MEDFAMYC
REVISTA DE MEDICINA FAMILIAR Y COMUNIDAD
UNIVERSIDAD NACIONAL DE ASUNCIÓN
ISSN: 3105-9899 | Vol. 3 Núm. 2 | Julio–diciembre, 2026

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Agonistas del receptor GLP-1 y neuroprotección: ¿prevenir o modificar las enfermedades neurodegenerativas?

Ana Isabel Martínez Marmori[1], Yenny Lorena Esteche Dos Reis[2,3], Lida Romina Miranda[1], Patricia Lais Frighetto Nodari[1,4], Andrea Dionisia Franco Torres[1,4], Alba Melisa Silvero Pesoa[4], Diego Javier Álvarez Marecos[1], Rodney A. Lesme Portillo[1], Albert Rafael Barrail Hellman[4]

[1]Universidad Privada del Este, filial Ciudad del Este, Paraguay; [2]Universidad Católica «Nuestra Señora de la Asunción», filial Hernandarias, Paraguay; [3]Universidad Central del Paraguay, filial Ciudad del Este, Paraguay; [4]Universidad Nacional del Este, Ciudad del Este, Paraguay

DOI: 10.66476/mf.v3n2.7537

RESUMEN

Introducción: Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (AR-GLP-1) muestran efectos neuroprotectores en modelos preclínicos y se asocian con menor demencia en estudios observacionales. Se desconoce si previenen o modifican las enfermedades neurodegenerativas. **Métodos:** Revisión narrativa de la literatura desde 2020, con búsquedas en MEDLINE y Europe PMC (agosto y octubre de 2026), con cribado por título y resumen. **Resultados:** Se identificaron 61 fuentes. Los datos de prevención provienen sobre todo de personas con diabetes tipo 2. Los estudios observacionales asociaron los AR-GLP-1 con menor riesgo de demencia, con HR de 0,30 sin comparador activo e intervalos que incluían el 1 con comparador activo. Entre los ensayos, no diseñados para evaluar cognición, un metaanálisis de 23 estudios halló menos demencia o deterioro cognitivo con AR-GLP-1 (OR 0,55); REWIND y GRADE no mostraron diferencias claras. En Parkinson, la mayoría de los estudios mostró menor riesgo (HR 0,68 a 0,81), pero dos cohortes no hallaron diferencia. En modificación, evoke y evoke+ no enlentecieron el Alzheimer; en Parkinson, dos ensayos de fase 2 fueron positivos, pero la fase 3 de exenatida y NLY01

Enviado: 21 de agosto, 2026 | **Aceptado:** 27 de octubre, 2026 | **Publicado:** 30 de octubre, 2026

Correspondencia: Ana Isabel Martínez Marmori. Universidad Privada del Este, filial Ciudad del Este, Paraguay. **Correo electrónico:** martinezani94@gmail.com.

Financiación: Los autores declaran que no recibieron fondos externos para la realización de este estudio.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

fueron negativos, y la fase 3 tiene una expresión de preocupación sin resolver. Para la tirzepatida (agonista dual GIP/GLP-1) solo hay estudios observacionales. **Conclusiones:** Los AR-GLP-1 tienen respaldo para sus indicaciones metabólicas. Para prevenir enfermedades neurodegenerativas la evidencia es insuficiente y no concluyente; para modificar el Alzheimer, negativa, y en Parkinson, discordante. En medicina familiar conviene prescribirlos por indicación y no prometer protección cerebral.

Palabras clave: Receptor del Péptido 1 Similar al Glucagón, Enfermedades Neurodegenerativas, Demencia, Enfermedad de Parkinson, Atención Primaria de Salud.

INTRODUCCIÓN

La demencia afecta a cerca del 10 % de las personas de 65 años o más y a alrededor del 35 % de las de 90 años o más (1); en América Latina y el Caribe, un metaanálisis de 31 estudios estimó una prevalencia agrupada de demencia del 10,7 %, con más del doble en quienes no tenían educación formal (21,4 % frente a 9,9 %) (2). La enfermedad de Parkinson también avanza: entre 1990 y 2021 aumentaron, en ambos sexos, las tasas estandarizadas por edad de incidencia, prevalencia y años de vida ajustados por discapacidad (3). En América Latina, un metaanálisis estimó una prevalencia del Parkinson de 472 por 100 000 habitantes (IC 95 % 271-820) y una incidencia de 31 por 100 000 personas-año (23-40), y la prevalencia difirió según la fuente de datos (4). Las opciones terapéuticas para las enfermedades neurodegenerativas del adulto mayor siguen siendo, sobre todo, sintomáticas (5), y una revisión de 2024 señalaba que ningún ensayo aleatorizado había confirmado de forma concluyente que alguna intervención previniera la demencia (1). En este contexto, un fármaco ya indicado para otra condición y con posible efecto sobre el cerebro despierta un interés inmediato.

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (AR-GLP-1) se incorporaron en el siglo XXI como antidiabéticos con potente efecto reductor de la glucosa y beneficios cardiovasculares y renales (6). En modelos celulares y animales de enfermedades neurodegenerativas modulan la neuroinflamación, la autofagia, la función mitocondrial y la fosforilación anómala de proteínas (6). Los estudios preclínicos describen, además, menor fosforilación de tau, menor depósito de amiloide y mejor función sináptica (7). Esta hipótesis se apoya en la coincidencia de procesos patológicos entre la diabetes y la neurodegeneración, entre ellos la resistencia a la insulina (5,6): lo que protege al metabolismo podría proteger también al cerebro.

Sin embargo, la evidencia no es homogénea. Los estudios epidemiológicos han vinculado de manera consistente el uso de AR-GLP-1 con una menor incidencia de demencia, pero esos hallazgos no se han reproducido en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer ya establecida (8). Los ensayos de fase 3 evoke y evoke+ asignaron al azar a 3808 personas con enfermedad de Alzheimer temprana a semaglutida oral o placebo y no lograron enlentecer la progresión clínica (9). La distancia entre lo observado en personas sin demencia y lo obtenido en personas con la enfermedad instalada sugiere que prevenir y modificar la enfermedad son preguntas distintas, que exigen diseños y evidencia distintos.

Esta revisión narrativa distingue ambos planos en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias y en la enfermedad de Parkinson. Examina qué sustenta la prevención (cohortes y metaanálisis, sobre todo en personas con diabetes tipo 2) y qué sustenta la modificación (ensayos aleatorizados), y traduce esa distinción en consecuencias para la consulta de medicina familiar: a quién se prescriben ya estos fármacos por razón metabólica, qué decir al paciente y a su familia, y qué no prometer.

MÉTODOS

Se realizó una revisión narrativa para contrastar la evidencia sobre prevención y sobre modificación de la enfermedad con agonistas del receptor GLP-1 (semaglutida, liraglutida, dulaglutida, exenatida y lixisenatida) en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, y en la enfermedad de Parkinson. La tirzepatida, agonista dual de los receptores GIP y GLP-1, se trató por separado y no se agrupó con los AR-GLP-1. El enfoque fue narrativo e interpretativo: no se buscó una cobertura exhaustiva ni se aplicó una evaluación formal del riesgo de sesgo.

Las búsquedas se hicieron en agosto de 2026. Una búsqueda exploratoria inicial en Scite (155 candidatos únicos) sirvió para armar el corpus de partida; la búsqueda principal se hizo en MEDLINE (vía PubMed) y en Europe PMC, con términos en inglés, sin restricción del idioma de publicación y limitada a publicaciones desde enero de 2020. Se ejecutaron tres búsquedas temáticas, una por eje (prevención y deterioro cognitivo o demencia; modificación en la enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson), que combinaron los nombres de los fármacos y de la clase con los términos de cada enfermedad y de diseños de estudio: revisión sistemática, metaanálisis, ensayo aleatorizado, ensayo clínico, cohorte, emulación de ensayo, análisis post hoc y datos de práctica real. En MEDLINE cada eje

se dividió en dos consultas, una para ensayos y síntesis y otra para estudios observacionales, y los resultados de ambos canales se cruzaron por identificador digital. Se hizo además una búsqueda complementaria de contexto (mecanismos, seguridad en adultos mayores y epidemiología) en MEDLINE y en Europe PMC, con términos fijados antes de ejecutarla y revisando todos los resultados de cada consulta (las dos búsquedas de epidemiología, sin fármaco, se acotaron a revisiones y metaanálisis por su amplitud), y se consultó ClinicalTrials.gov para conocer el estado de los ensayos registrados. De la búsqueda complementaria se incorporaron siete fuentes tras el cribado por título y la lectura del resumen: dos de epidemiología regional, tres de seguridad en adultos mayores y dos estudios observacionales de prevención. Los ensayos clave que no aparecieron entre los primeros resultados se localizaron por título, incluidos ensayos anteriores a 2020 que fundamentan la hipótesis en Parkinson. En octubre de 2026 se hizo una búsqueda de actualización en MEDLINE: de 13 registros, ninguno se incorporó porque eran revisiones narrativas, estudios preclínicos o de otras indicaciones, o repetían evidencia ya incluida. Las cadenas de búsqueda completas y el flujo de selección figuran en el Material suplementario 1.

El flujo de selección fue el siguiente: el corpus de partida (155 candidatos de Scite) produjo 39 fuentes; el cruce de MEDLINE y Europe PMC recuperó 272 registros únicos (216 con identificador digital nuevo), de los que se mantuvieron 38 de las 39 fuentes, se sustituyó una y se añadieron 15 (54 en total); la búsqueda de contexto en Europe PMC (963 registros) añadió siete (61 en total).

El cribado se hizo por título y resumen. Se priorizó la evidencia según su jerarquía: ensayos aleatorizados de fase 2 y 3, revisiones sistemáticas y metaanálisis, y estudios observacionales con diseños que reducen sesgos, como la emulación de ensayo o el comparador activo. Se excluyeron los preprints, los resúmenes de congreso, los estudios preclínicos, las fuentes sobre otros fármacos o enfermedades, las publicaciones retractadas y las revisiones que repetían la evidencia de otras ya incluidas. Los comentarios editoriales sobre ensayos se usaron solo como interpretación, nunca como fuente de datos. Los valores de cada ensayo se tomaron de su publicación original y no de revisiones que lo mencionan; en siete fuentes sin acceso al texto completo solo se usaron los datos del resumen, y así se indica en Resultados («solo resumen»).

La síntesis se organizó en torno a cuatro ejes: la evidencia para la prevención, la modificación de la enfermedad de Alzheimer, la modificación de la enfermedad de Parkinson y su traducción a la atención primaria. Los resultados observacionales se describen como asociaciones, sin lenguaje causal, y se distingue la demencia incidente, el deterioro cognitivo y la progresión de la enfermedad establecida. La tirzepatida se trata aparte y con cautela porque no existen ensayos con desenlaces neurológicos.

RESULTADOS

Fuentes identificadas

Se identificaron 61 fuentes: ocho informes primarios de ensayos aleatorizados (evoke y evoke+ en un informe conjunto, el ensayo ELAD, el ensayo GRADE, un ensayo de exenatida en deterioro cognitivo leve y cuatro ensayos en Parkinson), siete análisis secundarios o post hoc de ensayos, un protocolo de ensayo, quince revisiones sistemáticas o metaanálisis, quince estudios observacionales, un análisis de carga global de enfermedad, once revisiones narrativas, de alcance o posicionamientos y tres comentarios o avisos editoriales. Los estudios observacionales proceden de bases de historias clínicas y de reclamaciones de Estados Unidos, del Reino Unido, de Israel y de países escandinavos y de redes globales; los ensayos, de Estados Unidos, el Reino Unido, Francia y programas multinacionales (evoke, en 40 países, y REWIND, en 24), y un protocolo, de Japón. Se priorizaron los ensayos aleatorizados y los metaanálisis, luego los estudios observacionales con comparador activo, y las revisiones y los comentarios se usaron solo para contexto, mecanismo e interpretación.

La Tabla 1 resume la evidencia por pregunta y el mensaje para la consulta.

Tabla 1. Síntesis de la evidencia y mensaje para la consulta de medicina familiar

Pregunta	Enfermedad	Evidencia disponible	Mensaje para la consulta
¿Previenen la aparición?	Demencia y Alzheimer	Observacional, sobre todo en diabetes tipo 2; la estimación depende del comparador (HR 0,30 sin comparador activo; intervalos que incluyen el 1 con comparador activo). Ensayos no diseñados para ello: un metaanálisis de 23 ensayos halla menos demencia o deterioro cognitivo (OR 0,55); REWIND y GRADE, sin diferencias claras	Evidencia insuficiente y no concluyente. No prescribir con este fin; presentarlo como posible beneficio incierto
¿Previenen la aparición?	Parkinson	Cohortes en diabetes (HR 0,68 a 0,81; IRR 0,38 en una), con seguimiento corto y posible sesgo protopático; dos cohortes sin diferencia	Evidencia insuficiente. Sin implicancia para la prescripción
¿Modifican la enfermedad	Alzheimer	Ensayos de fase 3 evoke y evoke+ (3808 personas) y ELAD negativos; exenatida en deterioro cognitivo leve sin efecto	Evidencia negativa. No ofrecerlos como tratamiento

Pregunta	Enfermedad	Evidencia disponible	Mensaje para la consulta
establecida?			
¿Modifican la enfermedad establecida?	Parkinson	Dos ensayos de fase 2 positivos; fase 3 de exenatida y NLY01 negativos; la fase 3 tiene una expresión de preocupación sin resolver	Evidencia discordante. Sin base para indicarlos con este fin
Tirzepatida	Demencia	Solo cohortes y emulaciones de ensayo, generadoras de hipótesis	No extrapolar la evidencia de los AR-GLP-1
Seguridad en adultos mayores	Todas	Eventos gastrointestinales, suspensiones y pérdida de masa magra; algunos análisis son post hoc del fabricante o de solo resumen	Vigilar tolerabilidad, peso y masa magra; ejercicio de resistencia y proteína individualizada

Prevención: asociaciones en estudios observacionales

Casi toda la evidencia sobre prevención procede de personas con diabetes tipo 2 y es observacional; muchos estudios carecen de comparador activo y los resultados no pueden extrapolarse a personas sin diabetes. Un metaanálisis de estudios observacionales con 819 511 personas con diabetes asoció el uso de AR-GLP-1 con un menor riesgo de demencia por cualquier causa frente a los no usuarios (RR 0,72; IC 95 % 0,54-0,97); solo dos de sus diez estudios usaron un comparador activo y sus autores pidieron cautela por la heterogeneidad (10). Un metaanálisis en red de 41 estudios observacionales halló una asociación similar (OR 0,58; 0,46-0,73) y, para la enfermedad de Alzheimer, un OR de 0,54 (0,30-0,96) (11). Las emulaciones de ensayo con comparador activo fueron más moderadas: en la base OneFlorida+, el HR fue de 0,67 (0,47-0,96) frente a otros hipoglucemiantes y no hubo diferencia frente a los inhibidores del SGLT2 (HR 0,97; 0,72-1,32) (12). Un metaanálisis de cohortes que comparó los inhibidores del SGLT2 con las incretinas halló un HR de 0,82 (0,73-0,91) frente al conjunto de las incretinas y de 0,93 (0,86-1,00) frente a los AR-GLP-1 (13).

El resultado cambia con el análisis. Con comparador activo, una emulación con datos de atención primaria del Reino Unido en personas de 60 años o más halló un HR por intención de tratar frente a los inhibidores de la DPP-4 de 0,95 (0,87-1,04), y solo el uso continuo mostró un HR de 0,79 (0,64-0,97), con un seguimiento medio de 2,7 años (14). Otras dos cohortes no hallaron una diferencia clara frente a los inhibidores de la DPP-4 (RR 0,83; 0,61-1,05) (15; solo resumen) ni entre los inhibidores del SGLT2 y dulaglutida (RR 0,81; 0,56-1,16) (16; solo resumen). En una cohorte israelí de personas con diabetes y obesidad, la demencia fue menos frecuente con AR-GLP-1 que con otros hipoglucemiantes orales (HR ajustado 0,86; 0,75-0,99), con un efecto mayor frente a las sulfonilureas (0,75; 0,61-0,93) y sin diferencia frente a los inhibidores de la DPP-4 ni del SGLT2 (17).

Otros estudios mostraron asociaciones más intensas. Una emulación en personas con diabetes y deterioro cognitivo leve halló un HR de 0,74 (0,57-0,95), que sus autores describen como generador de hipótesis (18); una cohorte sin comparador activo informó un HR de 0,30 (0,28-0,33) (19), muy superior al de los análisis con comparador activo; y una emulación de ensayo con historias clínicas de Estados Unidos en más de un millón de personas con diabetes halló, con semaglutida, un HR de 0,33 (0,21-0,51) frente a insulina y de 0,59 (0,37-0,95) frente a otros AR-GLP-1 (20), diferencia entre fármacos de la misma clase que no permite distinguir un efecto de la molécula de la confusión residual. Un análisis de mediación halló un 26 % menos de enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas con AR-GLP-1 frente a otros hipoglucemiantes, en gran medida independiente de la reducción de la HbA1c y del índice de masa corporal (21).

Prevención: lo que aportan los ensayos

Los ensayos aleatorizados no se diseñaron para responder esta pregunta: la demencia o el deterioro cognitivo fue un desenlace infrecuente (212 eventos en los 23 ensayos de un metaanálisis) y el seguimiento medio fue de 31,4 meses (26). El análisis agrupado de tres ensayos de seguridad cardiovascular (15 820 pacientes) halló un HR de 0,47 (0,25-0,86) para demencia con AR-GLP-1 frente a placebo, mientras que el registro danés (120 054 pacientes) mostró un HR de 0,89 (0,86-0,93) por cada año adicional de exposición (24). Un metaanálisis recogió la misma cifra de los ensayos (RR 0,47) y advirtió que la mayoría de los estudios incluidos eran observacionales y con confusión por indicación (25). Un metaanálisis más reciente de 23 ensayos (160 191 participantes), con la demencia o el deterioro cognitivo como desenlace primario, halló menos demencia o deterioro cognitivo con AR-GLP-1 (10 ensayos; OR 0,55; 0,35-0,86) y no con inhibidores del SGLT2 (OR 1,20; 0,67-2,17), con un efecto conjunto de los hipoglucemiantes cardioprotectores no significativo (OR 0,83; 0,60-1,14) (26). Esa estimación procede de ensayos diseñados para otros desenlaces y no confirma por sí sola la prevención de la demencia clínica. En el metaanálisis en red de 23 ensayos, en cambio, el riesgo de demencia fue comparable entre los antidiabéticos y el placebo (11).

REWIND, con dulaglutida en 9901 participantes, no mostró una reducción significativa del deterioro cognitivo en su análisis principal (HR 0,93; 0,85-1,02); tras un ajuste

post hoc por las puntuaciones basales, el riesgo de deterioro cognitivo sustancial fue un 14 % menor (27; solo resumen). Un análisis posterior de REWIND con biomarcadores plasmáticos no halló cambios significativos en el conjunto y sí una reducción de la neurofilamina de cadena ligera solo en quienes partían con valores elevados (28). En GRADE (3721 personas con diabetes de corta duración), la elección del fármaco añadido a la metformina (insulina glargina, glimepirida, liraglutida o sitagliptina) no modificó el rendimiento cognitivo a los cuatro años; en un análisis observacional dentro del ensayo, una HbA1c más alta se asoció con peor rendimiento (29).

Un análisis post hoc de SELECT, en 2970 adultos de 65 años o más con sobrepeso u obesidad y enfermedad cardiovascular, sin diabetes, mostró que la semaglutida 2,4 mg redujo el aumento de una firma proteómica de riesgo de demencia a cinco años (OR 0,74; 0,65-0,85) (30). Se trata de un marcador sustituto, no de demencia clínica. Una revisión sistemática que comparó ensayos de fármacos antiobesidad (4 ensayos, 35 924 participantes) con cohortes retrospectivas (2 estudios) halló una discrepancia: ninguna asociación con el trastorno cognitivo en los ensayos (RR 0,94; 0,39-2,25) y menor riesgo en las cohortes (OR 0,44; 0,21-0,91) (31).

Tirzepatida

La tirzepatida es un agonista dual de los receptores GIP y GLP-1 y no se agrupa con los AR-GLP-1. No existen ensayos con desenlaces neurológicos y la evidencia es observacional. Con semaglutida o tirzepatida en diabetes y obesidad, la demencia fue menos frecuente (HR 0,63; 0,50-0,81), sin separar el efecto de cada fármaco (22). Las emulaciones de ensayo con tirzepatida hallaron un HR de 0,69 (0,48-0,99) frente a semaglutida y de 0,66 (0,47-0,93) frente a los inhibidores del SGLT2, que sus autores califican de generador de hipótesis (23).

Prevención en la enfermedad de Parkinson

La evidencia sobre la prevención del Parkinson también es observacional. En una cohorte de 100 288 pacientes con diabetes atendidos en el Reino Unido, el uso de AR-GLP-1 se asoció con una menor incidencia (IRR 0,38; 0,17-0,60), igual que el de inhibidores de la DPP-4 (IRR 0,64; 0,43-0,88) (32). En 89 074 beneficiarios de Medicare, los AR-GLP-1 se asociaron con un riesgo 23 % menor que los inhibidores de la DPP-4 (HR 0,77; 0,63-0,95), pero la asociación se atenuó al excluir los casos diagnosticados en los primeros seis meses (HR 0,80; 0,57-1,14); el seguimiento mediano fue de entre 1,5 y 1,8 años y los autores señalaron la posibilidad de sesgo protopático (33).

Una cohorte escandinava halló un HR de 0,81 (0,68-0,96) frente a sulfonilureas, y de 0,84 (0,70-1,02) con un rezago de dos años (34); un metaanálisis de seis estudios (452 763 participantes) estimó un HR de 0,68 (0,54-0,85) (35). En cambio, en la cohorte con semaglutida o tirzepatida no hubo diferencia en la incidencia de Parkinson (22). La cohorte israelí tampoco la halló frente al conjunto de los otros hipoglucemiantes orales (HR 0,90; 0,67-1,22), aunque sí frente a las sulfonilureas (0,56; 0,36-0,86) (17).

Modificación de la enfermedad de Alzheimer

Los ensayos evoke y evoke+ aleatorizaron a 3808 personas de 55 a 85 años con enfermedad de Alzheimer temprana confirmada por amiloide a semaglutida oral 14 mg o placebo, durante hasta 156 semanas (9). El cambio medio del CDR-SB a las 104 semanas fue de 2,3 con semaglutida y 2,3 con placebo en evoke (diferencia −0,08; −0,35 a 0,20) y de 2,2 y 2,1 en evoke+ (0,10; −0,17 a 0,38) (9). Los eventos adversos fueron más frecuentes con semaglutida (91,2 % frente a 84,8 %) y los ensayos se suspendieron por resultado negativo (9).

Antes, el ensayo de fase 2b ELAD, con liraglutida en 204 personas con Alzheimer leve a moderado sin diabetes, no mostró diferencia en su desenlace primario, el metabolismo cerebral de glucosa (−0,17; −0,39 a 0,06; p = 0,14), ni en el CDR-SB (−0,06; −0,57 a 0,44); solo una escala ejecutiva secundaria favoreció a liraglutida (p = 0,01 sin ajustar) (36). En deterioro cognitivo leve, un ensayo de prueba de concepto con exenatida de acción prolongada en 32 pacientes durante 32 semanas no halló efecto sobre la puntuación ADAS-Cog11 (p = 0,17) (37). Una revisión sistemática de cuatro ensayos no halló diferencias en los biomarcadores de amiloide y tau ni en la cognición (38).

La interpretación de evoke es discutida. Una revisión señala que el resultado clínico nulo coexistió con efectos positivos en biomarcadores (39). Un autor reanalizó datos de las semanas 130 y 156 y atribuyó un efecto limitado a la escasa penetración cerebral de la semaglutida (40; solo resumen); otros advirtieron que las cohortes de extensión están muy mermadas y que el subestudio de biomarcadores complica una lectura de modificación de la enfermedad (41; solo resumen).

Modificación de la enfermedad de Parkinson

Los ensayos son contradictorios. Un ensayo de fase 2 con exenatida semanal en 62 pacientes mostró una diferencia ajustada de −3,5 puntos en el MDS-UPDRS III sin medicación a las 60 semanas (−6,7 a −0,3) (42). LixiPark, con lixisenatida en 156 personas con Parkinson temprano, halló una diferencia de 3,08 puntos a favor del fármaco a los 12 meses (0,86 a 5,30), con náuseas en el 46 % y vómitos en el 13 % (43). La fase 3 de exenatida, en 194 pacientes y con 96 semanas de tratamiento, no mostró diferencia

(coeficiente ajustado 0,92; −1,56 a 3,39; p = 0,47), ni en los desenlaces secundarios, el DaT-SPECT o los subgrupos prespecificados (44). NLY01, una exenatida pegilada, tampoco mostró diferencias frente a placebo en 255 personas con Parkinson temprano sin tratamiento tras 36 semanas (diferencia en la suma de MDS-UPDRS II y III de −0,39 [−2,96 a 2,18] con 2,5 mg y de 0,36 [−2,28 a 3,00] con 5,0 mg) (45; solo resumen).

El ensayo de fase 3 tiene una expresión de preocupación publicada por *The Lancet* en junio de 2026, tras conocerse hallazgos de una inspección regulatoria en uno de los centros participantes sobre la conducción y supervisión de ensayos; la investigación sigue en curso y el impacto sobre los datos no se ha determinado (46); en octubre de 2026 no se encontró ninguna resolución, corrección ni retractación posterior. Sus autores señalaron además que la concentración de exenatida en el líquido cefalorraquídeo fue cercana al 1 % de la plasmática y que no podían descartar una penetración central insuficiente (44).

Los metaanálisis discrepan. Uno, de cinco ensayos y 708 pacientes, halló una diferencia de −2,06 puntos (−4,09 a −0,03) en el MDS-UPDRS III sin medicación (47); otro, de cuatro ensayos y 667 pacientes, no halló diferencias (diferencia de medias estandarizada, DME, −0,16; −0,64 a 0,32) (48), y un tercero, de ocho ensayos y 850 pacientes, describió un efecto motor pequeño (DME −0,21; −0,35 a −0,07), con más pérdida de peso y trastornos gastrointestinales (49). Como comparten ensayos y difieren en cuáles incluyen, no constituyen evidencias independientes. Se ha publicado el protocolo de un ensayo de fase 2 con semaglutida oral en 99 participantes (50).

Seguridad y tolerabilidad en adultos mayores

En un análisis agrupado de tres programas de semaglutida (3529 personas de 65 años o más), los trastornos gastrointestinales fueron los eventos adversos más frecuentes (44,6 % a 73,8 %), la suspensión por eventos adversos fue más frecuente que en la población total de esos programas (9,3 % a 12,4 % frente a 5,7 % a 8,7 %) y la pérdida de peso a las 52 semanas fue de 3,8 % frente a 0,1 % con placebo (51). En un metaanálisis de cinco estudios (1229 personas con obesidad, con o sin diabetes tipo 2), quienes tenían 65 años o más no difirieron de los más jóvenes en eventos adversos graves (log OR 0,06; p = 0,9), tuvieron más estreñimiento (log OR 0,72; p = 0,02) y más hipoglucemia (log OR 0,97; p < 0,001; cuatro estudios con dulaglutida o semaglutida en diabetes, con cautela de los autores al combinarlos con insulina o sulfonilureas) y una eficacia comparable en el peso y la glucemia (52). Con tirzepatida (agonista dual GIP/GLP-1), un análisis post hoc de los ensayos SURMOUNT y SUMMIT, realizado por autores del fabricante, no halló en los de 65 años o más diferencias clínicamente relevantes entre tirzepatida y placebo en eventos digestivos, caídas, fracturas, depresión, pancreatitis ni eventos renales, hepáticos o biliares (53). En los ensayos SURPASS, en personas de 65 años o más con diabetes tipo 2 e índice de masa corporal inferior a 30 kg/m^2 (también un análisis post hoc del fabricante), la HbA1c descendió entre 1,97 % y 2,10 %, la pérdida de peso fue numéricamente menor que en la población general y hubo más suspensiones por eventos adversos, aunque la incidencia global de eventos fue baja (54). En el metaanálisis de Parkinson, los AR-GLP-1 se asociaron con más pérdida de peso (OR 3,87; 1,88-7,94) y más trastornos gastrointestinales (OR 2,85; 2,29-3,54) (49).

La pérdida de masa magra preocupa en este grupo etario. Un metaanálisis de 20 ensayos en adultos con sobrepeso u obesidad (15 782 participantes) estimó que la masa magra constituyó entre el 25 % y el 39 % del peso perdido con incretinas (semaglutida, 35,2 %; tirzepatida, 25,4 %; liraglutida, 26,8 %), proporción comparable a la de las intervenciones de estilo de vida (26,2 %) y menor con ejercicio de resistencia (17,5 %) (55; solo resumen). Una revisión de alcance en adultos mayores concluyó que los datos sobre masa muscular y desempeño físico son limitados e inconsistentes, y propuso, como orientación de esa revisión y no como guía clínica formal, combinar los AR-GLP-1 con ejercicio de resistencia y una ingesta proteica de 1,2 a 1,6 g/kg/día (56). Cualquier objetivo proteico debe individualizarse según la función renal, el estado nutricional, la fragilidad y el contexto clínico. El posicionamiento de la Asociación Europea para el Estudio de la Obesidad recomienda un abordaje multimodal que preserve la masa muscular y la capacidad funcional (57).

DISCUSIÓN

Esta revisión separa dos preguntas que suelen confundirse. En prevención, los estudios observacionales asocian el uso de AR-GLP-1 con menos demencia y menos Parkinson en personas con diabetes tipo 2, pero la magnitud depende del diseño: va de un HR de 0,30 sin comparador activo (19) a estimaciones cuyo intervalo incluye el 1 con comparador activo, como un RR de 0,83 (0,61-1,05) (15). Esos datos no pueden extrapolarse a personas sin diabetes ni presentarse como un efecto preventivo establecido. Los ensayos tampoco son concluyentes: un metaanálisis de ensayos no diseñados para evaluar cognición halla menos demencia o deterioro cognitivo con AR-GLP-1 (OR 0,55) (26), mientras que REWIND (HR 0,93) (27) y GRADE (29) no mostraron diferencias claras y el metaanálisis en red de Li no distinguió a los antidiabéticos del placebo (11). En modificación, los ensayos de fase 3 en Alzheimer fueron negativos (9); en Parkinson, dos ensayos de fase 2 fueron positivos (42,43), pero la fase 3 de exenatida (44) y el ensayo de NLY01 (45) no

confirmaron el beneficio, y la primera tiene una expresión de preocupación editorial sin resolver (46).

La brecha entre los estudios observacionales y los ensayos admite varias explicaciones, no excluyentes. La primera es metodológica. Los estudios observacionales comparan a quienes reciben el fármaco con quienes no, y esos grupos pueden diferir en salud, acceso y seguimiento: en el metaanálisis de Tang solo dos de diez estudios usaron un comparador activo (10), y los análisis por uso continuo, como el que elevó el efecto de un HR de 0,95 a 0,79 (14), son además más susceptibles a sesgos de selección. En Parkinson, la asociación se atenuó al excluir los primeros seis meses de seguimiento (HR 0,80; 0,57-1,14), lo que es compatible con un sesgo protopático, es decir, que la enfermedad prodrómica condicione la elección del fármaco (33).

Los propios ensayos tampoco coinciden, y no solo por ruido estadístico. Los ensayos de ese metaanálisis se diseñaron para otros desenlaces: la demencia o el deterioro cognitivo fue infrecuente (212 eventos en 23 ensayos) y el seguimiento medio fue de 31,4 meses (26), lo que puede explicar que un metaanálisis agrupado dé una reducción (26) y el análisis principal de REWIND no (27). GRADE, que sí evaluó la cognición como desenlace, no halló diferencias entre fármacos a los cuatro años (29). Un análisis de mediación sugiere que el efecto de los AR-GLP-1 sobre el riesgo de demencia no se explicaría por la HbA1c ni por el índice de masa corporal (21), mientras que en GRADE la glucemia más alta se asoció con peor rendimiento cognitivo (29). Ambos hallazgos son observacionales y no permiten separar el efecto del fármaco del control metabólico.

La segunda explicación es el estadio de la enfermedad. Una revisión propone que el valor de la semaglutida podría estar en modificar impulsores metabólicos e inflamatorios tempranos y no en revertir la patología amiloide ya establecida, aunque califica esa hipótesis de especulativa (8); otra sugiere que los efectos metabólicos podrían ser útiles en fases preclínicas (39). Esto sería coherente con el fracaso en enfermedad establecida y con la señal observacional en personas aún sin demencia, pero también lo sería la ausencia de efecto.

La tercera es la penetración cerebral. Una revisión, de la que Hölscher es coautor, describe que estos fármacos cruzan la barrera hematoencefálica (58), mientras que otra señala que la penetrancia limitada argumenta contra un efecto neuroprotector directo (39), y en la fase 3 de exenatida la concentración en el líquido cefalorraquídeo fue cercana al 1 % de la plasmática (44). Hölscher atribuye a este factor el resultado de evoke (40), aunque otros autores advierten que su reanálisis se apoya en cohortes de extensión muy mermadas (41). En Parkinson, NLY01, descrito como un compuesto con penetración cerebral, tampoco mostró beneficio (45), lo que limita la penetración insuficiente como explicación única.

En Parkinson, los autores de la fase 3 de exenatida proponen que la discordancia con la fase 2 pudo deberse a mayor desenmascaramiento y efecto placebo en esta última por su mayor pérdida de peso diferencial (44); es una hipótesis, no un hecho. La expresión de preocupación añade incertidumbre sobre ese ensayo sin que, por ahora, pueda saberse en qué sentido (46). Los metaanálisis dependen de los ensayos que incluyen, lo que explica en parte que sus resultados difieran (47-49). Una revisión plantea que las personas con obesidad o resistencia a la insulina podrían responder mejor (59), hipótesis aún no probada, y se ha publicado el protocolo de un ensayo con semaglutida oral (50). Hasta que existan ensayos diseñados para ello, la consulta debe ser honesta: la plausibilidad biológica existe (6,7), pero los datos clínicos no han confirmado el beneficio.

Para la medicina familiar, la consecuencia práctica es que los AR-GLP-1 se prescriben por sus indicaciones metabólicas y no para prevenir o modificar enfermedades neurodegenerativas. Una posible reducción del riesgo de demencia, si existe, debe presentarse al paciente como un beneficio potencial e incierto, no como una promesa. Para la tirzepatida, agonista dual GIP/GLP-1, no existen ensayos con desenlaces neurológicos, las emulaciones de ensayo son generadoras de hipótesis (23) y una revisión de alcance describe evidencia preclínica, cohortes retrospectivas y casos clínicos (60). Lo que sí tiene respaldo es abordar los factores de riesgo modificables, que pueden tener otros beneficios para la salud aunque ningún ensayo haya confirmado que prevengan la demencia (1); un análisis de 20 789 037 beneficiarios de Medicare estimó, con un supuesto causal, que ocho enfermedades cardiometabólicas explican el 37 % de la demencia incidente (61).

En adultos mayores hay que vigilar la tolerabilidad: con semaglutida hubo más eventos gastrointestinales y suspensiones (51); un metaanálisis pequeño halló más estreñimiento e hipoglucemia que en personas más jóvenes (52); con tirzepatida el perfil fue comparable al de los menores de 65 años en personas con obesidad (53), pero con más suspensiones por eventos adversos en quienes no la tenían (54); y la pérdida de masa magra comparable a la de las intervenciones de estilo de vida (55), por lo que conviene combinar el tratamiento con ejercicio de resistencia y una ingesta proteica adecuada, individualizada según la función renal, el estado nutricional y la fragilidad (56,57), sin que las cifras de una revisión de alcance equivalgan a una guía clínica; con índice de masa corporal bajo, la pérdida de peso será un problema, sobre todo con semaglutida (44).

Como fortalezas, la búsqueda se hizo en dos canales independientes cuyos resultados se cruzaron, los datos de los ensayos se tomaron de sus informes originales (aunque de REWIND y NLY01 solo se leyó el resumen), la revisión distingue de forma explícita la prevención de la modificación y se expone un aviso editorial que condiciona la lectura de un ensayo central. Entre las limitaciones, para siete de las 61 fuentes (REWIND, los dos estudios de *Annals of Internal Medicine*, el ensayo de NLY01, un metaanálisis de masa magra y dos comentarios) no se dispuso de texto completo por limitaciones de acceso; en ellas se informan únicamente los datos declarados en el resumen, señaladas como «solo resumen» en Resultados. La búsqueda se hizo con términos en inglés, por lo que pudieron omitirse estudios publicados en otros idiomas. No se rastrearon las referencias de las fuentes incluidas, la selección se hizo por título y resumen sin doble cribado independiente y los metaanálisis de Parkinson comparten ensayos sin que se evaluara su solapamiento. Los dos análisis post hoc de tirzepatida en adultos mayores (53,54) proceden de autores del fabricante, por lo que su lectura requiere cautela. Además, la literatura cambia con rapidez: la última búsqueda fue en octubre de 2026 y, a esa fecha, el aviso editorial sobre la fase 3 de exenatida seguía sin resolverse, aunque podría resolverse en cualquier sentido.

En conclusión, los AR-GLP-1 tienen respaldo para sus indicaciones metabólicas, pero no hay base para prescribirlos con el propósito de prevenir o modificar enfermedades neurodegenerativas. Para la prevención, la evidencia es insuficiente y no concluyente: la asociación observacional con menos demencia y menos Parkinson es consistente en su dirección pero sensible al diseño, y los ensayos, no diseñados para ello, son heterogéneos. Para la modificación, la evidencia es negativa en el Alzheimer establecido y discordante en el Parkinson, con la fase 3 de exenatida bajo una expresión de preocupación. Para el médico de familia, el mensaje es prescribirlos por indicación, no prometer protección cerebral, vigilar la tolerabilidad y la masa magra en adultos mayores, y reservar la pregunta de la prevención para ensayos diseñados para responderla.

DISPONIBILIDAD DE DATOS

Material suplementario disponible en https://doi.org/10.5281/zenodo.23817649.

REFERENCIAS

1. Reuben DB, Kremen S, Maust DT. Dementia prevention and treatment: A narrative review. JAMA Intern Med. 2024;184(5):563-572. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.8522
2. Ribeiro F, Teixeira-Santos AC, Caramelli P, Leist AK. Prevalence of dementia in Latin America and Caribbean countries: Systematic review and meta-analyses exploring age, sex, rurality, and education as possible determinants. Ageing Res Rev. 2022;81:101703. https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101703
3. Wu XC, Dong YY, Ying YC, Chen GY, Fan Q, Yin P, et al. The burden of Parkinson's disease, 1990-2021: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2021. Front Aging Neurosci. 2025;17:1596392. https://doi.org/10.3389/fnagi.2025.1596392
4. Kim DJ, Isidro-Pérez AL, Doering M, Llibre-Rodriguez JJ, Acosta I, Rodriguez Salgado AM, et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Latin America: A meta-analysis. Mov Disord. 2024;39(1):105-118. https://doi.org/10.1002/mds.29682
5. Girges C, Vijiaratnam N, Athauda D, Auld G, Gandhi S, Foltynie T. The future of incretin-based approaches for neurodegenerative diseases in older adults: Which to choose? A review of their potential efficacy and suitability. Drugs Aging. 2021;38(5):355-373. https://doi.org/10.1007/s40266-021-00853-7
6. Hong CT, Chen JH, Hu CJ. Role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. J Biomed Sci. 2024;31(1):102. https://doi.org/10.1186/s12929-024-01090-x
7. Nowell J, Blunt E, Edison P. Incretin and insulin signaling as novel therapeutic targets for Alzheimer's and Parkinson's disease. Mol Psychiatry. 2023;28(1):217-229. https://doi.org/10.1038/s41380-022-01792-4
8. Alhowail AH, Al Mouslem AK, Almatrafi MA, Aldubayan MA. Semaglutide in cognitive dysfunction: neuroprotective potential, clinical trial limitations, and a prevention-focused framework. Front Aging Neurosci. 2026;18:1851072. https://doi.org/10.3389/fnagi.2026.1851072
9. Cummings JL, Atri A, Sano M, Zetterberg H, Scheltens P, Knop FK, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide 14 mg (flexible dose) in early-stage symptomatic Alzheimer's disease (evoke and evoke+): two phase 3, randomised, placebo-controlled trials. Lancet. 2026;407(10544):2167-2179. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(26)00459-9
10. Tang H, Shao H, Shaaban CE, Yang K, Brown J, Anton S, et al. Newer glucose-lowering drugs and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. J Am Geriatr Soc. 2023;71(7):2096-2106. https://doi.org/10.1111/jgs.18306
11. Li Z, Lin C, Cai X, Lv F, Yang W, Ji L. Anti-diabetic agents and the risks of dementia in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. Alzheimers Res Ther. 2024;16(1):272. https://doi.org/10.1186/s13195-024-01645-y

12. Tang H, Donahoo WT, DeKosky ST, Lee YA, Kotecha P, Svensson M, et al. GLP-1RA and SGLT2i medications for type 2 diabetes and Alzheimer disease and related dementias. JAMA Neurol. 2025;82(5):439-449. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2025.0353
13. Song K, Choi J, Jeong D, Shin D, Ah YM, Lee KY, et al. Comparative effects of SGLT2 inhibitors and incretin-based therapies on dementia risk in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2025;16:1695075. https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1695075
14. Wu CY, Alkabbani W, Shah BR, Kapral MK, Edwards JD, Maxwell CJ, et al. Comparative dementia risk with GLP1 receptor agonists, SGLT2 inhibitors, or DPP4 inhibitors: a population-based cohort study. Alzheimers Res Ther. 2025;17(1):269. https://doi.org/10.1186/s13195-025-01929-x
15. Inoue K, Saliba D, Gotanda H, Moin T, Mangione CM, Klomhaus AM, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and incidence of dementia among older adults with type 2 diabetes: A target trial emulation. Ann Intern Med. 2025;178(9):1258-1267. https://doi.org/10.7326/annals-24-02648
16. Hong B, Bea S, Ko HY, Kim WJ, Cho YM, Shin JY. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, dulaglutide, and risk for dementia: A population-based cohort study. Ann Intern Med. 2024;177(10):1319-1329. https://doi.org/10.7326/m23-3220
17. Abu Ahmad W, Wolff Sagy Y, Arbel R, Battat E, Dicker D, Lavie G, et al. Comparative risks of dementia and Parkinson's disease with GLP-1 RAs versus other oral glucose-lowering medications in obese patients with type 2 diabetes: a large real-world cohort study. Eur J Intern Med. 2026:107164. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2026.107164
18. Schechter M, Sehtman-Shachar DR, Fishkin A, Mosenzon O, Cukierman-Yaffe T, Sharon R, et al. Dementia progression with GLP-1 receptor agonists in people with mild cognitive impairment and type 2 diabetes: target-trial emulation study. Alzheimers Dement (N Y). 2026;12(3):e70315. https://doi.org/10.1002/trc2.70315
19. AbuAlrob MA, Itbaisha A, Abujwaid YK, Abulehia A, Hussein A, Mesraoua B. Exploring the neuroprotective role of GLP-1 agonists against Alzheimer's disease: Real-world evidence from a propensity-matched cohort. J Alzheimers Dis Rep. 2025;9:25424823251388650. https://doi.org/10.1177/25424823251388650
20. Wang W, Wang Q, Qi X, Gurney M, Perry G, Volkow ND, et al. Associations of semaglutide with first-time diagnosis of Alzheimer's disease in patients with type 2 diabetes: Target trial emulation using nationwide real-world data in the US. Alzheimers Dement. 2024;20(12):8661-8672. https://doi.org/10.1002/alz.14313
21. Tang H, Donahoo WT, DeKosky ST, Lee YA, Svensson M, Bian J, et al. Glycated hemoglobin and body mass index as mediators of GLP-1RAs and Alzheimer's disease and related dementias in patients with type 2 diabetes. Alzheimers Dement. 2025;21(4):e70161. https://doi.org/10.1002/alz.70161
22. Lin HT, Tsai YF, Liao PL, Wei JCC. Neurodegeneration and stroke after semaglutide and tirzepatide in patients with diabetes and obesity. JAMA Netw Open. 2025;8(7):e2521016. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.21016
23. Younis A, Henney AE, Riley DR, Anson M, Zhao SS, Ibarburu GH, et al. Target trial emulations for tirzepatide, semaglutide and SGLT2-inhibitors for dementia in patients with type 2 diabetes: Real world evidence from a retrospective cohort study. Diabetes Res Clin Pract. 2026;235:113083. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2026.113083
24. Nørgaard CH, Friedrich S, Hansen CT, Gerds T, Ballard C, Møller DV, et al. Treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and incidence of dementia: Data from pooled double-blind randomized controlled trials and nationwide disease and prescription registers. Alzheimers Dement (N Y). 2022;8(1):e12268. https://doi.org/10.1002/trc2.12268
25. Hui EK, Mukadam N, Kohl G, Livingston G. Effect of diabetes medications on the risk of developing dementia, mild cognitive impairment, or cognitive decline: A systematic review and meta-analysis. J Alzheimers Dis. 2025;104(3):627-648. https://doi.org/10.1177/13872877251319054
26. Seminer A, Mulihano A, O'Brien C, Krewer F, Costello M, Judge C, et al. Cardioprotective glucose-lowering agents and dementia risk: A systematic review and meta-analysis. JAMA Neurol. 2025;82(5):450-460. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2025.0360
27. Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Colhoun HM, Diaz R, García-Pérez LE, Lakshmanan M, et al. Effect of dulaglutide on cognitive impairment in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND trial. Lancet Neurol. 2020;19(7):582-590. https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30173-3
28. Wilson JM, Dage JL, Qian HR, Irelan CL, Crowder HS, Duffin KL, et al. Dulaglutide and neurodegeneration biomarkers: REWIND post hoc analysis. Alzheimers Dement. 2026;22(4):e71391. https://doi.org/10.1002/alz.71391
29. Luchsinger JA, Rosin SP, Kazemi EJ, Younes N, Suratt CE, Fattaleh BN, et al. Glucose-lowering medications, glycemia, and cognitive outcomes: The GRADE randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2025;185(7):778-787. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2025.1189
30. Jiménez-Mausbach M, Tijms BM, Paterson C, Refsgaard JC. Semaglutide attenuates a proteomics-based dementia risk signature in older adults with overweight or obesity and cardiovascular disease without diabetes: A post hoc analysis of the SELECT phase 3 trial. Alzheimers Dement (Amst). 2026;18(3):e70432. https://doi.org/10.1002/dad2.70432
31. Li C, Lin C, Li Z, Lv F, Yang W, Ji L, et al. Anti-obesity medications and cognitive disorder risk: a discrepancy between RCTs and real-world evidence. Front Pharmacol. 2026;17:1859388. https://doi.org/10.3389/fphar.2026.1859388
32. Brauer R, Wei L, Ma T, Athauda D, Girges C, Vijiaratnam N, et al. Diabetes medications and risk of Parkinson's disease: a cohort study of patients with diabetes. Brain. 2020;143(10):3067-3076. https://doi.org/10.1093/brain/awaa262
33. Tang H, Lu Y, Okun MS, Donahoo WT, Ramirez-Zamora A, Wang F, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of Parkinson's disease in patients with type 2 diabetes: A population-based cohort study. Mov Disord. 2024;39(11):1960-1970. https://doi.org/10.1002/mds.29992

34. Engström A, Svanström H, Hviid A, Eliasson B, Gudbjörnsdottir S, Wintzell V, et al. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of Parkinson's disease: Scandinavian cohort study. Diabetes Obes Metab. 2026;28(7):5767-5778. https://doi.org/10.1111/dom.70760
35. Chen Y, Wang X, Wang J, Ma G. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and the risk of Parkinson's disease in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of large-scale real-world data. Front Endocrinol (Lausanne). 2026;17:1849318. https://doi.org/10.3389/fendo.2026.1849318
36. Edison P, Femminella GD, Ritchie C, Nowell J, Holmes C, Walker Z, et al. Liraglutide in mild to moderate Alzheimer's disease: a phase 2b clinical trial. Nat Med. 2026;32(1):353-361. https://doi.org/10.1038/s41591-025-04106-7
37. Dei Cas A, Micheli MM, Aldigeri R, Gardini S, Ferrari-Pellegrini F, Perini M, et al. Long-acting exenatide does not prevent cognitive decline in mild cognitive impairment: a proof-of-concept clinical trial. J Endocrinol Invest. 2024;47(9):2339-2349. https://doi.org/10.1007/s40618-024-02320-7
38. Liang Y, Doré V, Rowe CC, Krishnadas N. Clinical evidence for GLP-1 receptor agonists in Alzheimer's disease: A systematic review. J Alzheimers Dis Rep. 2024;8(1):777-789. https://doi.org/10.3233/adr-230181
39. Gupta P, Pozzilli V, De Giovanni A, Sapio E, Motolese F, Capone F, et al. GLP-1 receptor agonists, metabolic syndrome, and Alzheimer's disease: Lessons and opportunities from the EVOKE trials. J Neuroendocrinol. 2026;38(8):e70246. https://doi.org/10.1111/jne.70246
40. Hölscher C. Semaglutide showed limited improvements in patients with Alzheimer's disease: Revisiting the evoke and evoke + clinical trials. J Alzheimers Dis. 2026;112(3):1377-1381. https://doi.org/10.1177/13872877261458402
41. Pereira Da Silva AM, Haddad Santos D. GLP-1 receptor agonism in Alzheimer's disease after EVOKE: From single hypothesis to stratified program. J Alzheimers Dis. 2026;114(1):84-86. https://doi.org/10.1177/13872877261485580
42. Athauda D, Maclagan K, Skene SS, Bajwa-Joseph M, Letchford D, Chowdhury K, et al. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2017;390(10103):1664-1675. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31585-4
43. Meissner WG, Remy P, Giordana C, Maltête D, Derkinderen P, Houéto JL, et al. Trial of lixisenatide in early Parkinson's disease. N Engl J Med. 2024;390(13):1176-1185. https://doi.org/10.1056/nejmoa2312323
44. Vijiaratnam N, Girges C, Auld G, McComish R, King A, Skene SS, et al. Exenatide once a week versus placebo as a potential disease-modifying treatment for people with Parkinson's disease in the UK: a phase 3, multicentre, double-blind, parallel-group, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2025;405(10479):627-636. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)02808-3
45. McGarry A, Rosanbalm S, Leinonen M, Olanow CW, To D, Bell A, et al. Safety, tolerability, and efficacy of NLY01 in early untreated Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2024;23(1):37-45. https://doi.org/10.1016/s1474-4422(23)00378-2
46. The Editors of The Lancet. Expression of Concern: Exenatide once a week versus placebo as a potential disease-modifying treatment for people with Parkinson's disease in the UK: a phase 3, multicentre, double-blind, parallel-group, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2026;407(10548):2588. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(26)01241-9
47. Tsai WW, Lu KH, Wu JY, Chuang MH, Chen JY, Lai CC, et al. GLP-1 receptor agonists in Parkinson's disease progression: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. Ther Adv Neurol Disord. 2025;18:17562864251372747. https://doi.org/10.1177/17562864251372747
48. Stefanou MI, Panagiotopoulos E, Tentolouris A, Theodorou A, Papagiannopoulou G, Athanasaki A, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. Ther Adv Neurol Disord. 2026;19:17562864251408269. https://doi.org/10.1177/17562864251408269
49. Chen Y, Zhang Z, Liu Z, Lv T, Ye M, Yan J, et al. GLP-1 receptor agonists in Parkinson's disease: a meta-analysis revealing motor benefit and highlighting mood improvement. Front Neurol. 2026;17:1858507. https://doi.org/10.3389/fneur.2026.1858507
50. Kimura Y, Koda T, Kurakami H, Sakamoto S, Iwasaki K, Asai K, et al. Disease-modifying effect, safety and optimal dose of oral semaglutide tablets for patients with Parkinson's disease (MOST-ABLE study): protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled study. BMJ Open. 2025;15(12):e112318. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2025-112318
51. Sabbagh M, Boschini C, Cohen S, Fugger M, Jessen F, Dandanell S, et al. Safety considerations of semaglutide in the potential treatment of Alzheimer's disease: A pooled analysis of semaglutide in adults aged ≥ 65 years. Alzheimers Dement (N Y). 2025;11(2):e70076. https://doi.org/10.1002/trc2.70076
52. Rego de Figueiredo I, Simas FS, Ghiletchi A, Oliveira Torres J, Silva-Nunes J. Safety and efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists use in elderly people with obesity—A meta-analysis. Obesity (Silver Spring). 2026;34 Suppl 2:25-35. https://doi.org/10.1002/oby.70098
53. Alfaris N, Kushner RF, Li J, Chen KL, Fenimore M, Calderon B, et al. Tirzepatide for obesity in adults ≥ 65 years: a post hoc analysis of the SURMOUNT and SUMMIT clinical trials. Diabetes Obes Metab. 2026;28(9):8072-8083. https://doi.org/10.1111/dom.70991
54. Rasouli N, Wilding JPH, Kwan AYM, Paik JS, Sharma P, Peleshok J. Tirzepatide for older adults with type 2 diabetes and without obesity: a post hoc analysis of the SURPASS clinical trials. Diabetes Ther. 2025;16(4):701-715. https://doi.org/10.1007/s13300-025-01711-0
55. Eisa N, Barood O. Lean mass changes with incretin therapy versus lifestyle intervention: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2026;28(6):4818-4827. https://doi.org/10.1111/dom.70666

56. Simsek H, Ucar A. GLP-1 receptor agonists for obesity management in older adults: A scoping review on the risk of sarcopenia and sarcopenic obesity. Curr Nutr Rep. 2026;15(1):55. https://doi.org/10.1007/s13668-026-00777-x
57. Di Vincenzo O, Minnetti M, Baker JL, Barazzoni R, Boyland E, Busetto L, et al. European Association for the Study of obesity position statement on the diagnosis and management of obesity in older adults. Obes Facts. 2026;19(4):422-437. https://doi.org/10.1159/000549751
58. Lv D, Feng P, Guan X, Liu Z, Li D, Xue C, et al. Neuroprotective effects of GLP-1 class drugs in Parkinson's disease. Front Neurol. 2024;15:1462240. https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1462240
59. Aviles-Olmos I, Espinoza-Vinces C, Portugal LR, Luquin MR. Targeting metabolic dysfunction in Parkinson's disease: The role of GLP-1 agonists in body weight regulation and neuroprotection. Curr Diab Rep. 2025;25(1):49. https://doi.org/10.1007/s11892-025-01606-1
60. Hawas Y, Abouzid M, Gadelmawla AF, Ewis DK, Khatatbeh A, Negida Y, et al. The neuroprotective potentials of dual GIP/GLP1-RA (tirzepatide): From preclinical experiments to clinical trials: A scoping review. Brain Behav. 2026;16(8):e71702. https://doi.org/10.1002/brb3.71702
61. Karway GK, Krzyzanowski B, Killion JA, Faust IM, Laurido-Soto OJ, Sabbagh MN, et al. Regional variability of the impact of cardiometabolic diseases on incident dementia in United States Medicare beneficiaries. Alzheimers Dement. 2025;21(5):e70199. https://doi.org/10.1002/alz.70199