy es de administración subcutánea, contiene semaglutida adicionada con vitaminas y se administra una vez por semana (Pérez, 2021).



Semaglutida en su versión subcutánea para el tratamiento de DM2 se comercializa con el nombre de Ozempic en 2 presentaciones de 0.25/0.5 y 1 mg (imagen original).

La administración de Ozempic es una vez por semana, vía subcutánea y en el área abdominal preferentemente, pero también puede hacerse en los brazos o en las piernas, justo en el muslo siguiendo las instrucciones expuestas en la figura 5.

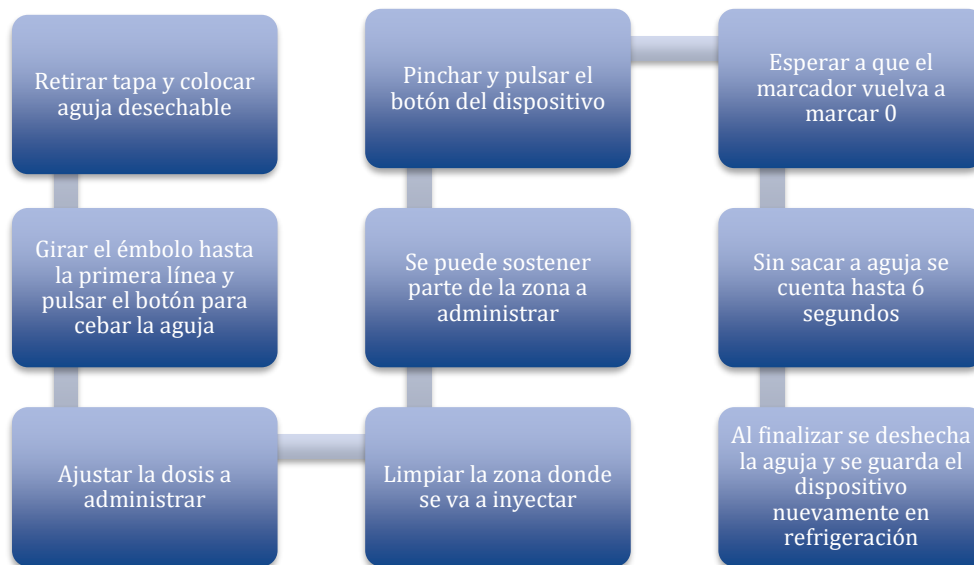


Figura 5. Instrucciones para la administración de Ozempic. (Figura original)

Dada su efectividad como factor hipoglucemiante y supresor del apetito es una de las mejores opciones para el tratamiento de la diabetes y la obesidad hasta el momento (American Diabetes Association, 2014; Engin, 2017), es por ello que tras darse a conocer los resultados de este medicamento por medio de redes sociales, un gran número de personas con obesidad o sobrepeso han optado por consumir este fármaco con la finalidad de perder peso.

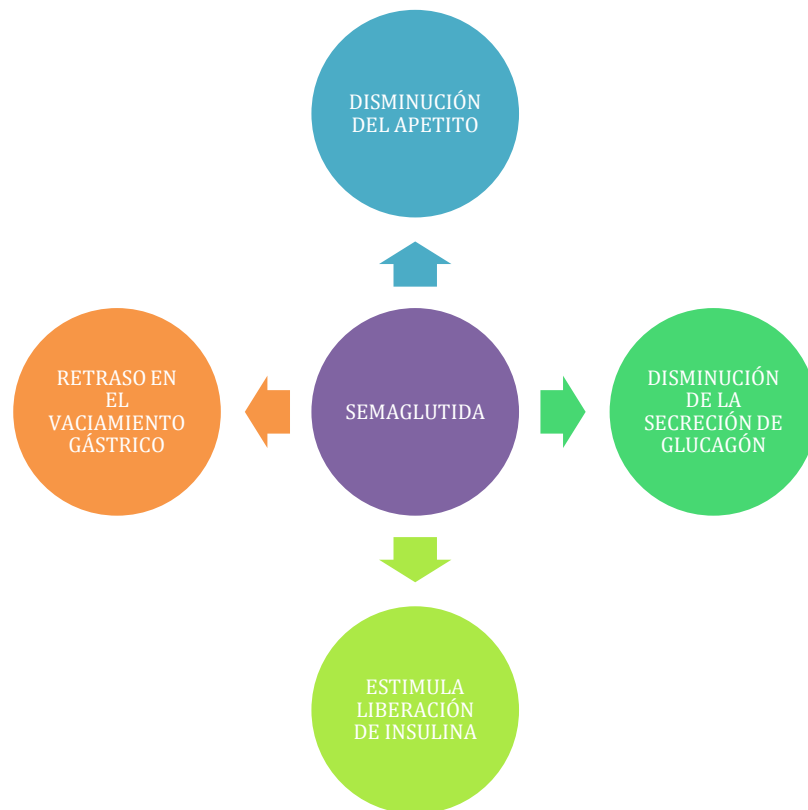


Figura 6. Efectos de la Semaglutida en el control glicémico y control del apetito. Estos efectos hacen que sea posible usar este medicamento como tratamiento para la diabetes y al mismo tiempo ayudar en la pérdida de peso (Información obtenida de Mayo Clinic, 2023).

6.2 Péptido similar al Glucagón tipo 1

Es una hormona sintetizada en las células L intestinales y es liberado en la presencia de nutrientes en la luz del intestino delgado (Pérez, 2021), tiene una vida media de apenas unos 4 minutos ya que es degradada rápidamente por la enzima dipeptidil-piptedasa 4 (DPP4).

Su funcionalidad fisiológica se basa en el control de la concentración de glucosa en sangre, aunque también desempeña múltiples funciones en la homeostasis metabólica después de la absorción de nutrientes. Dentro de las actividades biológicas del GLP-1 está la estimulación de la secreción de insulina dependiente de la glucosa y la biosíntesis de insulina, la inhibición de la secreción de glucagón y del vaciado gástrico, y la inhibición de la ingesta de alimentos (Escalada, 2014).

Se ha demostrado que GLP-1 también tiene efectos tróficos sobre las células beta pancreáticas. No solamente estimula su proliferación, sino que, también mejora la diferenciación de nuevas células beta a partir de células progenitoras del epitelio ductal pancreático (Escalada, 2014; Zhou, et al., 1999). El GLP-1 también ha demostrado ser capaz de inhibir la apoptosis de las células beta pancreáticas en algunas especies incluyendo las humanas (Zhou, et al., 1999).

Dado que el número normal de células beta se mantiene en un equilibrio entre la apoptosis y la proliferación, esta observación plantea la posibilidad de que el GLP-1 podría ser útil como agente terapéutico en condiciones que cursan con aumento de la apoptosis de las células beta, como son la DM1 y la DM2 (Farilla, et al., 2003; Escalada, 2014; Overgard, et al., 2019).

6.3 Agonistas de GLP-1

El desarrollo de terapias para el tratamiento de diversas patologías basadas en péptido y proteínas ha tenido un incremento desde inicios de los 2000, enfrentando dificultades en el desarrollo de terapias vía oral por lo que hasta el 2019 solo había opciones administradas vía subcutánea (Lau y Dunn, 2018; Zhu, et al., 2021)

Dicha dificultad se debe a la escasa biodisponibilidad de estas terapias cuando son administradas vía oral, por esta razón es que las terapias para el tratamiento de enfermedades crónicas como la DM2 son administradas vía subcutánea (Lau y Dunn, 2018; Brayden, et al., 2020). Entre las razones por las cuales el desarrollo de terapias vía oral es tan complicado es debido a las condiciones estomacales a las que se enfrenta el medicamento y la baja permeabilidad intestinal para este tipo de moléculas (Spain, et al., 2016; Alizic, et al., 2017).

Los agonistas de receptores GLP-1 han demostrado ser altamente eficientes en el tratamiento de la DM2 (Zhu, et al., 2021) al mantener un buen control de la glucemia al tiempo que ayuda con la pérdida de peso al disminuir el apetito y retrasar el vaciamiento gástrico (Zhu, et al., 2021; Spain, et al., 2016). También tienen un efecto cardioprotector al reducir el riesgo de eventos cardiovasculares, esto se ha visto al tratar a pacientes con potencial riesgo cardiovascular y ver una reducción de ese riesgo tras ser tratados con alguna opción de estos agonistas (Alizic, et al., 2017; Marso, et al., 2016; Boer, et al., 2020).

Desde 2005 se han aprobado 5 medicamentos para su uso como terapia en el tratamiento de DM2 (Lau y Dunn, 2018), en orden cronológico estos son exenatida, liraglutida, dulaglutida, lixisenatida, y semaglutida, todas administradas vía subcutánea. En 2018 se aprobó una versión de duración extendida de exenatida y en 2019 fue aprobada la versión en tabletas de semaglutida.

El desarrollo de terapias con péptidos y proteínas administrados vía oral se ha intentado desde 1923 al tratar de crear una píldora de insulina que sustituyera su administración subcutánea (Zhu, et al., 2021). Sin embargo, esto no ha sido posible hasta 2019 debido a diversas barreras y dificultades a las que se enfrentan estas opciones, tales como las condiciones estomacales, las abundantes enzimas que degradan rápidamente estos péptidos, la baja permeabilidad intestinal para estos medicamentos por su tamaño y peso molecular, entre otras (Lau y Dunn, 2018; Brayden et al., 2020).

Es por esto que la creación de una versión oral para estas terapias abre una gama de posibilidades en el desarrollo de más alternativas que permitan tener una amplia variedad de opciones para los pacientes que necesitan de este tipo de tratamientos (Brayden, et al., 2020).

6.4 Semaglutida y su uso como terapia para Diabetes

Como ya se ha descrito anteriormente, el desarrollo de terapias con el uso de péptidos y proteínas para el tratamiento de enfermedades como la diabetes DM tiene sus inicios con la síntesis de la insulina en 1921 (Lau y Dunn, 2018).

La molécula de Semaglutida es la más recientemente desarrollada, para el tratamiento de la diabetes, perteneciente a la familia de los agonistas del receptor de GLP-1 (Pérez, 2021). Su acción es llevada a cabo al unirse selectivamente a los receptores de GLP-1 estimulando la secreción de insulina al tiempo que disminuye la secreción de glucagón en presencia de niveles altos de glucosa en sangre; este proceso provoca un retraso en el vaciamiento gástrico en la fase posprandial (Lau y Dunn, 2018), lo que propicia un mejor control de los índices glucémicos de los pacientes que la consumen.

Otra de las grandes ventajas es el periodo de administración de este medicamento en su versión subcutánea pues al ser una dosis semanal permite a los usuarios tener un estilo de vida en el que no tienen que dedicar determinado tiempo y atención diaria a consumir o administrar su tratamiento, tan como si lo es con algunas otras opciones como con la insulina o la metformina o incluso algunos otros agonistas de GLP-1 (Spain, et al., 2016).

Además, se ha demostrado que los pacientes cuyo tratamiento se ha llevado a cabo con Semaglutida han tenido mejoras en su calidad de vida al reducir el riesgo de evento cardiovascular, reducción en la albuminuria, mejor control de la presión arterial y retrasando la progresión de la enfermedad renal diabética (Alizic, et al., 2017).

El uso de este tratamiento ha demostrado ser muy eficaz en el tratamiento de DM pues no solo ayuda con la regulación de los niveles de glucosa en sangre, sino que al mismo tiempo es una excelente opción gracias a que los efectos secundarios que otras terapias presentan, este tratamiento no las presenta. También es remarcable que en se siguen haciendo pruebas con pacientes diabéticos que han tenido ya tratamientos con otro tipo de fármacos y se ha visto una reducción en el riesgo de generar algún otro problema como el evento cardiovascular y la falla renal (Marso, et al., 2016; Boer, et al., 2020).

También se ha demostrado con estudios clínicos qué el uso de este tratamiento tiene mejores resultados en el control glucémico que los tratamientos tradicionales vía oral y subcutánea con insulina, pues solo el 6% de los pacientes ha tenido eventos hipoglucémicos frente al 11% de los pacientes tratados con insulina glargina (Mark, et al., 2021).

6.5 Versión oral de Semaglutida

El lanzamiento de Ryblessus en 2019 supuso un monumental logro en la industria farmacéutica y en el diseño y desarrollo de terapias y tratamientos para la DM2, ya que los intentos previos de crear una opción oral a partir de esta clase de medicamentos, fueron sido un fracaso debido a la biodisponibilidad de estos fármacos (Vanita, 2022). Pues desde 1923 se ha intentado desarrollar una versión oral que ayude en el tratamiento de DM2, ya que en ese año fue el primer intento de desarrollar una fórmula para la insulina en una versión oral (Harrison, 1923)

Para poder desarrollar una versión oral, la molécula de Semaglutida ha sido co-formulada con un potenciador de absorción, para macromoléculas administradas por vía oral, llamado sodio-N-(8[2 hidroxibenzoyl]amino) caprilato (SNAC, por sus siglas en inglés) para facilitar la absorción transcelular a través de la mucosa gástrica (Buckley, et al., 2018).

Una vez traspasada la barrera gástrica, se distribuye en el plasma con una unión a proteínas plasmáticas de >99% (Jensen, et al., 2018) y termina siendo excretado a través de la orina y las heces tras ser metabolizado (Jensen, et al., 2017).

Para su consumo se ha determinado que la administración de este medicamento es más recomendable su uso por las mañanas, 30 minutos después del desayuno y con un volumen de agua potable de entre 120 y 240 ml.



Versión oral de Semaglutida. Se comercializa con el nombre de RYBELSUS en 3 presentaciones de 3, 7 y 14 mg cada comprimido. (Imagen de diseño propio)

7. Discusión

Actualmente hay una prevalencia en el estilo de vida sedentario, propiciado por el desarrollo e innovación de tecnologías de la comunicación que facilitan actividades y disminuyen la necesidad de actividades físicas, tales como ir a trabajar, conseguir alimentos, relacionarse con otras personas o transportarse de un lugar a otro. Hoy tenemos tecnologías que permiten el trabajo desde casa, pedir comida a domicilio, educación remota y demás actividades que ahora pueden hacerse desde casa a través de plataformas en internet (Frühbeck, 2010; OMS, 2020).

A lo anterior se le suma una dieta basada mayormente en productos con un contenido alto en calorías como lo son los alimentos ultra procesados, ya que estos productos suelen estar listos para ser consumidos, no requieren de una preparación previa o están hechos para estar listos en poco tiempo como lo es la comida instantánea o comida rápida. Algunos de estos productos también suelen estar hechos con ingredientes que nos hacen relativamente adictos a ellos (Kaufer-Horwitz, 2020; Hutchinson and Wilson, 2012).

Ambos factores han propiciado que las personas que llevan un estilo de vida sedentario y una dieta alta en calorías desarrollen obesidad o sobrepeso, lo que ha elevado las cifras de pacientes a un ritmo alarmante en todo el mundo. Por ello los tratamientos y la investigación enfocadas al tratamiento y atención de estas patologías ha ido en aumento ya que desarrollar obesidad o sobrepeso es un factor que aumenta la probabilidad de padecer otras patologías como diabetes, hipertensión, osteoporosis y cardiomiopatías (OMS, 2021; Kawai et al., 2021; Harleen, et al. 2015).

Una de las terapias farmacológicas más recientes es la Semaglutida, la cual es análogo del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). Se comercializa en su versión subcutánea como Ozempic y en versión oral como Rybelsus. Este producto fue aprobado en 2017 y 2019, respectivamente, por la FDA como terapia para la diabetes mellitus y de allí se expandió su uso en el resto del mundo. Si bien ya se habían creado alternativas de terapias con el uso de agonistas a GLP-1, Ozempic fue la primera versión en la que su administración es semanal y no diaria como las opciones anteriores hechas a partir de otras moléculas (Alarcón, et al. 2018; Pérez, 2021).

A partir de su uso como en pacientes con diabetes, se comenzaron a realizar numerosos estudios clínicos en los que se veía no solo una mejora en el control de los niveles de glucosa sino también en el control de peso de quienes usaban este medicamento (Pérez, 2021).

Es en 2020 cuando, a través de redes sociales, se dan a conocer los efectos que Ozempic tiene en cuanto a la pérdida de peso, lo que ocasionó que surgiera material en el que se recomendaba e incitaba a las personas al uso de esta alternativa, con la promesa de una pérdida de peso rápida (Pérez, 2021).

7.1 Relación sobrepeso, obesidad y diabetes mellitus tipo 2

Se puede considerar al sobrepeso como un paso previo a la obesidad si lo tomamos en cuenta como un nivel entre el peso ideal y la obesidad moderada, teniéndole como un estado de alerta para modificar las conductas y los hábitos alimenticios y de actividad física en personas que lo desarrollan. Sin embargo, de seguir así tendría una alta posibilidad de desarrollar problemas con el metabolismo de todo lo que se ingiere a través de la dieta pudiendo incluso llegar a desarrollar síndrome metabólico.

La obesidad es un factor de riesgo que conlleva a incrementar las posibilidades de desarrollar DM2 y las complicaciones que esto puede generar (Drucker, 2020). De este modo ambas enfermedades se encuentran estrechamente relacionadas tanto en su fisiopatología como en su tratamiento (Drucker, 2020; Jamy et al., 2021) pese a los diferentes orígenes que estas puedan tener.

La prevalencia en la relación entre el sobrepeso, obesidad y diabetes hace notar que están estrechamente relacionados en su desarrollo (Jamy et al., 2021; Maggio y Pi-Sunyer, 2003). Esto permite a la vez tener un mejor tratamiento pues, el desarrollo de estas 3 patologías tiene similitudes pues son problemas de origen metabólico que son influenciados por los hábitos de actividad física y el tipo de dieta alimenticia (West y Kalbfleish, 1996; Hu, et al., 20001; Must et al., 1999).

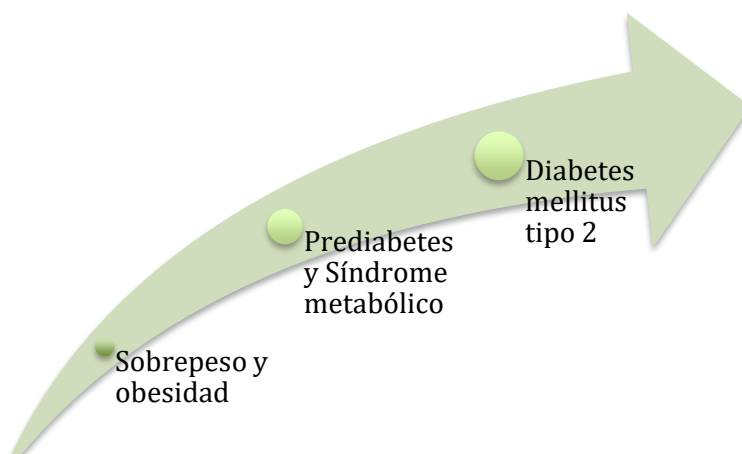


Figura 7. El desarrollo de la obesidad, prediabetes y diabetes puede considerarse como un mismo proceso producido por hábitos alimenticios y de actividad física que propician una descompensación de los niveles de glucosa en sangre (Información obtenida de Drucker, 2020).

8. Conclusiones

Las actuales investigaciones acerca del uso de Semaglutida en pacientes con DM2 los ponen como una de las mejores alternativas para el tratamiento de esta patología, pues no solo apoya en el control de los índices glucémicos, sino que también promueve una reducción de peso, tiene efectos cardioprotectores y no produce daño renal.

El desarrollo de Semaglutida en su versión oral es un avance alentador en la producción de otros fármacos basados en péptidos, pues esta es la primera molécula en lograr ser utilizada en versión subcutánea y versión oral, ya que las otras opciones solo se han podido desarrollar en versión inyectable.

En su uso como tratamiento de la obesidad y el sobrepeso ha tenido resultados favorables dado sus escasos efectos secundarios que, de presentarse, van de leves a moderados, lo que ayuda a que los pacientes se adhieran con mayor facilidad al tratamiento.

Aún después de tener estos efectos beneficiosos y de los escasos efectos adversos, cabe mencionar que las investigaciones analizadas en este trabajo, estuvieron bajo condiciones que pueden no apegarse a lo que suceda en la vida real. Por ello he de resaltar que uno de los posibles efectos secundarios que se presenten en los usuarios de Semaglutida, es el "efecto rebote" debido a la no adherencia al tratamiento ya sea por condiciones de disciplina del paciente o por la inaccesibilidad económica a esta molécula.

9. Bibliografía

Administración federal de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) (2021). La FDA aprueba un nuevo tratamiento farmacológico para el control de peso crónico, el primero desde 2014. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-aprueba-un-nuevo-tratamiento-farmacologico-para-el-control-de-peso-cronico-el-primero-desde>

Alarcón A, Gómez P, De Regules S, Pardinás MJ, Rodríguez FL, Díaz EJ. (2018) Actualidades en el tratamiento farmacológico a largo plazo de la obesidad. ¿Una opción terapéutica? Med In Mex. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S018648662018000600013&lng=pt&nrm=iso&tlng=es

Alberti KG, Zimmet PZ. (1998) Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabetes Medical Center. DIABETIC MEDICINE, 1998; 15: Pag. 539–553

Alicic, R. Z., Rooney, M. T., & Tuttle, K. R. (2017). Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. Clinical journal of the American Society of Nephrology, 12(12), 2032-2045.

American Diabetes Association. (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. Volume 37, Supplement 1, January 2014. Pag. 81-90. DOI: 10.2337/dc14-S081.

Arocha Rodulfo, J.I. (2019) Sedentarismo, La Enfermedad Del Siglo XXI. Clin. Investig. Arterioscler, 31, Pag. 233–240.

de Boer, I. H., Caramori, M. L., Chan, J. C., Heerspink, H. J., Hurst, C., Khunti, K., ... & Rossing, P. (2020). KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney international*, 98(4), S1-S115. Disponible en:
<http://www.kidneyinternational.org/article/S0085253820307183/fulltext>.

Bray, G. A., Frühbeck, G., Ryan, D. H., & Wilding, J. P. H. (2016). Management of obesity. *The Lancet*, 387(10031), 1947–1956.

Brayden DJ, Hill TA, Fairlie DP, Maher S, Mrsny RJ. (2020) Systemic delivery of peptides by the oral route: formulation and medicinal chemistry approaches. *Adv Drug Deliv Rev.* 157:2–36. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.05.007>.

Buckley ST, Bækdal TA, Vegge A, Maarbjerg SJ, Pyke C, Ahnfelt-Rønne J, et al. (2018) Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Sci Transl Med* 10 ED 70-74. DOI:
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aar7047>

Maggio, C. A., & Pi-Sunyer, F. X. (2003). Obesity and type 2 diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 32(4), 805-822.

Diagnóstico y tratamiento del sobrepeso y la obesidad exógena (2018). Guía de referencia rápida: Guía de práctica clínica. México, CENETEC. Consultado en mayo 2024. Disponible en:
<http://imss.gob.mx/profesionalesalud/gpc>

Drucker DJ. (2020) Advances in oral peptide therapeutics. *Natural Review Drug Discovered.* Vol. 19:277–89. DOI:
<https://doi.org/10.1038/s41573-019-0053-0>.

Engin, A. (2017). The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. *Obesity and lipotoxicity*, Pag.1-17.

Escalada, F. J. (2014). Fisiología del GLP-1 y su papel en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. *Medicina Clínica*, 143, 2–7.

Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, Li CS, Khoury N, Noushmehr H, et al. (2003) Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology*. Volume 144, Issue 12, 1 December 2003, Pages 5149- 5158 DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2003-0323>

Fernandez R. (2022) Ranking de los países con mayor número de personas obesas a nivel mundial en 2022. Statista. Recuperado en agosto 2024. Disponible en:

<https://es.statista.com/estadisticas/1372326/ranking-de-paises-por-numero-de-obesos-por-pais-a-nivel-mundial>

Frühbeck G. (2010) Overview of adipose tissue and its role in obesity and metabolic disorders. *Adipose Tissue Protocols*. 2 ed. Totowa: Human Press. Page 1-22.

González-Heredia, T., Méndez-Del Villar, M., Hernández-Corona, D., Mercado-Sesma, A. R., González-Heredia, O. N., Avelar-García, C. E., & Zuñiga, L. Y. (2018). Obesidad: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Acta de Ciencia en Salud*, (6), 17-29.

Harleen K. Dyal et al. (2015) Concurrent Obesity, Diabetes, and Steatosis Increase Risk of Advanced Fibrosis Among HCV Patients: A Systematic Review DOI 10.1007/s10620-015-3760-3

Harrison GA. (1923). Insulin in alcoholic solution by the mouth. *Branding Medical Journal* Ed2 Pag: 1204–1205.

DOI:<https://doi.org/10.1136/bmj.2.3286.1204>.

Hauptman J. (2000) Orlistat: selective inhibition of caloric absorption can affect long-term body weight. *Endocrine*;13(2):201-6.

Hu F. B., Manson, J. E., Stampfer, M. J., Colditz, G., Liu, S., Solomon, C. G., & Willett, W. C. (2001). Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *New England journal of medicine*, 345(11), 790-797.

Hutchinson, A.D.; Wilson, C. (2012) Improving Nutrition and Physical Activity in the Workplace: A Meta-Analysis of Intervention Studies. *Health Promot. Int.*, 27, 238–249.

Instituto Nacional de Geografía y Estadística (INEGI) (2020). Prevalencia de obesidad, hipertensión y diabetes para los municipios de México 2018. Estimación para áreas pequeñas. Disponible en:

https://www.inegi.org.mx/contenidos/investigacion/pohd/2018/doc/a_peq_2018_nota_met.pdf

Instituto Nacional de Geografía y Estadística (INEGI) (2020). Estadística a propósito del día mundial contra la obesidad. Comunicado de prensa 528/20. INEGI/INSP. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT).

International Diabetes Federation (IDF). (2023). About Diabetes. Disponible en: <https://idf.org/about-diabetes/introduction/>.

Jamy Ard., Fitch, A., Fruh, S., & Herman, L. (2021). Weight loss and maintenance related to the mechanism of action of glucagon-like peptide 1 receptor agonists. *Advances in therapy*, 38(6), 2821-2839.

Jensen, L., Helleberg, H., Roffel, A. D., van Lier, J. J., Bjørnsdottir, I., Pedersen, P. J., ... & Pedersen, M. L. (2017). Absorption, metabolism and excretion of the GLP-1 analogue semaglutide in humans and nonclinical species. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104, 31-41.

Jensen, L., Kupcova, V., Arold, G., Pettersson, J., & Hjerpsted, J. B. (2018). Pharmacokinetics and tolerability of semaglutide in people with hepatic impairment. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 20(4), 998-1005.

Kaufer-Horwitz M. (2020) La obesidad: aspectos fisiopatológicos y clínicos. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zuviran. DOI: <https://doi.org/10.22201/ceich.24485705e.2022.26.80973>

Kawai, T., Autieri, M. V., & Scalia, R. (2021). Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 320(3), C375-C391.

Lau, J. L., & Dunn, M. K. (2018). Therapeutic peptides: Historical perspectives, current development trends, and future directions. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 26(10), 2700-2707.

Luesma, M. J., Fernando, J., Cantarero, I., Lucea, P., & Santander, S. (2022). Surgical treatment of obesity. Special mention to roux-en-Y gastric bypass and vertical gastrectomy. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 867838.

M. Gabriela Sanzana G., Pilar Durruty A. (2016) Otros tipos específicos de diabetes mellitus. *Revista médica clínica las Condes*. Ed. 27, Vol. 2. Pag. 160-170.

Maggio, C. A., & Pi-Sunyer, F. X. (2003). Obesity and type 2 diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 32, 805-822.

Smits, M. M., & Van Raalte, D. H. (2021). Safety of semaglutide. *Frontiers in endocrinology*, Vol. 12, 645-663.

Marso, S. P., Bain, S. C., Consoli, A., Eliaschewitz, F. G., Jódar, E., Leiter, L. A., ... & Vilsbøll, T. (2016). Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, Vol. 19, 1834-1844.

Mathieu, P., Poirier, P., Pibarot, P., Lemieux, I., & Després, J. P. (2009). Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. *Hypertension*, Vol. 53, 577-584.

Matthews, C. E., George, S. M., Moore, S. C., Bowles, H. R., Blair, A., Park, Y., ... & Schatzkin, A. (2012). Amount of time spent in sedentary behaviors and cause-specific mortality in US adults. *The American journal of clinical nutrition*, Vol. 95, 437-445.

Mayo Clinic (2023) Enfermedades y afecciones: Prediabetes.
<https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/prediabetes/symptoms-causes/syc-20355278>

Montserrat Ràfols E. (2014). Tejido adiposo: heterogeneidad celular y diversidad funcional. *Endocrinología y Nutrición*, Vol. 61, 100-112.

Must, A., Spadano, J., Coakley, E. H., Field, A. E., Colditz, G., & Dietz, W. H. (1999). The disease burden associated with overweight and obesity. *Jama*, 282(16), 1523-1529.

National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) (2020). Overweight and Obesity. Causes and Risk Factors. Consultado en agosto 20224. Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/overweight-and-obesity/causes>

OECD (2019). The Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention, OECD Health Policy Studies, OECD Publishing, Paris, DOI: <https://doi.org/10.1787/67450d67-en..>

Organisation for Economic Co-Operation and Development (OECD) (2019). The Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention, OECD Health Policy Studies, OECD Publishing, Paris, <https://www.oecd.org/health/the-heavy-burden-of-obesity-67450d67-en.htm>

Organisation for Economic Co-Operation and Development OECD (2019). Employment: Hours Worked. Consultado en agosto 2024. Disponible en: <https://www.data.oecd.org/emp/hours-worked.htm>.

Organización Mundial de la Salud (2020). Directrices de la OMS sobre actividad física y hábitos sedentarios: de un vistazo (WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour: at a glance). Ginebra: Organización Mundial de la Salud. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Consultado en agosto 2024. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240015128>

Overgaard, R. V., Delff, P. H., Petri, K. C., Anderson, T. W., Flint, A., & Ingwersen, S. H. (2019). Population pharmacokinetics of semaglutide for type 2 diabetes. *Diabetes Therapy*, 10, 649-662.

Pérez JP. (2021) Profundizando en la eficacia y seguridad de un nuevo antidiabético: la semaglutida subcutánea. Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla-La Mancha. SESCAM. Vol. XXII 2.021 Pag. 1-8.

Rivera, J., Hernández, M., Aguilar, C., Vadillo, F. y Murayama C. (2015). *Obesidad en México: recomendaciones para una política de Estado*. Universidad Nacional Autónoma de México. Instituto Nacional de Salud Pública. Academia Nacional de Medicina. Pag. 6-21.

Spain, C. V., Wright, J. J., Hahn, R. M., Wivel, A., & Martin, A. A. (2016). Self-reported barriers to adherence and persistence to treatment with injectable medications for type 2 diabetes. *Clinical therapeutics*, 38(7), 1653-1664.

Unamuno, X., Gómez-Ambrosi, J., Rodríguez, A., Becerril, S., Frühbeck, G., & Catalán, V. (2018). Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *European journal of clinical investigation*, 48(9), e12997.

VADEMECUM (2021). Semaglutida. Spain. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-semaglutida-A10BJ06>

Vanita R. A., Blonde I., Pratley R.E. (2022) A new era for oral peptides: SNAC and the development of oral semaglutide for the treatment of type 2 diabetes. *Endocrine and Metabolic Disorders Ed. 23* Pag. 979–994 DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-022-09735-8>

West, K. M., & Kalbfleisch, J. M. (1966). Glucose tolerance, nutrition, and diabetes in Uruguay, Venezuela, Malaya, and East Pakistan. *Diabetes*, 15(1), 9-18.

World Health Organization (2020). Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva: World Health Organization, June 1997. Consultado en agosto 2024. Disponible en: <http://www.who.int/iris/handle/10665/63854..>

World Health Organization: WHO (2021). Las 10 principales causas de defunción. Consultado en Agosto 2024. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

World Health Organization: WHO (Marzo 2024). Obesidad y sobrepeso. Consultado en agosto 2024. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> .

World Health Organization: WHO (Marzo 2024). Obesity: health consequences of being overweight. Consultado en agosto 2024. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/obesity-health-consequences-of-being-overweight> .

Zhu, Q., Chen, Z., Paul, P. K., Lu, Y., Wu, W., & Qi, J. (2021). Oral delivery of proteins and peptides: Challenges, status quo and future perspectives. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 11(8), 2416-2448.

Zhou, J., Wang, X., Pineyro, M. A., & Egan, J. M. (1999). Glucagon-like peptide 1 and exendin-4 convert pancreatic AR42J cells into glucagon-and insulin-producing cells. *Diabetes*, 48(12), 2358-2366.