

La revolución de los agonistas GLP-1: de la diabetes y la obesidad al tratamiento del dolor

Maria Robles-Funes^{1,2,3#}, Amada Puerto-Moya^{1,2,3#}, Miguel Á. Huerta^{1,2,3*}.

¹Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, España

²Instituto de Neurociencias, Centro de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Granada, España

³Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA, Granada, España

Contribución equivalente; *Autor de correspondencia: Miguel Á. Huerta (huerta@ugr.es).

Resumen

El descubrimiento del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) y el desarrollo de agonistas de su receptor marcaron un hito en el tratamiento de la diabetes. Poco después, los ensayos clínicos revelaron una notable reducción de peso, lo que llevó a su aprobación para el manejo de la obesidad. Recientemente, han surgido nuevas aplicaciones terapéuticas que trascienden la regulación de la glucosa sanguínea, abarcando desde enfermedades neurodegenerativas hasta el tratamiento de adicciones y el dolor. En el ámbito del dolor, diversos estudios preclínicos han demostrado que el agonismo del GLP-1 ejerce efectos analgésicos en distintos modelos animales de dolor, incluyendo el inflamatorio, neuropático y la migraña. Se ha propuesto que estos efectos analgésicos derivan de sus propiedades antiinflamatorias—reducción de citoquinas proinflamatorias y aumento de moléculas antiinflamatorias como la IL-10—, así como de la modulación de vías opioides endógenas y el bloqueo del receptor TRPV1. En cuanto a la evidencia clínica, recientemente se han publicado los resultados de un ensayo clínico aleatorizado y controlado que demuestra que el tratamiento con semaglutida (un agonista del GLP-1) no solo indujo una significativa pérdida de peso, sino que también produjo una notable reducción del dolor en pacientes con obesidad y artrosis. Si bien la pérdida de peso parece desempeñar un papel clave en este efecto analgésico, es probable que los mecanismos directos sobre las vías del dolor también contribuyan a estos beneficios. Estos hallazgos son de gran relevancia clínica, ya que abordan simultáneamente dos patologías altamente prevalentes que suelen coexistir. Esta nueva indicación podría ampliar aún más el prometedor espectro terapéutico de los agonistas del GLP-1

Palabras clave

Agonistas GLP-1, diabetes, obesidad, dolor.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

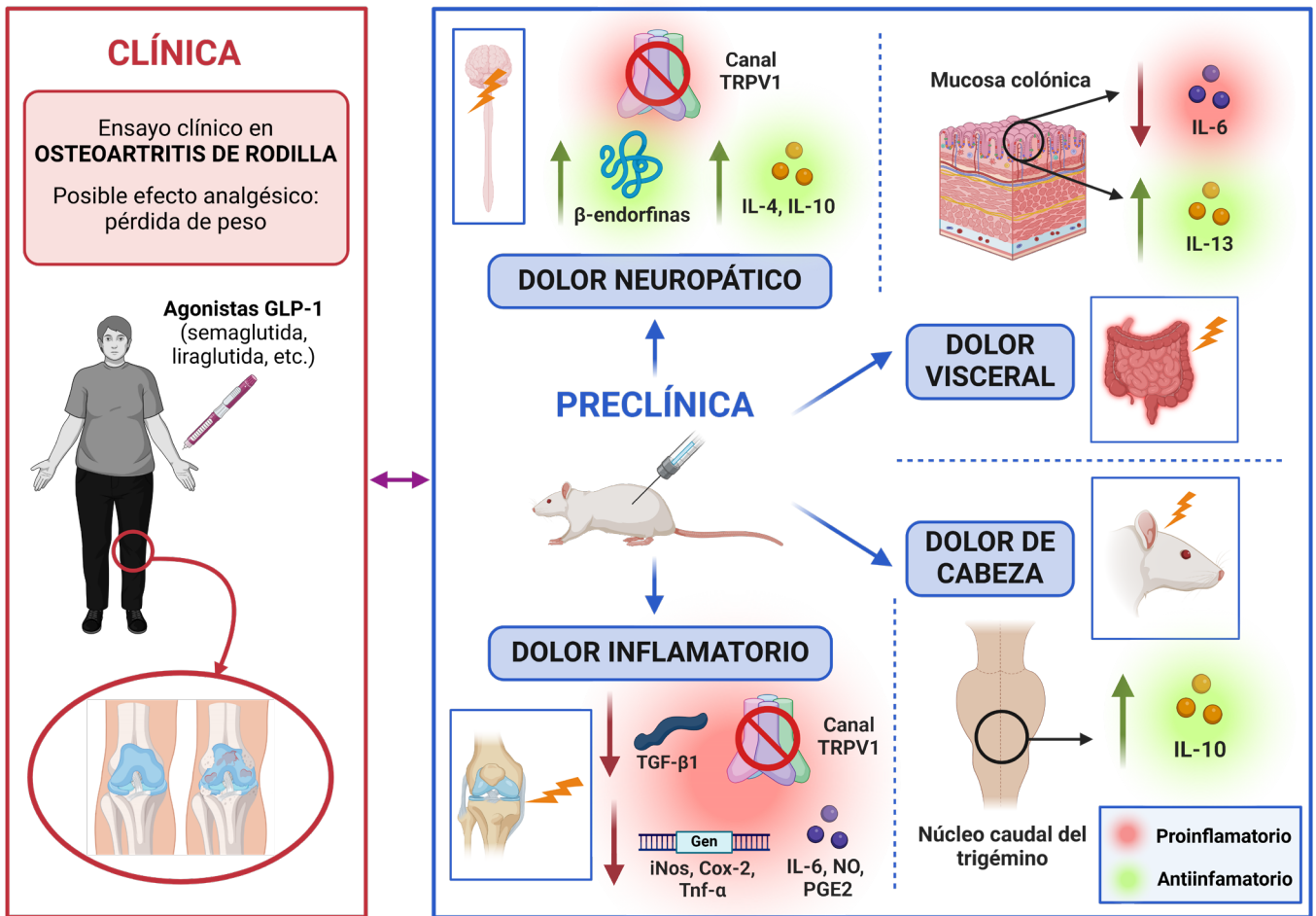
The discovery of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and the development of its receptor agonists represent a major milestone in diabetes treatment. Soon after, clinical trials revealed their substantial weight-reducing effects, leading to approval for obesity management. More recently, novel therapeutic applications have emerged that extend beyond glycemic control, including potential roles in neurodegenerative diseases, addiction, and pain management. In the context of pain, numerous preclinical studies have demonstrated that GLP-1 receptor agonists exert analgesic effects across various animal models, including those for inflammatory, neuropathic, and migraine pain. These effects are thought to stem from the compounds' anti-inflammatory properties—such as the reduction of pro-inflammatory cytokines and upregulation of anti-inflammatory mediators like IL-10—as well as modulation of endogenous opioid pathways and inhibition of the TRPV1 receptor. Clinically, recent evidence from a randomized controlled trial showed that treatment with semaglutide, a GLP-1 receptor agonist, not only resulted in significant weight loss but also produced meaningful reductions in pain among patients with obesity and osteoarthritis. While weight loss appears to be a key contributor to the analgesic effect, direct modulation of pain pathways likely plays an additional role. These findings carry considerable clinical significance, as they address two highly prevalent and frequently co-occurring conditions. This emerging indication further broadens the promising therapeutic potential of GLP-1 receptor agonists.

Key words

GLP-1 receptor, diabetes, obesity, pain.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.



La revolución de los agonistas del receptor GLP-1

En la actualidad, 1 de cada 10 adultos conviven con diabetes, de los cuales el 90% padecen diabetes tipo 2, una patología que a menudo coexiste con el sobrepeso/obesidad, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial y descenso del colesterol HDL, en lo que se conoce como síndrome metabólico (1). Se trata de una condición en auge que se asocia en parte a los cambios en el estilo de vida durante las últimas décadas (2). La farmacología de la diabetes ha dado un giro radical en los últimos años con la llegada de numerosos fármacos nuevos (1). Esto ha supuesto que el tratamiento de la diabetes haya mejorado significativamente. Por otro lado, esto ha conllevado un aumento en el gasto farmacéutico en España de hasta 41 millones de euros (solo en 2024). Sin duda,

el principal protagonista de esta revolución es una hormona intestinal, el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1, de sus siglas en inglés). De hecho, 18.8 millones de los 41 previamente comentados se atribuyen a los fármacos agonistas de GLP-1 (3). A nivel mundial, solo en la primera mitad de 2024, se ingresaron 8.3 billones de dólares gracias al popularmente conocido Ozempic® (semaglutida) (4).

Sin embargo, la revolución de los agonistas GLP-1 no se reduce a la diabetes. Y es que, poco tiempo después, en los multitudinarios ensayos clínicos realizados, se observó una impresionante reducción del peso corporal en los pacientes tratados (5). Esto dio pie, en un primer momento, al uso “off label” de estos fármacos para la pérdida de peso, generando incluso problemas de desabastecimiento. No mucho tiempo después, la indicación terapéutica para obesidad

e incluso sobrepeso fue una realidad abriendo un mercado inmenso y una opción terapéutica para muchos pacientes que necesitan reducir su peso (5). Pero aún hay más, y es que son numerosas las nuevas indicaciones propuestas para este grupo de fármacos: desde enfermedades neurodegenerativas al tratamiento de adicciones (5,6). En este trabajo, nos vamos a centrar en una indicación recientemente propuesta: el tratamiento del dolor, principalmente asociado a artrosis.

Historia de las incretinas y soluciones en la saliva de un lagarto

Antes de adentrarnos en el papel del GLP-1 en el dolor, hagamos una breve introducción histórica sobre el origen de esta diana farmacológica. En 1971, John Brown (Universidad de British Columbia) descubrió la primera incretina (hormonas liberadas en el intestino en respuesta a la presencia de nutrientes), el péptido gástrico inhibidor (GIP, de sus siglas en inglés). El GIP actúa como insulínotropico dependiente de glucosa, por lo que se propuso como una nueva diana terapéutica para pacientes con diabetes (7). Sin embargo, al no mostrar ningún efecto terapéutico en los primeros estudios para diabetes, el interés en el mismo desapareció.

No obstante, se sospechaba que podrían existir otras incretinas. Estas sospechas derivaron en el descubrimiento del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1, de sus siglas en inglés). Tras varias investigaciones, Jens Holst (Universidad de Copenhage), Daniel Drucker, Svetlana Mostov y Joel Habener (Universidad de Boston), en la década de los 80, demostraron que este GLP-1 promovía la liberación de insulina desde las células beta-pancreáticas (8,9). Además, este péptido sí era capaz de actuar sobre individuos con diabetes tipo 2, estimulando la secreción de insulina a niveles casi normalizados e inhibiendo la secreción de glucagón. Por desgracia, no todo era tan bonito, ya que el GLP-1 presenta una

vida media de 2 minutos en el torrente sanguíneo, lo que limita su utilidad clínica.

En 1995, el grupo de investigación liderado por Holst descubrió la enzima encargada de degradar el GLP-1, la Dipeptidil Peptidasa IV (DPP-IV, de sus siglas en inglés), poniendo así sobre la mesa otra nueva diana terapéutica, los inhibidores de dicha enzima. Este planteamiento permitiría que en 2006, medicamentos como la vildagliptina y la sitagliptina llegasen al mercado (10). Paralelamente al descubrimiento de la DPP-IV, se llevó a cabo la síntesis de análogos de GLP-1 que fueran clínicamente efectivos. Así, en 1992, se aisló de la saliva del lagarto conocido como monstruo de Gila (*Heloderma suspectum*, la exendina-4, un péptido que posee un efecto similar al GLP-1 pero sin ser degradado por la DPP-IV. Posteriormente, se desarrollaron versiones sintéticas de este péptido, sacando al mercado en 2005 la exenatida, el primer análogo de GLP-1 comercializado para la diabetes (11).

En la actualidad, en España se comercializan diferentes agonistas GLP-1: dulaglutida (Trulicity®), liraglutida (Saxenda® y Victoza®), tirzepatida (Mounjaro®) y semaglutida (Ozempic®, Wegovy® y Rybelsus®, este último por vía oral). Específicamente para la pérdida de peso tenemos varios principios activos aprobados en España como son la semaglutida o la liraglutida, entre otros. Los estudios realizados con esta clase de fármacos han puesto de manifiesto que su efecto sobre la pérdida de peso se debe no solo a sus acciones a nivel del páncreas, sino también a nivel de otros órganos como el cerebro (donde regularía saciedad), el corazón o los vasos sanguíneos (12). Considerando estos efectos multiorgánicos, en los últimos años la investigación relacionada con los agonistas del GLP-1 se ha focalizado en la búsqueda y evaluación de nuevas indicaciones. En este caso, como ya mencionamos anteriormente, nos centraremos en los posibles efectos analgésicos, basándonos en diversos estudios preclínicos y clínicos.

Estudios en animales sugieren un efecto analgésico del agonismo GLP-1

En el ámbito preclínico, son numerosos los ensayos en roedores que han mostrado el efecto analgésico de los agonistas del GLP-1 en modelos de dolor de diferente etiología (6).

Por un lado, el agonismo GLP-1, mediante el propio GLP-1 o análogos como exenatida o liraglutida, ha mostrado eficacia analgésica en modelos clásicos de dolor inflamatorio como el de formalina (13,14) o modelos inflamatorios más complejos como el de inyección de carragenina (15). Estos efectos analgésicos se han confirmado en modelos de dolor neuropático de gran relevancia clínica como la neuropatía diabética (16), el dolor de cáncer óseo (13) o el dolor neuropático por daño traumático de nervio (sección parcial de nervio ciático y ligaduras de nervios espinales) (17–20). Los mecanismos propuestos para explicar el efecto analgésico del agonismo GLP-1 en modelos de dolor inflamatorio y neuropático se relacionan con el aumento de mediadores antinociceptivos como las β -endorfinas o citoquinas antiinflamatorias como IL-10 o IL-4 y la reducción de mediadores proinflamatorios como TGF- β 1 (15,17,18). Otro mecanismo propuesto es el bloqueo del receptor TRPV-1, ya que se demostró que exenatida actúa como antagonista de este canal para reducir el dolor en varios modelos animales (21). De forma similar a lo previamente comentado, el efecto analgésico observado en modelos de dolor visceral (inducido por ácido acético o por lipopolisacáridos y de síndrome del intestino irritable) del agonismo GLP-1 (liraglutida y exendina-4) se relaciona con el aumento de citoquinas antiinflamatorias (IL-13) y disminución de citoquinas proinflamatorias (IL-6) en la mucosa colónica (22–24).

Por otro lado, se ha propuesto que los receptores GLP-1, localizados en el núcleo caudal del trigémino podrían tener un papel importante en la migraña. De hecho, el tratamiento con liraglutida produce una reducción robusta de dolor asocia-

do a la migraña, que podría estar mediado por un aumento de la citoquina antiinflamatoria IL-10 en esta región del trigémino (25). En consonancia, otro estudio, esta vez en un modelo de dolor asociado a hidrocefalia (aumento de presión intracraneal), también observa un aumento de IL-10 que podría explicar el efecto analgésico de la liraglutida (26).

Por último, en línea con los prometedores resultados obtenidos en el ensayo clínico con pacientes de artrosis, el tratamiento con liraglutida redujo el dolor en un modelo de artrosis inducida por monoiodoacetato de sodio. De forma similar a los mecanismos previamente mencionados para los otros modelos, el tratamiento redujo la expresión génica de factores proinflamatorios (p. ej., iNos, Cox-2 y Tnf- α), junto con la producción de IL-6, prostaglandina E2 y óxido nítrico en condrocitos y macrófagos asociados a la patología articular (27).

En resumen, numerosos estudios preclínicos sugieren un efecto analgésico de los agonistas GLP-1 mediado por la inducción de citoquinas antiinflamatorias y la disminución de citoquinas proinflamatorias, así como, la modulación de vías opioides endógenas y el bloqueo del receptor TRPV1. Estos resultados preclínicos tan prometedores han dado pie a la realización de ensayos clínicos, especialmente estos últimos años con el “boom” de los agonistas del GLP-1.

Eficacia analgésica robusta en pacientes de artrosis

Aunque hay experiencias clínicas previas (ensayos clínicos pequeños o experiencias clínicas) que sugirieron que el tratamiento con agonistas GLP-1 reducía el dolor en pacientes con diferentes patologías (28–31), no fue hasta finales de 2024 cuando se realizó un estudio bien diseñado y de gran envergadura. Concretamente, se trata de un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico,

doble ciego y controlado con placebo que evaluó el efecto del tratamiento con semaglutida en la disminución del peso y del dolor en pacientes con obesidad y artrosis de rodilla (32). Dicha patología representa la forma más prevalente de dolor articular, provocando dolor crónico, movilidad reducida y deterioro de la calidad de vida de los afectados (33). Este ensayo, denominado STEP 9, incluyó un total de 407 adultos diagnosticados con obesidad ($\text{IMC} \geq 30$) y artrosis de rodilla severa a moderada (puntuación de dolor según índice de osteoartritis de las universidades Western Ontario y McMaster (WOMAC) ≥ 40). Los participantes fueron divididos en dos grupos: el grupo de tratamiento ($N = 271$), que recibió una inyección subcutánea semanal de semaglutida (dosis progresiva desde 0.24 mg hasta 2.4 mg) y el grupo control ($N = 136$) una inyección semanal de un placebo visualmente idéntico, durante 68 semanas seguidas de un período de seguimiento de 7 semanas sin inyecciones. Además, a lo largo del ensayo, se asesoró a todos los participantes sobre una dieta baja en calorías y actividad física. La semaglutida logró reducir significativamente tanto el peso corporal (-13.7 % frente a -3.2%) como el índice de dolor WOMAC (-41.7 puntos frente a 27.5 puntos) de los participantes en comparación con el placebo, tomando como puntos temporales de referencia el inicio del ensayo y la semana 68. Asimismo, los pacientes tratados con semaglutida mostraron un aumento estadísticamente significativo en la puntuación de funcionalidad física según el cuestionario de salud SF-36. El tratamiento fue bien tolerado y la incidencia de eventos adversos graves fue similar en ambos grupos (10.0 % en el grupo de semaglutida y 8.1 % en el grupo de placebo).

Disminución del dolor asociado a la pérdida de peso, ¿o hay algo más?

Si bien el objetivo del ensayo clínico previamente detallado no incluía el estudio del mecanismo de acción de la semaglutida en la osteoartritis de rodilla, es probable que la pérdida de peso sea un contribuyente principal, ya que disminuye el estrés mecánico soportado por la articulación de la rodilla y además reduce la situación de inflamación del organismo, los cuales son factores que combinados favorecen la aparición de la patología. Además, numerosos estudios, entre ellos varios meta-análisis, proponen que la obesidad y el sobrepeso se relacionan con mayor intensidad y prevalencia de dolor (34–36). Aunque en este contexto (artritis de rodilla en pacientes con obesidad) la pérdida de peso sea probablemente el mecanismo principal de analgesia por semaglutida, no podemos descartar que alguno de los mecanismos anagésicos directos descritos para el agonismo GLP-1 en los estudios preclínicos (e.g., disminución de mediadores proinflamatorios) esté contribuyendo a los efectos analgésicos observados.

En conclusión, los agonistas del GLP-1 han demostrado eficacia analgésica en modelos preclínicos y en pacientes con obesidad y artrosis. Si bien la reducción del peso, al disminuir el estrés mecánico sobre la articulación de la rodilla, parece ser el principal mecanismo detrás de la disminución del dolor, es muy probable que otros mecanismos directos o indirectos sobre las vías del dolor también contribuyan. Estos hallazgos tienen una gran relevancia clínica, ya que abordan simultáneamente dos patologías altamente prevalentes que coexisten a menudo. Esta nueva indicación podría sumarse a la creciente y prometedora lista de aplicaciones terapéuticas de los agonistas del GLP-1.

Referencias

- Lorenzo Fernández P, Moreno González A, Leza Cerro JC, Lizasoain Hernández I, Moro Sánchez MÁ, Portolés Pérez A, Velázquez. Farmacología Básica y Clínica. 19 ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2018.
- Malagón-Londoño G, Reynales Londoño J. Salud Pública. Conceptos, aplicaciones y desafíos. 3 ed. Editorial Médica Panamericana; 2020.
- Federación Empresarial de Farmacéuticos Españoles. Observatorio del Medicamento [Internet]. 2024 [cited 2025 Feb 18]. Available from: https://fepe.com/wp-content/uploads/2024/11/Obs_septiembre24.pdf
- Gibney M. Market share shakeup: Big Pharma's bestselling drugs drive industry shifts in 2024's first half [Internet]. 2024 [cited 2025 Mar 10]. Available from: <https://www.pharmavoicce.com/news/market-share-shakeup-big-pharmas-best-selling-drugs-drive-industry-shifts/723640/>
- Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS-Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2025 [cited 2025 Feb 18]. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- Halloum W, Dughem Y Al, Beier D, Pellesi L. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for headache and pain disorders: a systematic review. *J Headache Pain*. 2024 Dec 1;25(1).
- Brown JC, Dryburgh JR. A gastric inhibitory polypeptide. II. The complete amino acid sequence. *Can J Biochem*. 1971;49(8):867-72.
- Holst JJ, Ørskov C, Vagn Nielsen O, Schwartz TW. Truncated glucagon-like peptide I, an insulin-releasing hormone from the distal gut. *FEBS Lett*. 1987 Jan 26;211(2):169-74.
- Mojsov S, Weir GC, Habener JF. Insulinotropin: glucagon-like peptide I (7-37) co-encoded in the glucagon gene is a potent stimulator of insulin release in the perfused rat pancreas. *J Clin Invest*. 1987;79(2):616-9.
- Deacon CF, Johnsen AH, Holst JJ. Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Mar;80(3):952-7.
- Eng J, Kleinman WA, Singh L, Singh G, Raufman JP. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *Journal of Biological Chemistry*. 1992 Apr 15;267(11):7402-5.
- Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab*. 2019 Dec 1;30:72-130.
- Gong N, Xiao Q, Zhu B, Zhang CY, Wang YC, Fan H, et al. Activation of spinal glucagon-like peptide-1 receptors specifically suppresses pain hypersensitivity. *J Neurosci*. 2014;34(15):5322-34.
- Gong N, Fan H, Ma AN, Xiao Q, Wang YX. Geniposide and its iridoid analogs exhibit antinociception by acting at the spinal GLP-1 receptors. *Neuropharmacology*. 2014;84:31-45.
- Mert I, Cetinkaya A, Gurler M, Turel CA, Celik H, Torun IE, et al. Anti-inflammatory potential of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, in rats with peripheral acute inflammation. *Inflammopharmacology*. 2022 Jun 1;30(3):1093-105.
- Zhang Q, Li Q, Liu S, Zheng H, Ji L, Yi N, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist attenuates diabetic neuropathic pain via inhibition of NOD-like receptor protein 3 inflammasome in brain microglia. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Apr 1;186.
- Ma L, Peng S, Wei J, Zhao M, Ahmad KA, Chen J, et al. Spinal microglial β -endorphin signaling mediates IL-10 and exenatide-induced inhibition of synaptic plasticity in neuropathic pain. *CNS Neurosci Ther*. 2021 Oct 1;27(10):1157-72.
- Wu HY, Tang XQ, Mao XF, Wang YX. Autocrine Interleukin-10 Mediates Glucagon-Like Peptide-1 Receptor-Induced Spinal Microglial β -Endorphin Expression. *J Neurosci*. 2017 Nov 29;37(48):11701-14.
- Kuthati Y, Rao VN, Busa P, Wong CS. Teneligliptin Exerts Antinociceptive Effects in Rat Model of Partial Sciatic Nerve Transection Induced Neuropathic Pain. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Sep 1;10(9).
- Tang X, Wu H, Mao X, Li X, Wang Y. The GLP-1 receptor herbal agonist morroniside attenuates neuropathic pain via spinal microglial expression of IL-10 and β -endorphin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020 Sep 24;530(3):494-9.
- Go EJ, Hwang SM, Jo H, Rahman MM, Park J, Lee JY, et al. GLP-1 and its derived peptides mediate pain relief through direct TRPV1 inhibition without affecting thermoregulation. *Experimental & Molecular Medicine* 2024 56:11. 2024 Nov 1;56(11):2449-64.
- Yang Y, Cui X, Chen Y, Wang Y, Li X, Lin L, et al. Exendin-4, an analogue of glucagon-like peptide-1, attenuates hyperalgesia through serotonergic pathways in rats with neonatal colonic sensitivity. *J Physiol Pharmacol*. 2014;65(3):349-57.
- Nozu T, Miyagishi S, Kumei S, Nozu R, Takakusaki K, Okumura T. Glucagon-like peptide-1 analog, liraglutide, improves visceral sensation and gut permeability in rats. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan 1;33(1):232-9.
- O'Brien R, O'Malley D. The Glucagon-like peptide-1 receptor agonist, exendin-4, ameliorated gastrointestinal dysfunction in the Wistar Kyoto rat model of Irritable Bowel Syndrome. *Neurogastroenterology and motility*. 2020 Feb 1;32(2).
- Jing F, Zou Q, Wang Y, Cai Z, Tang Y. Activation of microglial GLP-1R in the trigeminal nucleus caudalis suppresses central sensitization of chronic migraine after recurrent nitroglycerin stimulation. *J Headache Pain*. 2021 Dec 1;22(1).
- Jing F, Zou Q, Pu Y. GLP-1R agonist liraglutide attenuates pain hypersensitivity by stimulating IL-10 release in a nitroglycerin-induced chronic migraine mouse model. *Neurosci Lett*. 2023 Aug 24;812.
- Meurot C, Martin C, Sudre L, Breton J, Bougault C, Rattenbach R, et al. Liraglutide, a glucagon-like peptide 1 receptor agonist, exerts analgesic, anti-inflammatory and anti-degradative actions in osteoarthritis. *Scientific Reports* 2022 12:1. 2022 Jan 28;12(1):1-15.
- Zhu H, Zhou L, Wang Q, Cai Q, Yang F, Jin H, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists as a disease-modifying therapy for knee osteoarthritis mediated by weight loss: findings from the Shanghai Osteoarthritis Cohort. *Ann Rheum Dis*. 2023 Sep 1;82(9):1218-26.
- Krajnc N, Itariu B, Macher S, Marik W, Harreiter J, Michl M, et al. Treatment with GLP-1 receptor agonists is associated with significant weight loss and favorable headache outcomes in idiopathic intracranial hypertension. *J Headache Pain*. 2023 Dec 1;24(1).
- Mitchell JL, Lyons HS, Walker JK, Yianguo A, Grech O, Alimajstorovic Z, et al. The effect of GLP-1RA exenatide on idiopathic intracranial hypertension: a randomized clinical trial. *Brain*. 2023 May 1;146(5):1821-30.
- Hellström PM, Hein J, Bytzer P, Björnsson E, Kristensen J, Schambye H. Clinical trial: the glucagon-like peptide-1 analogue ROSE-010 for management of acute pain in patients with irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Jan;29(2):198-206.
- Bliddal H, Bays H, Czernichow S, Uddén Hemmingsson J, Hjelmsæth J, Hoffmann Morville T, et al. Once-Weekly Semaglutide in Persons with Obesity and Knee Osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2024 Oct 31;391(17):1573-83.
- Cordero-Ampuero J, Darder A, Santillana J, Caloto MT, Nocea G. Vinculación de la afectación artrósica, la discapacidad funcional y la calidad de vida mediante un modelo de ecuación estructural. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2012 May 1;56(3):197-204.
- García MM, Corrales P, Huerta M, Czachorowski MJ, López-Miranda V, Medina-Gómez G, et al. Adults with excess weight or obesity, but not with overweight, report greater pain intensities than individuals with normal weight: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Mar 6;15:1340465.
- Narouze S, Souzdalnitski D. Obesity and chronic pain: systematic review of prevalence and implications for pain practice. *Reg Anesth Pain Med*. 2015 Mar 5;40(2):91-111.
- Qian M, Shi Y, Yu M. The association between obesity and chronic pain among community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *Geriatr Nurs*. 2021 Jan 1;42(1):8-15.