



¿CUÁL ES LA EFICACIA DE LA SEMAGLUTIDA COMO TRATAMIENTO PARA LA PÉRDIDA DE PESO?

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2025

Autor: Paula Lizón Perea

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Amelia Ramón López

Índice

1. Resumen	4
2. Introducción	5
2.1 Sobrepeso y obesidad	5
2.1.1 Comorbilidades asociadas	6
2.1.2 Problema social y económico.....	7
2.1.3 Estrategias dietéticas para el tratamiento de la obesidad ...	8
2.1.4 Abordaje farmacológico del sobrepeso y la obesidad	9
2.2 Agonistas del GLP-1 en el manejo del sobrepeso y obesidad	11
2.2.1 Datos de consumo	11
2.2.2 Mecanismo de acción.....	12
2.2.3 Principales GLP-1 en el tratamiento de la obesidad.....	12
2.2.4 Limitaciones y efectos adversos.....	13
3. Objetivo	14
4. Metodología	14
4.1 Diseño.....	14
4.2 Estrategia de búsqueda.....	14
4.3 Criterios de inclusión y exclusión.....	15
5. Resultados	15
5.1 Figura.....	16
5.2 Tabla.....	17
6. Discusión	21
6.1 Características del estudio.....	21
6.2 Eficacia de la semaglutida subcutánea frente a placebo en adultos: evidencia de ensayos clínicos	21
6.2.1 Cambios porcentuales en el peso corporal	22
6.2.2 Probabilidad de alcanzar una reducción de peso $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ o $\geq 20\%$	23
6.2.3 Cambios en el IMC y circunferencia de la cintura	25
6.3 Eficacia de la semaglutida oral frente a placebo en adultos: evidencia de ensayos clínicos	25
6.3.1 Reducción porcentual del peso corporal	26
6.3.2 Porcentaje de pacientes que alcanzaron umbrales de pérdida de peso $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ o $\geq 20\%$	27
6.3.3 Cambios en el IMC y circunferencia de la cintura	28

6.4 Eficacia de la semaglutida subcutánea frente a placebo en población adolescente: evidencia de ensayos clínicos	28
6.4.1 Cambios porcentuales en el peso corporal	29
6.4.2 Porcentaje de adolescentes que alcanzaron objetivos de pérdida $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ o $\geq 20\%$	29
6.4.3 Cambios en el IMC y circunferencia de la cintura	29
6.5 Eficacia de la semaglutida subcutánea en entornos reales: estudios de cohortes retrospectivos y prospectivos	29
6.5.1 Reducción de peso corporal en condiciones reales	30
6.5.2 Proporción de pacientes con reducción de peso $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ o $\geq 20\%$	31
6.5.3 Cambios en el IMC y circunferencia de la cintura	32
6.6 Eficacia de la semaglutida subcutánea en comparación con otros analogos GLP-1: ensayos clínicos y estudios observacionales.....	33
6.6.1 Reducción porcentual del peso corporal	34
6.6.2 Proporción de pacientes que lograron una pérdida de $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ o $\geq 20\%$	34
6.6.3 Cambios en el IMC y circunferencia de la cintura	34
6.7 Eficacia de la semaglutida subcutánea percibida: datos de encuesta.....	35
6.7.1 Pérdida de peso autoinformada	35
6.7.2 Información proporcionada en la prescripción.....	36
6.8 Limitaciones del trabajo	36
7. Conclusiones	38
8. Bibliografía	35

1. RESUMEN

En los últimos años, el uso de la semaglutida, bajo el nombre comercial de Ozempic® y Wegovy®, ha ganado popularidad como una opción para la pérdida de peso, más allá de su indicación original para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (1). Su eficacia demostrada en la reducción del peso corporal ha impulsado su uso en pacientes con sobrepeso u obesidad, sin diabetes e incluso en ausencia de comorbilidades asociadas. La semaglutida, un análogo del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), actúa promoviendo la saciedad y regulando el apetito, lo que plantea su uso para la pérdida de peso incluso en pacientes sin comorbilidades asociadas.

En la siguiente revisión se analizarán de forma crítica las principales evidencias clínicas disponibles sobre la verdadera eficacia de la semaglutida como tratamiento para la pérdida de peso diferenciando sus indicaciones clínicas para la obesidad de su indicación aprobada, la diabetes tipo 2 y su viabilidad como herramienta terapéutica dentro de un marco clínico seguro y regulado.

Dado el reciente auge en su uso, muchas veces fuera de indicación médica oficial, y su gran impacto potencial en la salud pública, resulta fundamental analizar con rigurosidad científica la eficacia real de la semaglutida, pues su continuo desabastecimiento plantea un dilema sanitario y ético.



Pregunta de investigación

¿Cuál es la eficacia de la semaglutida como tratamiento para la pérdida de peso?

2. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el sobrepeso y la obesidad representan uno de los desafíos más graves para la salud pública a nivel mundial, con cifras que han crecido de forma significativa en las últimas décadas. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2022 más de 2.500 millones de adultos (aproximadamente el 43% de la población adulta) sufren de sobrepeso, y de estos, cerca de 890 millones padecían obesidad, lo que equivale al 16% del total (2). Desde 1990, la prevalencia de la obesidad ha seguido una curva ascendente, duplicándose en adultos y cuadruplicándose en adolescentes, lo cual refleja una evolución constante y preocupante. Aunque en el pasado se asociaba principalmente con naciones de altos ingresos, hoy en día esta condición también afecta gravemente a países con menores recursos, donde el acceso a alimentos saludables y la posibilidad de realizar actividad física son cada vez más limitados. Esta situación se ve agravada por la ausencia de políticas preventivas eficaces dentro de los sistemas de salud (3).

La Organización Mundial de la Salud describe tanto el sobrepeso como la obesidad como situaciones caracterizadas por una acumulación excesiva o anormal de grasa en el cuerpo, la cual puede afectar negativamente la salud. Mientras que el sobrepeso suele considerarse una etapa inicial, la obesidad se clasifica como una enfermedad crónica, de origen complejo y multifactorial, y se asocia con un mayor riesgo de padecer enfermedades crónicas no transmisibles como diabetes tipo 2, afecciones cardiovasculares, problemas osteoarticulares, trastornos en la reproducción y determinados tipos de cáncer.

El diagnóstico clínico de estas condiciones se basa principalmente en el índice de masa corporal (IMC), que se obtiene al dividir el peso en kilogramos entre la estatura en metros al cuadrado (kg/m^2). Aunque este indicador no mide directamente la grasa corporal, es ampliamente aceptado como herramienta de evaluación internacional. Asimismo, otras mediciones como el perímetro de la cintura permiten valorar la distribución de la grasa y complementar el análisis clínico. Según los criterios de la OMS, en adultos se considera sobrepeso cuando el IMC alcanza o supera los $25 \text{ kg}/\text{m}^2$, y obesidad cuando supera los $30 \text{ kg}/\text{m}^2$. Para niños y adolescentes, estas categorías deben ser ajustadas según edad y sexo, empleando las tablas de crecimiento y las desviaciones estándar elaboradas por la OMS (2).

2.1.1 Comorbilidades asociadas

Tanto el sobrepeso como la obesidad representan factores de riesgo clave en el desarrollo de múltiples enfermedades crónicas no transmisibles. Investigaciones científicas han evidenciado que la acumulación excesiva de grasa corporal, y especialmente la grasa visceral, ejerce una acción inflamatoria que compromete el metabolismo y facilita la aparición de diversas condiciones comórbidas (4).

Una de las enfermedades más fuertemente asociadas a la obesidad es la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Se estima que cerca del 90% de las personas que padecen esta patología presentan algún grado de sobrepeso u obesidad (5). Esta relación se debe, principalmente, a la resistencia a la insulina que genera la acumulación de grasa visceral, particularmente en la región abdominal. A diferencia de la grasa subcutánea, el tejido adiposo visceral libera citocinas proinflamatorias como el TNF- α , la IL-6 y la resistina, las cuales interfieren con la señalización de la insulina y contribuyen a un estado inflamatorio crónico de baja intensidad (6). Esta alteración en el entorno metabólico, junto con la disfunción del tejido adiposo, contribuye al deterioro en la regulación de la glucosa, lo que deriva en hiperglucemia sostenida, característica de la DM2 (7). Según datos del estudio NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), en Estados Unidos aproximadamente nueve de cada diez adultos con DM2 presentan un IMC igual o superior a 25 kg/m² (8). De forma paralela, el estudio europeo DECODE también ha evidenciado una relación estrecha entre obesidad abdominal y mayor riesgo de diabetes (9).

Asimismo, las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen otra de las principales causas de muerte y enfermedad en el mundo, y su relación con el exceso de peso está ampliamente documentada. En particular, la obesidad visceral y abdominal actúa como un importante factor de riesgo independiente para la aparición de afecciones como hipertensión, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca y eventos cerebrovasculares. El exceso de grasa corporal promueve alteraciones hormonales y metabólicas que afectan negativamente al sistema cardiovascular, incluyendo disfunción endotelial, inflamación sistémica y estrés oxidativo (10). De acuerdo con los resultados del estudio INTERHEART, que incluyó datos de más de 50 países, el perímetro de cintura y la relación

Tabla 1: Clasificación de obesidad según OMS

Clasificación	IMC (Kg/m ²)	Riesgo
Normal	18.5 - 24.9	Promedio
Sobrepeso	25 - 29.9	Aumentado
Obesidad grado I	30 - 34.9	Moderado
Obesidad grado II	35 - 39.9	Severo
Obesidad grado III	Más de 40	Muy Severo

Fuente: OMS (Organización Mundial de la Salud)

cintura-cadera son mejores predictores del riesgo de infarto agudo de miocardio que el propio IMC (11).

En el ámbito europeo, la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) ha señalado que cerca del 70% de las ECV están vinculadas a factores modificables como la obesidad, la inactividad física y una dieta inadecuada. En España, estas enfermedades encabezan las causas de fallecimiento, y el exceso de peso representa un componente crucial de su incidencia, con un impacto económico creciente tanto en términos de costes sanitarios directos como indirectos (12,13).

Además, se ha establecido que la obesidad aumenta significativamente el riesgo de padecer diversos tipos de cáncer. La evidencia científica ha indicado que el exceso de grasa no solo interfiere con el equilibrio metabólico, sino que también crea un entorno proinflamatorio, hormonal y celular que favorece la aparición y desarrollo de carcinogénesis (14). La Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC), organismo dependiente de la OMS, ha reconocido una relación causal entre la obesidad y al menos 13 tipos de cáncer, entre ellos el de mama (en mujeres postmenopáusicas), colon, endometrio, esófago, páncreas, riñón, hígado, ovario y vesícula biliar (15).

Este vínculo se debe principalmente al papel que desempeña el tejido adiposo en la producción de estrógenos, insulina y factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), todos ellos implicados en el incremento de la proliferación celular y en la reducción de la apoptosis. Además, la inflamación crónica de bajo grado asociada a la obesidad contribuye al daño genético y al avance tumoral mediante la liberación de citocinas como TNF- α e IL-6 (16).

Un metaanálisis publicado en *The BMJ* en 2017, que recopiló datos de más de 200 estudios, concluyó que, por cada incremento de 5 unidades en el IMC, el riesgo de cáncer colorrectal aumenta un 30% en hombres y un 12% en mujeres, mientras que el riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas se incrementa en un 11% (17). Por su parte, la American Cancer Society ha estimado que cerca del 40% de los diagnósticos de cáncer en Estados Unidos están relacionados con el exceso de peso corporal (18). En Europa, tanto la OCDE como la OMS han advertido que, si las tendencias actuales se mantienen, el número de cánceres relacionados con la obesidad (particularmente en mujeres) aumentará de forma considerable en las próximas décadas (19). Estos datos reflejan la necesidad urgente de implementar medidas preventivas más eficaces, dirigidas tanto a reducir la prevalencia de la obesidad como a aumentar la conciencia pública sobre su impacto en la aparición de cáncer.

2.1.2 Problema social y económico

La obesidad no solo representa una amenaza para la salud pública, sino que también conlleva repercusiones económicas y sociales considerables, especialmente en Europa. Además de los efectos clínicos que produce, esta condición repercute de forma negativa tanto en la calidad de vida de quienes la padecen como en la eficiencia de los sistemas sanitarios y económicos nacionales.

Desde el punto de vista económico, el sobrepeso y la obesidad generan un coste significativo para los servicios de salud. En España, se estimó que en 2019 estos problemas supusieron un gasto de 29.140 millones de euros, lo cual equivale al 2,1% del PIB nacional. Se prevé que este porcentaje aumente hasta el 2,4% en el año 2060, alcanzando los 52.900 millones de euros (20). A nivel europeo, se calcula que para 2035 el impacto económico de la obesidad podría representar hasta el 2,6% del PIB (21). En el caso concreto de España, las complicaciones asociadas al exceso de peso absorben cerca del 9,7% del gasto sanitario total, lo que se traduce en un impacto económico añadido de alrededor del 2,9% del PIB, según datos de la OCDE.

En cuanto al plano psicosocial, la obesidad afecta de forma notable el bienestar de las personas. Aquellos que presentan sobrepeso u obesidad con frecuencia son víctimas de estigmatización y discriminación en distintos entornos, como el laboral, el educativo y el sanitario. Estas experiencias suelen dar lugar a problemas emocionales como baja autoestima, ansiedad, depresión y sentimientos de exclusión. Además, este estigma puede obstaculizar el acceso a cuidados médicos y dificultar la adherencia a los tratamientos, lo que perpetúa el problema (22,23). En España, el 74% de la población considera que las personas con obesidad son discriminadas, lo que evidencia la gravedad del problema a nivel social (24). En el caso de los adolescentes, el rechazo vinculado al peso se ha relacionado con mayor riesgo de autolesiones, conductas suicidas y trastornos de la alimentación (24). La internalización de estos prejuicios puede inducir hábitos perjudiciales, como el consumo de sustancias o el abandono de rutinas saludables (25). Por estas razones, es crucial abordar la obesidad desde una perspectiva integral que contemple tanto sus dimensiones clínicas como sus efectos sociales y psicológicos.

2.1.3 Estrategias dietéticas para el tratamiento del sobrepeso

El abordaje del sobrepeso y la obesidad requiere una estrategia integral, centrada en el individuo y que combine intervenciones dietéticas, cambios de conducta y actividad física. Las recomendaciones de organismos internacionales coinciden en que la base del tratamiento debe ser una alimentación equilibrada, hipocalórica y sostenible a largo plazo. La evidencia indica que una reducción moderada de entre 500 y 750 kilocalorías al día puede facilitar una pérdida de peso significativa y mantenida, especialmente si se acompaña de asesoramiento nutricional y apoyo psicológico (26).

Dentro de los patrones dietéticos más eficaces se encuentra la dieta mediterránea, caracterizada por su alto contenido en frutas, verduras, legumbres, cereales integrales, pescado y aceite de oliva. Este modelo alimentario no solo ha demostrado ser eficaz para perder peso, sino que también reduce el riesgo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas (27). Asimismo, se ha comprobado que las dietas con bajo índice glucémico y pobres en grasas saturadas contribuyen a mejorar el perfil lipídico y a disminuir la resistencia a la insulina en personas con exceso de peso (28).

La actividad física regular es otro componente esencial del tratamiento, tanto para facilitar la pérdida de peso como para mantenerla en el tiempo. La

Organización Mundial de la Salud recomienda que los adultos realicen entre 150 y 300 minutos semanales de ejercicio aeróbico moderado, o entre 75 y 150 minutos si es vigoroso, además de incorporar ejercicios de fuerza dos veces por semana (29). El ejercicio físico no solo ayuda a crear un déficit energético, sino que mejora la sensibilidad a la insulina, el estado emocional y la calidad de vida. Investigaciones como el estudio *Look AHEAD* han demostrado que la combinación de dieta, actividad física y apoyo conductual no solo reduce el peso corporal, sino que también mejora de manera significativa distintos parámetros metabólicos en personas con obesidad (30).

En conjunto, estas intervenciones representan el tratamiento de primera elección frente al sobrepeso y la obesidad. No obstante, su aplicación debe ser personalizada y adaptarse a las características clínicas, psicológicas, sociales y culturales de cada paciente, a fin de lograr resultados sostenibles y eficaces a largo plazo.

2.1.4 Abordaje farmacológico del sobrepeso y la obesidad

Cuando los cambios en el estilo de vida, como la dieta y el ejercicio, no son suficientes o no el paciente no logra adherirse a ellos, se puede recurrir al tratamiento farmacológico como una estrategia complementaria. En Europa, estos medicamentos deben contar con la aprobación de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y en el caso de España, también con la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). En general, la indicación para iniciar tratamiento con fármacos se establece en pacientes con un IMC igual o superior a 30 kg/m², o igual o mayor a 27 kg/m² si existen enfermedades asociadas como hipertensión, diabetes tipo 2 o dislipidemia (31).

A continuación, se describen los principales fármacos aprobados para el manejo del sobrepeso y la obesidad en Europa, incluyendo su mecanismo de acción, eficacia clínica y posibles efectos secundarios. Estas terapias farmacológicas abordan la pérdida de peso desde distintas aproximaciones, como la inhibición de la absorción de grasas o la regulación del apetito a través del sistema nervioso central y el sistema endocrino.

Orlistat (Xenical®) fue uno de los primeros medicamentos autorizados para tratar la obesidad. Su acción consiste en bloquear la actividad de las lipasas gástricas y pancreáticas, enzimas encargadas de descomponer las grasas en el intestino. Esto permite que aproximadamente un 30% de las grasas ingeridas se eliminen sin digerir, lo que ayuda a reducir la absorción calórica total (32). Ensayos clínicos han demostrado que, combinado con cambios en la alimentación y actividad física, Orlistat puede generar una pérdida adicional de entre 2,5 y 3,5 kg en comparación con placebo. Sin embargo, su uso puede verse limitado por efectos secundarios gastrointestinales como diarreas, flatulencias y urgencia fecal, que afectan a la tolerancia y la adherencia al tratamiento (33). A pesar de ello, presenta un perfil de seguridad cardiovascular favorable y puede ayudar a mejorar parámetros como la presión arterial o el perfil lipídico.

Naltrexona/Bupropión (Mysimba®) es otro medicamento aprobado en Europa desde 2015. Se indica para adultos con IMC ≥ 30 kg/m² o ≥ 27 kg/m² si existen comorbilidades como dislipidemia, hipertensión o diabetes tipo 2 (35). Esta combinación actúa a través de dos componentes: bupropión, un inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina, y naltrexona, antagonista opioide. Su acción conjunta regula los mecanismos cerebrales relacionados con el apetito y el sistema de recompensa, actuando sobre el eje pro-opiomelanocortina (POMC), lo que contribuye a reducir la ingesta impulsiva o emocional (36).

En estudios como COR-I y COR-II, los pacientes tratados con Mysimba® y acompañados de intervención conductual lograron reducir entre un 5% y un 9% de su peso corporal inicial en 56 semanas (37). También se observaron mejoras en parámetros metabólicos como la circunferencia de cintura, el colesterol y los niveles de glucosa.

No obstante, los efectos adversos, especialmente los de tipo neuropsiquiátrico como ansiedad, insomnio, náuseas o cefaleas, pueden comprometer la tolerancia al tratamiento y requieren un seguimiento médico riguroso. A pesar de ello, Mysimba® es una opción terapéutica útil, sobre todo en pacientes con dificultades para controlar la alimentación emocional (38).

Fentermina/Topiramato (Qsymia®) es una combinación farmacológica autorizada en EE. UU. desde 2012, pero no ampliamente disponible en Europa debido a preocupaciones sobre su seguridad (39). La EMA denegó su aprobación en 2013 por posibles riesgos cardiovasculares y psiquiátricos, aunque algunos países la han autorizado bajo indicaciones específicas y con seguimiento médico estricto. Fentermina actúa como un supresor del apetito estimulando la liberación de norepinefrina, mientras que Topiramato, originalmente un anticonvulsivo, contribuye a la pérdida de peso modulando neurotransmisores implicados en el apetito. Su efecto combinado potencia la reducción de la ingesta calórica y el control del impulso alimentario (40). En ensayos clínicos como EQUIP y CONQUER, los pacientes tratados con esta combinación redujeron entre un 8% y un 10% de su peso inicial en un año, con mejoras en presión arterial, glucemia y perfil lipídico (40,41).

No obstante, su uso puede estar limitado por efectos secundarios como taquicardia, insomnio, parestesias, ansiedad e irritabilidad, así como riesgos potenciales en mujeres embarazadas, ya que el topiramato se ha asociado con malformaciones congénitas, particularmente labio leporino y paladar hendido (41). Por este motivo, se recomienda precaución en mujeres en edad fértil y una planificación anticonceptiva eficaz durante el tratamiento. Es por ello por lo que, aunque Qsymia® ha demostrado resultados positivos en la mejora de enfermedades desarrolladas a partir de la obesidad, su utilización en Europa sigue siendo restringida por motivos de seguridad, y debe ser considerada únicamente en casos seleccionados donde los beneficios potenciales superen los riesgos.

Por último, tenemos Agonistas del receptor GLP-1, que han ganado popularidad como alternativa terapéutica eficaz. Esta clase de fármacos imita la acción del péptido GLP-1, que favorece la secreción de insulina, reduce el glucagón, ralentiza el vaciado gástrico y aumenta la saciedad, lo que contribuye a reducir la ingesta calórica diaria (42).

Liraglutida (Saxenda®) fue autorizada por la EMA en 2015 a dosis de 3.0 mg/día. Además de su efecto en el control del peso, ha mostrado beneficios sobre factores de riesgo cardiovascular, aunque su elevado coste y la posibilidad de efectos gastrointestinales como náuseas o vómitos limitan su uso extendido (43).

Semaglutida, un agonista de GLP-1 de acción prolongada, ha adquirido gran protagonismo. Aunque fue inicialmente aprobado como tratamiento para la diabetes tipo 2 (bajo el nombre comercial Ozempic®), su uso para la pérdida de peso ha crecido notablemente, incluso en personas sin diagnóstico de obesidad (44). Entre 2022 y 2023, las prescripciones en España aumentaron un 75%, especialmente en mujeres de mediana edad sin diabetes. Semaglutida se comercializa bajo distintas formulaciones:

- Ozempic®: indicado para diabetes tipo 2, administración semanal subcutánea.
- Wegovy®: aprobado por la FDA en 2021 y por la EMA en 2022 para tratar la obesidad, con dosis de 2,4 mg semanales (45,46).
- Rybelsus®: forma oral, indicada para diabetes tipo 2, en dosis diarias de 3, 7 o 14 mg (47).

El uso de semaglutida con fines estéticos, fuera de sus indicaciones médicas, se ha popularizado debido a su eficacia, el respaldo mediático y su uso por figuras públicas. Esta tendencia ha generado preocupaciones éticas sobre su utilización sin supervisión médica, el acceso equitativo y la seguridad a largo plazo. Por ello, el presente trabajo tiene como propósito analizar la eficacia de la semaglutida en la pérdida de peso, con especial atención a los contextos en los que su uso no está clínicamente indicado.

2.2 Agonistas del GLP-1 en el manejo del sobrepeso y la obesidad

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1 RA, por sus siglas en inglés) surgieron inicialmente como tratamiento para la diabetes mellitus tipo 2. Su utilización ha aumentado considerablemente en los últimos años, debido a sus efectos positivos no solo en el control de la glucemia, sino también en la reducción de peso y del riesgo cardiovascular (48). Estos medicamentos replican la acción del GLP-1 endógeno, una hormona incretina secretada por las células L del intestino en respuesta a la ingesta alimentaria (49).

2.2.1 Datos de consumo

En los últimos años, la demanda de agonistas GLP-1 ha crecido de forma exponencial, sobre todo con la aparición de nuevas formulaciones como

semaglutida (Ozempic®, Wegovy®, Rybelsus®). Según datos de IQVIA, el mercado global de estos fármacos superó los 21.000 millones de dólares en 2023 y se estima que alcanzará los 40.000 millones para 2028 (50).

Durante 2024, Ozempic® y Wegovy® se posicionaron como los productos líderes de Novo Nordisk, representando el 63,4% de sus ingresos globales. Este crecimiento ha convertido a la farmacéutica danesa en la compañía con mayor valor bursátil en Europa, con una capitalización aproximada de 500.000 millones de euros (51).

Este fenómeno no solo ha impulsado las finanzas de la empresa, sino también ha tenido un impacto significativo en la economía de Dinamarca. Se prevé que el crecimiento del PIB danés para 2024, estimado en un 2,1%, estará fuertemente influido por el rendimiento económico de Novo Nordisk (52).

2.2.2 Mecanismo de acción

Los agonistas GLP-1 emulan la acción de la hormona incretina GLP-1, activando receptores acoplados a proteínas G (GLP-1R) distribuidos en órganos clave como el páncreas, cerebro, tracto digestivo y tejido adiposo (53).

En el páncreas, su acción en las células β promueve la secreción de insulina de forma dependiente de glucosa, disminuyendo el riesgo de hipoglucemia. Simultáneamente, inhiben la liberación de glucagón por las células α , reduciendo la producción hepática de glucosa y favoreciendo el control glucémico (53).

En el sistema nervioso central, específicamente en áreas del hipotálamo, estos fármacos activan vías que inducen saciedad y reducen el apetito. Además, enlentecen el vaciamiento gástrico, prolongando la sensación de plenitud y mejorando el control posprandial de la glucosa (54).

Más allá del control metabólico, sus beneficios cardiovasculares, como la mejora del perfil lipídico y la reducción de la inflamación, consolidan su utilidad en pacientes con obesidad y diabetes al reducir el riesgo cardiovascular (55).

2.2.3 Principales agonistas GLP-1 en el tratamiento de la obesidad

Entre los agonistas GLP-1 con indicación para la pérdida de peso, liraglutida (Saxenda®) fue la primera en ser aprobada por la EMA en 2015. Está indicada para adultos con obesidad o sobrepeso acompañados de comorbilidades como diabetes tipo 2 o apnea del sueño, y debe combinarse con dieta y ejercicio. Se administra por vía subcutánea diaria, con dosis progresiva hasta 3 mg. También está aprobada para adolescentes a partir de 12 años. A diferencia de la semaglutida, liraglutida requiere una aplicación diaria, lo que puede afectar a la adherencia al tratamiento (56).

En ensayos como SCALE, liraglutida mostró reducciones de peso entre el 5% y el 10% del peso inicial, con un promedio del 8% en 56 semanas, frente al 2,6% en el grupo placebo (57,58).

Semaglutida fue desarrollada inicialmente como tratamiento para la diabetes (Ozempic®), pero más tarde recibió aprobación para el tratamiento del sobrepeso (Wegovy®). La principal diferencia entre ambas radica en la dosis y la indicación clínica.

- Ozempic® se usa para el manejo glucémico en pacientes con DM2, comenzando con 0,25 mg semanales, hasta alcanzar 2 mg. Se puede usar como monoterapia en pacientes en quienes la metformina no es apropiada debido a intolerancia o contraindicaciones, o en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes (1).
- Wegovy®, en cambio, se utiliza en personas con IMC elevado para perder peso, con dosis final de hasta 2,4 mg semanales. (59).

Rybelsus® es la versión oral de semaglutida, indicada solo para diabetes tipo 2. Se administra en dosis de 3 a 14 mg diarios, y debe tomarse en ayunas para maximizar su eficacia (60).

2.2.4 Limitaciones y efectos adversos

Pese a sus beneficios, el uso de agonistas GLP-1, especialmente semaglutida, plantea retos clínicos y éticos. La seguridad a largo plazo sigue siendo incierta, particularmente en usuarios sin indicación médica oficial.

Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dispepsia), que afectan entre el 30% y 70% de los pacientes, en función de la dosis y el fármaco utilizado (61). Aunque suelen disminuir con el tiempo, pueden comprometer la adherencia al tratamiento. Un estudio reciente publicado en *JAMA* (2023) señaló un mayor riesgo de complicaciones como pancreatitis, gastroparesia y obstrucción intestinal en pacientes tratados con semaglutida para pérdida de peso en comparación con otros tratamientos para la obesidad. (62)

Además, la EMA anunció en enero de 2025 la apertura de una investigación sobre la posible relación entre semaglutida y la aparición de ideación suicida o conductas autolesivas en pacientes sin antecedentes psiquiátricos previos (63). También se han reportado casos de pancreatitis aguda, coleditiasis y neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), con un riesgo estadísticamente significativo en usuarios de semaglutida, incluso sin diagnóstico de diabetes (64,65).

Otra complicación emergente es la disfunción eréctil en hombres jóvenes no diabéticos tratados con semaglutida, lo cual contrasta con estudios previos que sugerían mejoras en la función sexual en pacientes con DM2, lo que apunta a una posible variabilidad según el perfil del paciente (66,67).

Desde el punto de vista de la salud pública, preocupa el uso generalizado de semaglutida con fines estéticos. La alta demanda ha generado desabastecimientos que afectan a pacientes con diabetes tipo 2 que requieren el tratamiento con carácter prioritario. Esto evidencia la necesidad urgente de establecer criterios de uso claros y una regulación que garantice la equidad en el acceso.

Pese a estas limitaciones, los agonistas GLP-1 presentan un gran potencial para reducir la prevalencia de enfermedades asociadas al sobrepeso, como la diabetes tipo 2, la hipertensión o incluso ciertos tipos de cáncer, mejorando tanto la calidad de vida del paciente como la sostenibilidad de los sistemas sanitarios. Este trabajo se centra en analizar la eficacia clínica de la semaglutida, en sus formulaciones Ozempic® y Wegovy®, abordando las evidencias actuales y destacando la necesidad de continuar con investigaciones a largo plazo para poder establecer con mayor certeza su impacto a largo plazo.

3. OBJETIVO

El objetivo de este estudio es realizar una revisión sistemática que evalúe la eficacia de la semaglutida en pacientes con obesidad y analizar su efecto en la reducción de peso en comparación con el valor inicial.

4. METODOLOGIA

4.1 Diseño

Esta revisión sistemática se realizó de acuerdo con la declaración PRISMA 2020. Para la estrategia de búsqueda primero se realizó el siguiente planteamiento PICO:

- Población: pacientes con obesidad.
- Intervención: tratamiento con semaglutida.
- Resultado: eficacia en la pérdida de peso.

4.2 Estrategia de búsqueda

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática a través de Internet en las principales bases de datos bibliográficas relacionadas con el ámbito sanitario: MEDLINE (vía PubMed) y Scopus, abarcando desde el inicio del trabajo hasta el 10 de abril de 2025.

Para optimizar la recuperación de información, se utilizó el Tesauro MeSH (Medical Subject Headings), elaborado por la U.S. National Library of Medicine, seleccionando términos controlados adecuados a los objetivos del estudio. La estrategia incluyó el uso de los términos: ("weight loss" OR "weight reduction") AND ("semaglutide" OR "Ozempic") AND ("treatment outcome" OR "clinical efficacy"), tanto como descriptores MeSH como texto libre en los campos de título y resumen.

La ecuación de búsqueda final utilizada en PubMed fue: ((weight loss[MeSH Terms]) OR (weight loss[Title/Abstract]) OR (Weight Reduction*[Title/Abstract])) AND (semaglutide[Title/Abstract]) AND ((treatment outcome[MeSH Terms]) OR (treatment outcome[Title/Abstract]) OR (clinical efficacy[Title/Abstract])). Esta estrategia fue adaptada para su uso en Scopus, resultando en la siguiente ecuación:

(ABS(semaglutide) AND TITLE-ABS-KEY(body AND weight AND loss) OR TITLE-ABS-KEY(weight AND reduction) AND TITLE-ABS-KEY(treatment AND outcome) OR TITLE-ABS-KEY(efficacy AND parameters) AND NOT TITLE-ABS-KEY(laparoscopic AND surgery) OR TITLE-ABS-KEY(surgery) AND NOT TITLE-ABS-KEY(cardiovascular AND disease)) AND PUBYEAR > 2018 AND PUBYEAR < 2026 AND (LIMIT-TO(EXACTKEYWORD, "Semaglutide") OR LIMIT-TO(EXACTKEYWORD, "Body Weight Loss") OR LIMIT-TO(EXACTKEYWORD, "Body Mass") OR LIMIT-TO(EXACTKEYWORD, "Body Weight") OR LIMIT-TO(EXACTKEYWORD, "Treatment Outcome") OR LIMIT-TO(EXACTKEYWORD, "Weight Loss")).

4.3 Criterios de inclusión y exclusión

Para esta revisión, se seleccionaron únicamente aquellos artículos que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión:

1. Que abordaran de forma directa los objetivos de búsqueda, incluyendo resultados sobre cambios en el peso corporal.
2. Que fueran estudios originales.

Los criterios de exclusión contemplaron:

1. Estudios realizados en animales u otros modelos no humanos.
2. Publicaciones en idiomas distintos al español o al inglés.
3. Artículos sin acceso al texto completo.

5. RESULTADOS

Aplicando la estrategia de búsqueda descrita, se identificaron 438 artículos en total: 158 desde MEDLINE (36,07%) y 280 desde Scopus (63,92%). Se eliminaron 58 duplicados (13,24%), lo que dejó un total de 380 artículos únicos. De estos, se descartaron 355 estudios (81,05%) tras aplicar los criterios de inclusión. En concreto, 106 no eran investigaciones originales y 249 no abordaban específicamente el objetivo del trabajo.

Posteriormente, al aplicar los criterios de exclusión, se eliminaron 7 artículos adicionales: 1 estaba redactado en alemán y 6 no permitían acceder al texto completo. Finalmente, 18 estudios cumplieron todos los requisitos y fueron seleccionados para su análisis crítico.

En cuanto a la procedencia geográfica, los artículos se habían realizado en diferentes países destacando:

- Estados Unidos (8)
- España (4)
- Canadá (3)
- Dinamarca (3)
- China (2)
- Finlandia (2)
- Reino Unido (2)
- Hungría (1)
- Arabia Saudita (1)

Todos los trabajos estaban escritos en inglés. El año con mayor número de publicaciones fue 2024, con 7 artículos (38,88%), seguido de 2023, 2022 y 2021 con 3 artículos cada uno (16,6%). La media de edad de los participantes fue de 47,15 años, con un predominio del sexo femenino (69,94%). Los criterios primarios de valoración fueron, en la mayoría de los casos, el porcentaje de reducción del peso corporal desde el inicio del estudio hasta una semana específica. Como criterios secundarios, se consideraron la pérdida de peso $\geq 10\%$ o $\geq 15\%$, así como los cambios en el perímetro abdominal y el índice de masa corporal (IMC).

La duración del seguimiento en los estudios seleccionados osciló entre 3 meses y 4 años. La *Figura 1* presenta de forma esquemática el proceso seguido para la selección y revisión de los estudios incluidos en esta revisión sistemática. La Tabla 2 muestra las características de los estudios escogidos para su análisis.

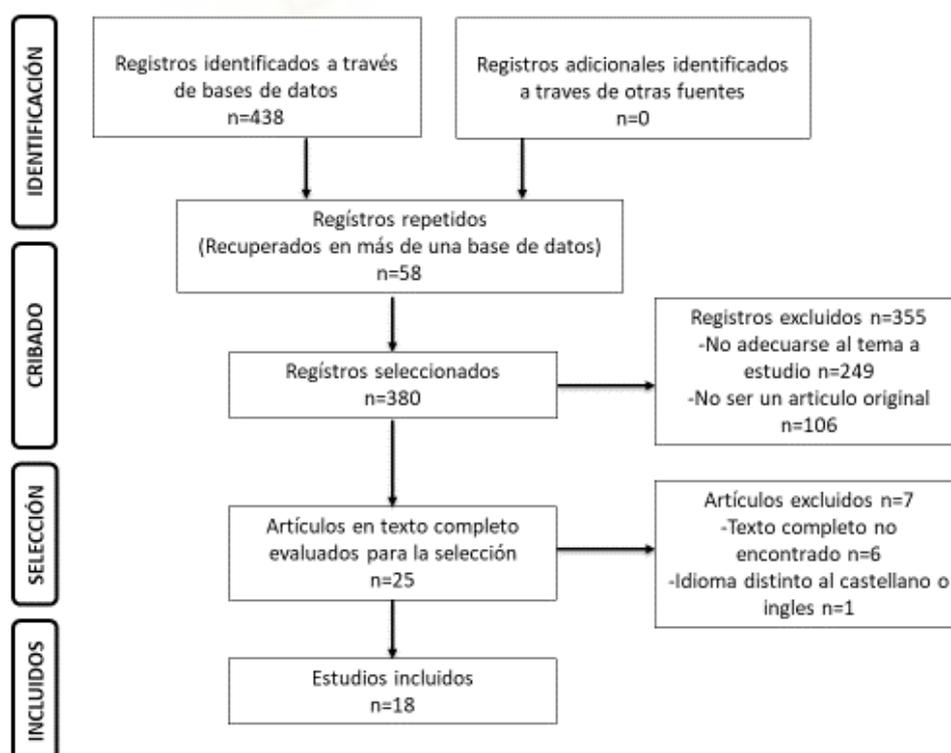


Figura 1: Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios según la guía PRISMA elaboración propia.

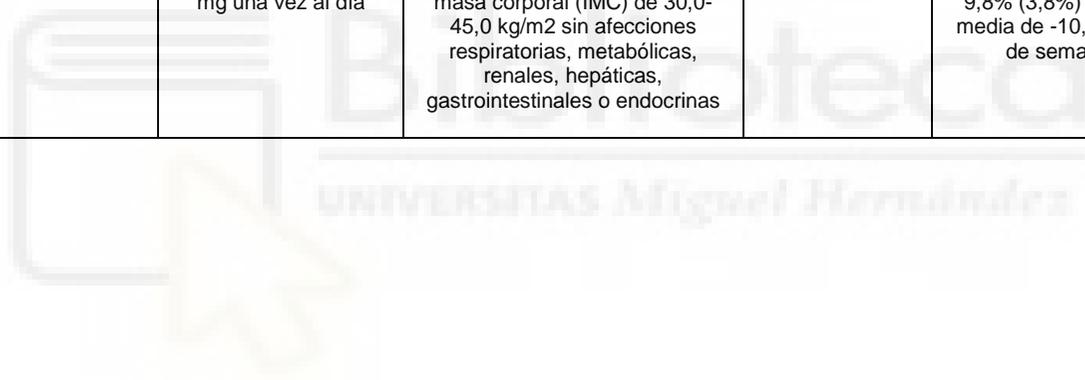
Tabla 2: Características de los estudios seleccionados para el análisis

Autor y año	Diseño	País	Fármaco y dosis	Población	Periodo de seguimiento	Resultados obtenidos
John P.H. Wilding <i>et al</i> febrero 2021	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	Asia, Europa, Norteamérica y Sudamérica	Semaglutida subcutánea 2.4 mg semanal vs placebo	1,961 adultos con IMC ≥ 30 o IMC ≥ 27 con 1 o + enfermedades coexistentes relacionadas con el peso tratadas o no tratadas inicialmente y 1789 en la semana 68	68 semanas.	Cambio promedio en el peso corporal: Semaglutida: -14,4% del peso corporal. Placebo: -2.64% del peso corporal. Diferencia estimada en el tratamiento: -12,7 kg (IC del 95%, -13,7 a -11,7) 5% o + : 86.4% semaglutida y 31.5% placebo 10% o + : 69.1% semaglutida y placebo 12.0% 15% o + : 50.5% semaglutida y Placebo 4.9%
Thomas A. Wadden, PhD <i>et al</i> febrero 2021	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	Estados Unidos	Semaglutida subcutánea 2.4 mg semanal vs placebo	611 adultos con IMC ≥ 30 o IMC ≥ 27 con 1 o + enfermedades coexistentes relacionadas con el peso tratadas o no tratadas al inicialmente y 505 en la semana 68	68 semanas.	Cambio promedio en el peso corporal: Semaglutida: -16% del peso corporal. Placebo: -5,7% del peso corporal. Diferencia estimada en el tratamiento -10,3 puntos porcentuales [IC 95%, -12,0 a -8,6]; $p < 0,001$ 5% o + : Semaglutida 86.6% y Placebo: 47,6% 10% o + : Semaglutida: 75,3% y Placebo: 27.0% 15% o + : Semaglutida: 55,8% y Placebo: 13,2%
W. Timothy Garvey <i>et al</i> octubre 2022	Ensayo clínico fase 3a, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Canadá, Italia, Hungría, España y Estados Unidos	Semaglutida subcutánea 2.4 mg una vez por semana vs placebo	304 adultos con IMC ≥ 30 o IMC ≥ 27 con 1 o + enfermedades coexistentes relacionadas con el peso tratadas o no tratadas.	104 semanas (2 años)	Cambio de peso promedio: Semaglutida: -15,2% Placebo: -2.6% Diferencia de tratamiento: -12.6 puntos porcentuales (IC95%: -15.3 a -9.8; $p < 0.0001$) $\geq 5\%$: semaglutida 77.1% y placebo: 34.4% ($p < 0.0001$)
Barbara M McGowan <i>et al</i> 2021	Estudio clínico fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Canadá, Dinamarca, Finlandia, España y Reino Unido.	Semaglutida 2.4 mg subcutánea, una vez a la semana vs placebo	207 adultos con un IMC ≥ 30 y prediabetes (al menos uno de los siguientes factores en el momento del cribado: HbA1c de 6-0-6-4% [42-47 mmol/mol] o glucosa plasmática en ayunas [FPG] de 5-5-6-9 mmol/L).	52 semanas de tratamiento, seguidas de un periodo sin tratamiento de 28 semanas	Cambio de peso promedio: Semaglutida: -13.9% Placebo: -2.7% Diferencia de tratamiento estimada: -11.2% (95% CI -13.0 a -9.4); $p < 0.0001$
Daniel Weghuber <i>et al</i> noviembre 2022	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con	-	Semaglutida 2.4 mg subcutánea, una vez por semana	201 adolescentes de 12 a <18 años con obesidad (IMC \geq percentil 95) o sobrepeso (\geq percentil 85 + comorbilidad)	68 semanas	Cambio medio IMC: -16.1% con semaglutida y -0.6% con placebo (diferencia: -16.7 pp; IC95%: -20.3 a -13.2; $P < 0.001$) Pérdida de peso $\geq 5\%$: 73% con semaglutida y 18% con placebo (OR: 14.0; IC95%: 6.3 a 31.0; $P < 0.001$)

	placebo, en paralelo			inicialmente y 180 en la semana 68		
Donna H. Ryan <i>et al</i> mayo 2024	Ensayo clínico fase 3, doble ciego, controlado con placebo.	Canadá, Dinamarca, Finlandia, España y Reino Unido	Semaglutida subcutánea una vez a la semana 2,4 mg frente a placebo	17.604 adultos con índice de masa corporal (IMC) ≥ 27 kg/m ² y enfermedad cardiovascular establecida, sin diagnóstico de diabetes.	208 semanas (4 años).	Reducción media de peso: -10.2% con semaglutida frente a -1.5% con placebo. Reducción de la circunferencia de cintura: -7.7 cm con semaglutida frente a -1.3 cm con placebo. Cambios en el IMC a las 104 semanas: 12.0% de los pacientes tratados con semaglutida alcanzaron un IMC <25 kg/m ² (peso normal), frente al 1.2% en el grupo placebo. Pacientes con obesidad (IMC ≥ 30 kg/m ²) disminuyó del 71.0% al 43.3% en el grupo de semaglutida, mientras que en el grupo placebo pasó del 71.9% al 67.9%
Ghushn <i>et al</i> febrero 2024	Estudio de cohorte retrospectivo, multicéntrico	Estados Unidos	Semaglutida subcutánea a cualquier dosis (0.25, 0.5, 1, 1.7, 2 y 2.4 mg).	304 adultos con IMC ≥ 27 kg/m ² , sin cirugía bariátrica ni uso de otros medicamentos antiobesidad, ni embarazo o cáncer activo inicialmente y 113 hasta 12 meses	52 semanas (12 meses)	Pérdida de peso corporal total del 5.7% a los 3 meses (n = 249), 9.7% a los 6 meses (n = 233), 12.7% a los 9 meses (n = 157) y 13.4% a los 12 meses (n = 113). A los 12 meses, 92 pacientes (81%) lograron una pérdida de peso $\geq 5\%$, 72 pacientes (64%) $\geq 10\%$, 46 pacientes (41%) $\geq 15\%$ y 25 pacientes (22%) $\geq 20\%$.
Ghushn <i>et al</i> septiembre 2022	Estudio de cohorte retrospectivo	un solo centro de EEUU	Semaglutida subcutánea 1.7 o 2.4 mg semanales	408 adultos con IMC ≥ 27 kg/m ² ; excluidos pacientes con cirugía bariátrica previa, medicación antiobesidad concurrente o neoplasia activa; 175 a los 3 meses y 102 a los 6 meses	Hasta 6 meses	La pérdida de peso media a los 3 meses fue de -6.7 kg, equivalente a una pérdida de peso media del 5.9% (P < .001). A los 6 meses fue de -12.3 kg, equivalente a una pérdida media del 10.9% (P < .001 desde el inicio). Seguimiento 6 meses, 89 (87.3%) lograron una pérdida de peso $\geq 5\%$, 56 (54.9%) $\geq 10\%$, 24 (23.5%) $\geq 15\%$, y 8 (7.8%) $\geq 20\%$.
J. Xiang <i>et al</i> 2023	Estudio retrospectivo observacional	China	Semaglutida subcutánea 1.0 mg semanales	53 adultos con diagnóstico de obesidad según el estándar chino (IMC ≥ 28.0 kg/m ²) inicialmente y 43 finales	24 semanas (6 meses)	Reducción de peso: -9.9 ± 3.9 kg; $-11.2 \pm 4.5\%$ del peso inicial (p < 0,001) Proporción de pacientes con $\geq 5\%$ pérdida de peso: 93% Proporción de pacientes con $\geq 10\%$ pérdida de peso: 54% Sin cambios significativos en índice de masa muscular, circunferencia de pantorrilla ni fuerza de agarre
Malene Svoldgaard Sørensen <i>et al</i> febrero 2025	Estudio descriptivo basado en encuestas.	Dinamarca	Semaglutida subcutánea en la presentación de Wegovy	559 adultos que acudían a la farmacia con una receta de SEMA-WL, ya sea para ellos mismos o para sus seres cercanos.	De 3 a 5 meses	~5.3% autoinformados (IQR 3.2–8.5) para usuarios tratados durante <3 meses ~10% autoinformados (IQR 8.2–14) para usuarios tratados entre 3-5 meses

						-17% autoinformados (IQR 13–21) para usuarios tratados durante >5 meses
Muhammad Imran Butt <i>et al</i> diciembre 2024	Estudio retrospectivo	Arabia Saudita	Semaglutida subcutánea 1.0 mg a la semana	1007 adultos que hubieran recibido y continuado el tratamiento con semaglutida durante al menos seis meses, independientemente de su peso o de la presencia de DM2 inicialmente, 955 en el primer seguimiento y 442 en el segundo seguimiento.	de 3 a 6 meses	Cambio del peso (kg) a los 3 meses: 91.0 kg → 88.0 kg = -3.0 kg Cambio del peso (kg) los 6 meses: 91.0 kg → 87.0 kg = -4.0 kg Cambio en el Índice de Masa Corporal (IMC, kg/m ²) a los 3 meses: 33.65 → 32.45 = -1.20 kg/m ² Cambio en el Índice de Masa Corporal (IMC, kg/m ²) a los 6 meses: 33.65 → 32.35 = -1.30 kg/m ²
Aleksandrina Ruseva <i>et al</i> febrero 2024	Estudio observacional retrospectivo de cohorte	Estados Unidos	Semaglutida 2.4 mg subcutánea, una vez por semana	343 adultos con IMC ≥25 kg/m ² con al menos una condición relacionada con el peso, que iniciaron tratamiento con una dosis inferior y luego aumentaron a 2.4 mg.	6 meses	Pérdida de peso media: -10.5 ± 6.8 kg (-10.0% ± 6.6%) ≥5% reducción: 79.0%; ≥10%: 48.1%; ≥15%: 19.0%
Khaled Alabduljabbar <i>et al</i> septiembre 2023	Estudio observacional, retrospectivo	-	Semaglutida subcutánea 1.0mg una a la semana	350 adultos sin cirugía bariátrica en el último año y contaban con al menos una prescripción de semaglutida inyectable inicialmente, 287 a los 3 meses y 224 a los 6 meses	de 3 a 6 meses	Seguimiento a los 3 meses: 188 pacientes (65.5%) perdieron ≥5% de su peso inicial, 39 pacientes (13.5%) perdieron ≥10%, 7 pacientes (2.4%) perdieron ≥15%. Seguimiento a los 6 meses (n = 224): 201 pacientes (89.7%) perdieron ≥5% de peso, 135 pacientes (60.3%) ≥10%, 54 pacientes (24.1%) ≥15%.
O'Neil <i>et al</i> 2018	Ensayo clínico fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y comparador activo (liraglutida)	8 países	Semaglutida: 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4 mg/día subcutánea	955 adultos sin diabetes, IMC ≥30 kg/m ² con estabilidad de peso (variación <5 kg en los últimos 90 días) con al menos un intento fallido previo de pérdida de peso no quirúrgico y ausencia de depresión mayor (PHQ-9 <15).	52 semanas	Pérdida de peso Placebo: -2,3% Media semaglutida a diferentes dosis: -10,24% Pérdida de peso ≥10%: placebo 10%; semaglutida 51%
Patricia J. Rodriguez <i>et al</i> julio 2024	Estudio de cohorte retrospectivo	Estados Unidos	Semaglutida 0,5 mg subcutánea	41222 adultos con sobrepeso u obesidad, con atención médica regular previa, sin uso previo de agonistas del receptor GLP-1 y peso basal disponible	Hasta 12 meses	A los 3 meses: La pérdida media de peso fue de -3.6% (95% CI, -3.7% a -3.4%). A los 6 meses: La pérdida media de peso fue de -5.8% (95% CI, -6.0% a -5.5%). A los 12 meses: La pérdida media de peso fue de -8.3% (95% CI, -9% a -7.6%).

Hamlet Gasoyan <i>et al</i> septiembre 2024	Estudio de cohorte retrospectivo	Estados Unidos (Ohio y Florida)	Semaglutida o liraglutida subcutaneas a dosis diabeticas	3389 adultos con IMC ≥ 30 , que iniciaron semaglutida o liraglutida entre julio 2015 y junio 2022	12 meses	A los 6 meses el cambio porcentual medio del peso corporal fue de -6,6%. Al año la reducción porcentual media del peso corporal fue de -8,3% con semaglutida para la obesidad. El 79,0% de los pacientes tuvo una reducción del peso corporal $\geq 5\%$, el 48,1% tuvo una reducción del peso corporal $\geq 10\%$ y el 19,0% tuvo una reducción del peso corporal $\geq 15\%$.
Prof Filip K Knop, <i>et al</i> agosto 2023	Ensayo clínico fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Asia, Europa y Norteamérica	Semaglutida oral 50 mg una vez al día	667 adultos con sobrepeso u obesidad (IMC ≥ 30 kg/m ² o ≥ 27 kg/m ² con comorbilidades relacionadas con el peso) sin diabetes tipo 2	68 semanas	Reducción del peso corporal media: Semaglutida: -15,1% Placebo: -2,4% Proporción que logró $\geq 5\%$ de pérdida de peso: Semaglutida: 85% Placebo: 26%
Maria Buur Nordskov Gabe PhD <i>et al</i> julio 2024	Ensayo clinico fase 2 aleatorizado, doble ciego controlado con placebo	Alemania	Semaglutida oral 50 mg una vez al día	61 adultos con un índice de masa corporal (IMC) de 30,0-45,0 kg/m ² sin afecciones respiratorias, metabólicas, renales, hepáticas, gastrointestinales o endocrinas	20 semanas	Cambio medio en el peso corporal con semaglutida: -9,8% (3,8%) y con placebo: -1,5% (3,8%). Pérdida media de -10,1 (4,1) kg y -1,6 (3,9) kg en los grupos de semaglutida oral QD 50 mg y placebo, respectivamente.



6. DISCUSIÓN

6.1 Características del estudio

Esta discusión tiene como objetivo integrar y analizar críticamente los hallazgos de los 19 estudios seleccionados que investigan la semaglutida como tratamiento para la obesidad o el sobrepeso. Se incluyen 9 ensayos clínicos controlados, 9 estudios observacionales y datos procedentes de 1 encuesta, lo cual permite una visión más completa tanto de su eficacia en condiciones ideales como de su efectividad en la práctica real.

Se ha estructurado en diferentes apartados según el tipo de población estudiada (adultos o adolescentes), la formulación del fármaco (subcutánea u oral), y el tipo de comparación realizada (frente a placebo o frente a otros análogos GLP-1). Además, se dedica una sección específica a los estudios de vida real, que aportan información relevante sobre la utilización de la semaglutida en entornos clínicos diversos, y una última sección centrada en la perspectiva de los propios pacientes. Esta organización permite valorar de forma crítica tanto la eficacia demostrada en ensayos clínicos como su traslación al mundo real.

6.2 Eficacia de la semaglutida subcutánea frente a placebo en adultos: evidencia de ensayos clínicos

En este apartado se analizan cinco ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron la eficacia de la semaglutida subcutánea a dosis semanal de 2,4mg, en comparación con un placebo, en adultos que padecían obesidad o sobrepeso sin diabetes tipo 2. Se examinan tanto los cambios porcentuales en el peso corporal como la probabilidad de alcanzar umbrales clínicamente relevantes de pérdida ponderal, así como las variaciones en el índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de la cintura.

Se identificó 20678 pacientes provenientes de cinco ensayos clínicos, de los cuales 10805 pacientes pertenecían al grupo de semaglutida y 9882 al grupo placebo. Todos los participantes eran adultos con un IMC igual o superior a 30 kg/m² o, alternativamente, con un IMC igual o mayor a 27 kg/m² acompañado de al menos una comorbilidad asociada al exceso de peso, ya fuera tratada o no, y con antecedentes de intentos previos de pérdida de peso mediante dieta. En el caso del estudio STEP 10 (71), los participantes presentaban también prediabetes confirmada mediante niveles de HbA1c o glucosa plasmática en ayunas. Por otro lado, los participantes del estudio SELECT (72) tenían alguna enfermedad cardiovascular establecida, pero sin diagnóstico de diabetes.

El ensayo más grande, SELECT, involucró a 17604 participantes y el más pequeño, STEP 10, involucró a 207 pacientes. Todos los estudios comenzaron con una dosis inicial de 0,25 mg administrada semanalmente durante las primeras cuatro semanas, incrementándose progresivamente cada cuatro semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 2,4 mg y en todos se permitieron dosis de mantenimiento inferiores si los participantes presentaban efectos secundarios inaceptables con la dosis de 2,4 mg.

El estudio STEP 1 (68) tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la semaglutida frente a placebo como opción para la pérdida de peso en adultos con obesidad o sobrepeso sin diabetes. Por su parte, el STEP 3 (69), busco examinar los efectos de la semaglutida 2.4 mg junto con terapia conductual intensiva y una dieta inicial de reemplazo de comidas bajas en calorías, en comparación con placebo. El STEP 5 (70) evaluó la eficacia de la semaglutida como complemento de una intervención conductual prolongada en pacientes con sobrepeso u obesidad, con o sin comorbilidades asociadas. El STEP 10 centró su análisis en la eficacia y seguridad de la semaglutida en personas con obesidad y prediabetes, mientras que el SELECT evaluó su efecto sobre la pérdida de peso mantenida en individuos con sobrepeso u obesidad y enfermedad cardiovascular preexistente, sin diabetes.

En los ensayos STEP 1, 5 y 10, se incorporaron intervenciones sobre el estilo de vida, consistentes en sesiones individuales cada cuatro semanas para promover una dieta con un déficit calórico de aproximadamente 500 kcal/día y un aumento progresivo de la actividad física hasta 150 minutos semanales. En el STEP 3, se implementó una dieta más estricta (1.000-1.200 kcal/día) con alimentos sustitutivos (batidos, barritas, etc.), seguida por una dieta hipocalórica convencional (1.200-1.800 kcal/día). Además, se prescribió una rutina de ejercicio que empezó con 100 minutos semanales, incrementándose en 25 minutos cada cuatro semanas hasta alcanzar 200 minutos semanales. En el estudio SELECT, en cambio, no se implementaron intervenciones específicas orientadas a la pérdida de peso.

La duración de los ensayos varió desde 68 semanas (STEP 1 y 3) hasta 208 semanas (cuatro años) en el caso del SELECT

6.2.1 Cambios porcentuales en el peso corporal

Todos los ensayos clínicos revisados reportaron una pérdida de peso significativa en pacientes con sobrepeso u obesidad sin diabetes tratados con semaglutida subcutánea, en comparación con placebo. La reducción de peso en los grupos tratados con semaglutida osciló entre el 10,2% y el 15,3%, mientras que en los grupos placebo varió entre el 1,5% y el 5,7%. En todos los casos, los resultados fueron estadísticamente significativos ($p < 0.0001$ a < 0.001).

Se realizó una prueba t de muestras apareadas para comparar la pérdida de peso entre los grupos de semaglutida y placebo de los cinco ensayos clínicos. El análisis reveló una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,00005$), con una media de diferencia de 11,1 puntos porcentuales (DE = 1,50). El tamaño del efecto fue muy grande (d de Cohen = 7,41), lo que indica que semaglutida produjo una reducción del peso corporal sustancialmente mayor que el placebo en todos los estudios analizados. El efecto de pérdida de peso en pacientes con sobrepeso/obesidad sin diabetes tratado con semaglutida fue más significativo que en aquellos tratados con placebo, con una reducción porcentual media del $14,25\% \pm 2,07$ (IC95%: -15,3 a -10,2) frente a $3,02\% \pm 1,41$ (IC95%: -5,7 a -1,5) de grupo placebo. A continuación, se muestran en la *Figura 2* los resultados

de los cinco ensayos clínicos clave, con reducciones de peso que superan el 10 % en todos los estudios con tratamiento activo.

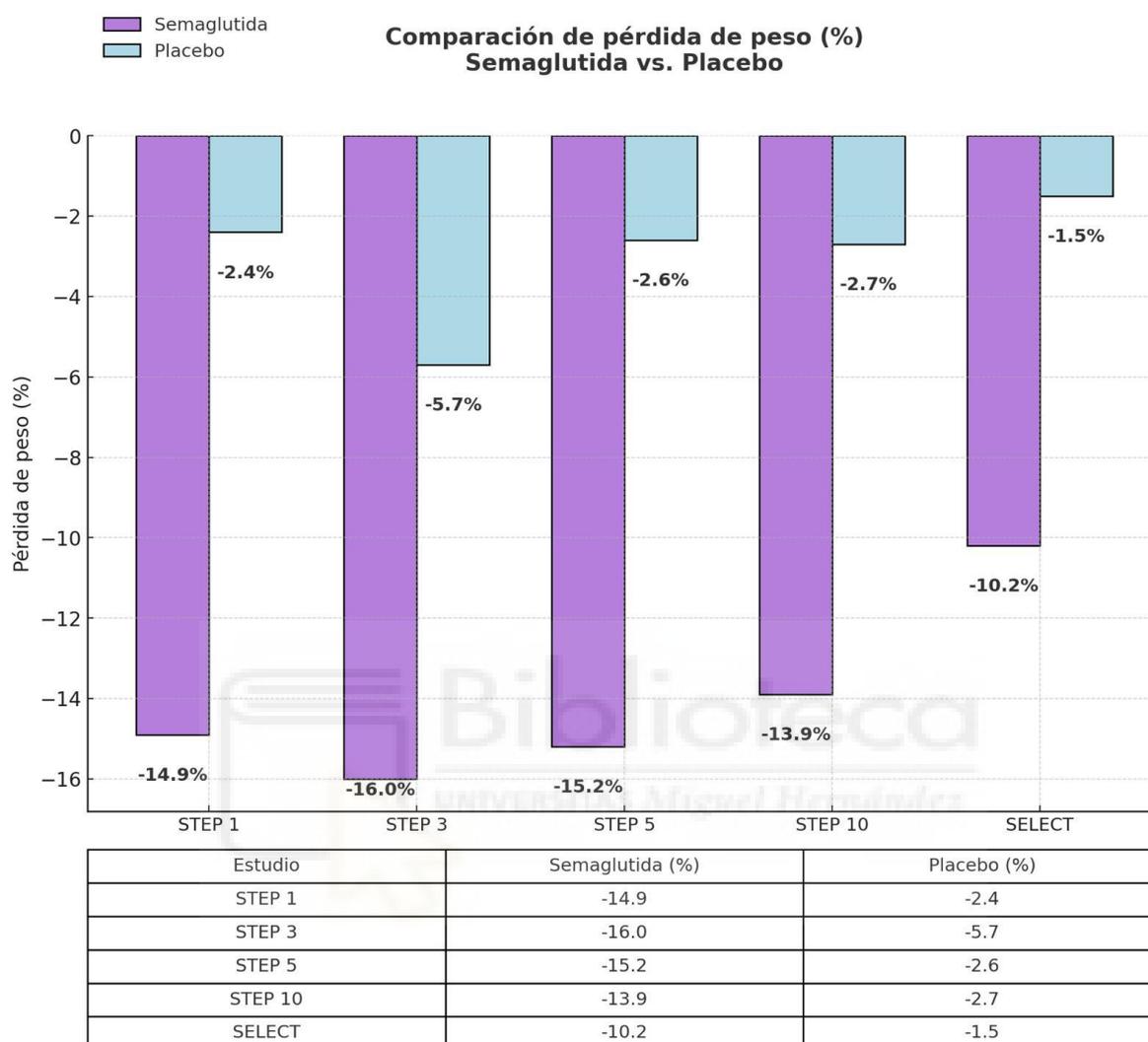


Figura 2. Comparación de la pérdida de peso media (%) observada en los ensayos clínicos STEP 1, STEP 3, STEP 5, STEP 10 y SELECT con semaglutida 2.4 mg versus placebo, en adultos con sobrepeso u obesidad sin diabetes.

Fuente: Elaboración propia a partir de los datos publicados en Wilding et al. [68], Wadden et al. [69], Rubino et al. [70], Frias et al. [71], Rubino et al. [72].

6.2.2 Probabilidad de alcanzar una reducción de peso $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ o $\geq 20\%$

En el ámbito del tratamiento farmacológico de la obesidad, se considera clínicamente relevante una pérdida de al menos un 5% del peso corporal inicial (73). Cuatro de los cinco ensayos clínicos informaron sobre las probabilidades de lograr una pérdida de peso $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ o $\geq 20\%$ con semaglutida subcutánea, comparado con placebo.

En todos los estudios revisados, la administración de semaglutida subcutánea se asoció con una probabilidad mayor de alcanzar reducciones de peso corporal iguales o superiores al 5%, 10%, 15% y 20%, en comparación con aquellos que recibieron placebo, con resultados estadísticamente significativos en todos los niveles analizados ($p < 0,0001$ a $p < 0,001$). Específicamente, el porcentaje de pacientes que alcanzaron al menos un 5% de pérdida de peso con semaglutida osciló entre el 61,8% y el 86,6%, con una media del 75,65%, mientras que en el grupo placebo los valores estuvieron entre el 13,3% y el 47,6%, con una media del 28,42%. Para el umbral del 10%, los valores en el grupo de tratamiento variaron entre el 44,2% y el 75,3% (media: 60,18%), frente a un rango del 6,9% al 27% (media: 13,22%) en el grupo placebo. En cuanto a la pérdida $\geq 15\%$, se observaron proporciones del 22,9% al 55,8% (media: 41,33%) con semaglutida, en comparación con un 1,7% a 13,2% (media: 5,53%) con placebo. Finalmente, para la pérdida de peso $\geq 20\%$, los valores oscilaron entre el 11% y el 35,7% (media: 23,85%) en el grupo semaglutida, frente a solo un 0,6% a 3,7% (media: 1,65%) en el grupo placebo. Estos resultados, resumidos en la *Figura 3*, evidencian de forma consistente la superior eficacia de semaglutida frente al placebo en la consecución de objetivos clínicamente relevantes de reducción ponderal.

Para confirmar la solidez de estos hallazgos, se aplicó una prueba t para muestras apareadas con el fin de comparar las proporciones de pacientes que lograron cada umbral de pérdida ponderal en los grupos de semaglutida frente al placebo. Los resultados indicaron diferencias estadísticamente significativas en todos los niveles analizados ($p = 0,003$ para $\geq 5\%$; $p = 0,002$ para $\geq 10\%$; $p = 0,01$ para $\geq 15\%$; y $p = 0,003$ para $\geq 20\%$), lo que confirma la mayor efectividad del tratamiento con semaglutida.

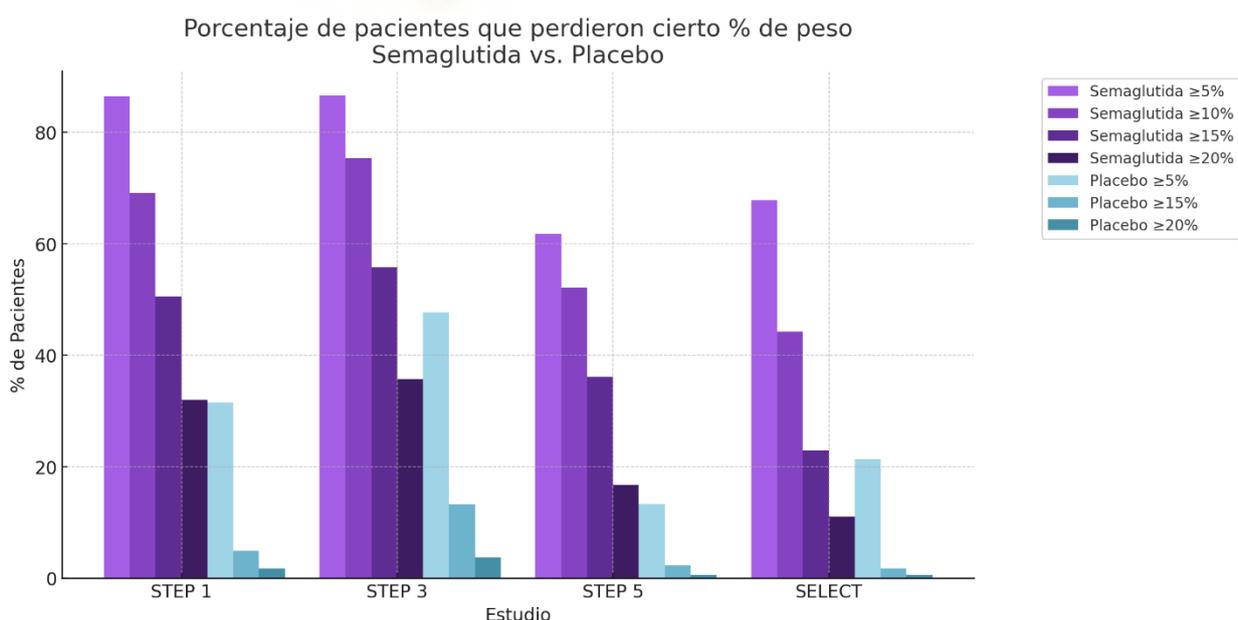


Figura 3: Comparación del porcentaje de pacientes que perdieron cierto % de peso en los ensayos clínicos STEP 1, STEP 3, STEP 5 y SELECT con semaglutida 2.4 mg versus placebo, en adultos con sobrepeso u obesidad sin diabetes.

Fuente: Elaboración propia a partir de los datos publicados en Wilding et al. [68], Wadden et al. [69], Rubino et al. [70], Frias et al. [71], Rubino et al. [72].

6.2.3 Cambios en el IMC y la circunferencia de la cintura

Cuatro de los cinco ensayos clínicos revisados informaron sobre los cambios en el índice de masa corporal (IMC) en los pacientes tratados con semaglutida en comparación con placebo. Por su parte, todos los estudios analizaron los cambios en la circunferencia de la cintura, expresados en centímetros. En los estudios STEP 1, STEP 3 y STEP 5, el IMC se midió desde el inicio del tratamiento hasta el final del seguimiento, mientras que el ensayo SELECT evaluó este parámetro a través del porcentaje de participantes que lograron alcanzar un IMC inferior a 25 kg/m², valor considerado dentro del rango saludable.

En todos los ensayos clínicos analizados se observó una reducción significativa tanto en el IMC como en la circunferencia abdominal. Entre los pacientes tratados con semaglutida, la disminución del IMC osciló entre un 5,58% y un 6%, mientras que en los grupos placebo esta reducción fue considerablemente menor, con valores comprendidos entre un 0,92% y un 2,2%. En el estudio SELECT, se evaluaron específicamente los cambios en la categoría de IMC, observándose que, al cabo de 104 semanas, el 52,4% de los pacientes tratados con semaglutida experimentaron una mejoría en su clasificación de IMC, frente al 15,7% del grupo placebo. De hecho, el 12,0% de los pacientes en el grupo semaglutida logró alcanzar un IMC inferior a 25 kg/m², considerado dentro del rango saludable, frente al 1,2% en el grupo placebo; cabe destacar que ninguno de los pacientes se encontraba en esta categoría al inicio del estudio. En cuanto a la obesidad (IMC \geq 30 kg/m²), la prevalencia disminuyó del 71% al 43,3% con semaglutida, frente a una reducción bastante más ligera del 71,9% al 67,9% con placebo.

En cuanto a la circunferencia de la cintura, también se observaron reducciones relevantes: en los pacientes tratados con semaglutida, esta disminución osciló entre 7,7 cm y 14,6 cm, mientras que en el grupo placebo las reducciones fueron considerablemente menores, situándose entre 1,3 cm y 6,6 cm.

Se calcularon las medias de reducción del IMC a partir de los datos disponibles. Los resultados mostraron una reducción media del IMC del 5,82% en el grupo de semaglutida y del 1,57% en el grupo placebo (DE = 0,18 y 0,52, respectivamente), con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,003$). En cuanto a la circunferencia de la cintura, la media de reducción observada fue de 12,56 cm con semaglutida frente a 4,23 cm con placebo, con desviaciones estándar de 2,83 y 1,85, respectivamente. También en este caso, la diferencia entre grupos fue estadísticamente significativa (prueba t, $p = 0,0015$).

6.3 Eficacia de la semaglutida oral frente a placebo en adultos: evidencia de ensayos clínicos

En este apartado se analizan dos ensayos clínicos aleatorizados que investigaron la eficacia de la semaglutida administrada por vía oral (bajo el nombre de Rybelsus®) frente a placebo en adultos con obesidad o sobrepeso.

Aunque esta formulación aún no está aprobada para la indicación de pérdida de peso, los resultados ofrecen información relevante sobre su potencial terapéutico, especialmente en comparación con la formulación subcutánea ya aprobada.

Tras realizar la búsqueda, se identificaron dos estudios relevantes. Ambos fueron aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, y emplearon un esquema de aumento progresivo de la dosis hasta alcanzar 50 mg diarios. El primero, el estudio OASIS 1 (74), evaluó la eficacia y seguridad de semaglutida oral en la reducción de peso. El otro estudio seleccionado es un estudio complementario diseñado para explorar los mecanismos fisiológicos que podrían estar implicados en dicha pérdida de peso. Este segundo ensayo, realizado por *Gabe et al.* (75), investigó específicamente los efectos de la semaglutida oral sobre la ingesta de energía, el apetito, el control de la alimentación y el vaciado gástrico en adultos con obesidad.

En el estudio OASIS 1, la duración fue de 68 semanas, y todos los participantes recibieron asesoramiento básico sobre estilo de vida, consistente en una dieta hipocalórica (déficit calórico de 500 kcal/día) y ejercicio físico de al menos 150 minutos por semana. En el estudio realizado por Gabe et al, de menor duración (20 semanas), no se implementaron intervenciones conductuales estructuradas, ya que el objetivo principal era evaluar los mecanismos de acción fisiológicos de la semaglutida oral.

Se identificaron un total de 728 pacientes provenientes de los dos ensayos clínicos, divididas equitativamente entre el grupo de semaglutida oral (364 pacientes) y el grupo placebo (364 pacientes).

En el OASIS 1, los pacientes presentaban un IMC ≥ 30 kg/m² o ≥ 27 kg/m² con alguna comorbilidad asociada, sin diabetes tipo 2, y con antecedentes de intentos fallidos de pérdida de peso. En el otro ensayo, los participantes tenían un IMC entre 30 y 45 kg/m² y no presentaban patologías relevantes ni antecedentes quirúrgicos digestivos.

6.3.1 Reducción porcentual del peso corporal

Ambos ensayos clínicos informaron sobre la pérdida de peso en adultos con sobrepeso u obesidad sin diabetes tratados con semaglutida oral frente a placebo. Los resultados del análisis revelaron que la pérdida de peso con semaglutida oral varió entre el 9,8% y el 15,1% del peso corporal, mientras que en el grupo placebo osciló entre el 1,5% y el 2,4% del peso corporal. En ambos estudios, las diferencias fueron estadísticamente significativas, con valores de $p < 0,0001$.

La prueba t de muestras apareadas reveló una diferencia significativa ($p = 0,0015$), con una media de reducción del 8,55% del grupo de semaglutida (DE = 2,47). El tamaño del efecto calculado (d de Cohen = 3,46) refuerza la magnitud de esta diferencia. La media de pérdida de peso fue del 12,45% \pm 2,47 en el grupo tratado, frente al 1,95% \pm 0,64 en el grupo placebo, subrayando la relevancia clínica de esta formulación.

La *Figura 4* muestra los resultados del % de peso perdido en ambos estudios de los pacientes tratados con semaglutida frente a placebo.

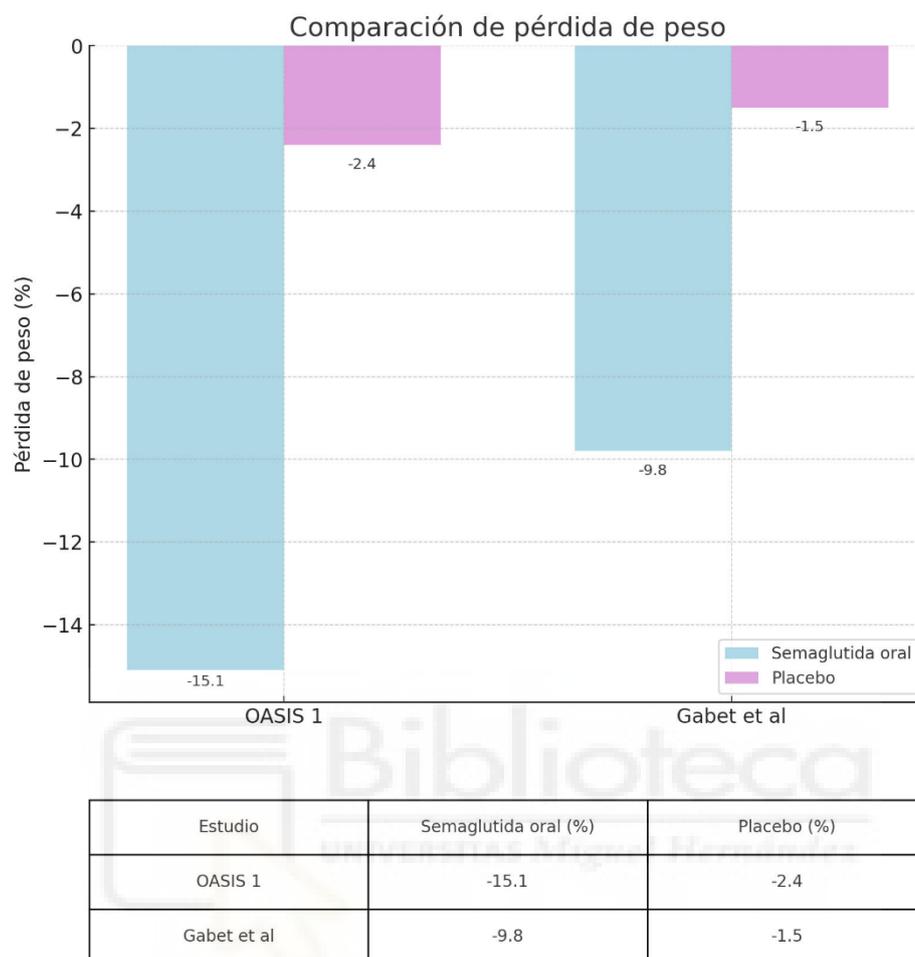


Figura 4: Comparación de la pérdida de peso media (%) observada en los estudios OASIS 1 y Gabet et al con semaglutida oral versus placebo, en adultos con sobrepeso u obesidad sin diabetes.

Fuente: Elaboración propia a partir de los datos publicados en Knop FK et al. [74] y Gabet et al [75]

6.3.2 Porcentaje de pacientes que alcanzaron umbrales de pérdida de peso $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ o $\geq 20\%$

Entre los ensayos clínicos que evalúan la semaglutida oral, solo el estudio OASIS 1 reportó explícitamente la proporción de pacientes que alcanzaron pérdidas de peso de al menos el 5%, 10%, 15% o 20%. Por el contrario, el otro ensayo sobre semaglutida oral se centró en variables fisiológicas como el apetito, la ingesta energética y el vaciamiento gástrico, sin informar sobre estos umbrales.

En el estudio OASIS 1, el 85% de los pacientes tratados con semaglutida lograron una reducción de peso $\geq 5\%$, frente al 26% con placebo. Para el umbral del 10%, las tasas fueron del 69% y 12%, respectivamente; para $\geq 15\%$, del 54%

frente al 5%; y para $\geq 20\%$, del 34% frente al 2%. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,0001$).

Por otro lado, el segundo ensayo clínico identificado sobre semaglutida oral, aunque no informó sobre porcentajes de pérdida de peso, informó sobre evidencia valiosa y los mecanismos fisiológicos a través de los cuales esta formulación contribuye al control del peso corporal. En este estudio, se vio que la semaglutida oral reduce significativamente la ingesta energética diaria en comparación con placebo, asociada a una menor sensación de hambre, mayor saciedad y mejor control sobre la alimentación, medido a través de cuestionarios validados. Además, se observó una desaceleración en el vaciamiento gástrico, lo que probablemente contribuye al aumento de la sensación de plenitud postprandial.

6.3.3 Cambios en el IMC y circunferencia de la cintura

Ambos ensayos clínicos informaron sobre los cambios en la circunferencia de la cintura, mientras que solo el ensayo OASIS 1 evaluó también los cambios en el índice de masa corporal (IMC) como variable de resultado. En dicho ensayo, se evidenció una disminución significativa del IMC en el grupo tratado con 50 mg diarios de semaglutida oral durante 68 semanas, en comparación con el grupo placebo. En concreto, los participantes tratados con semaglutida oral presentaron una reducción media del IMC del 5,57%, frente a una reducción del 0,74% en los participantes que recibieron placebo. En cuanto a la circunferencia de la cintura, la reducción fue de 13,3 cm en el grupo semaglutida frente a 4,6 cm en el grupo placebo. Por su parte, el segundo ensayo clínico, aunque fue más breve en duración, también mostró descensos estadísticamente significativos en este parámetro. Los participantes tratados con semaglutida oral presentaron una disminución media de 7,5 cm frente a 3,0 cm en el grupo placebo.

A partir de los datos combinados de ambos estudios, se calcularon las medias de reducción. En cuanto al IMC, la semaglutida oral produjo una media del 5,57% de reducción (DE = 0,34), frente al 0,74% del grupo control (DE = 0,11), con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,0021$). Para la circunferencia de la cintura, la media de reducción fue de 10,4 cm en el grupo tratado y de 3,8 cm en el grupo placebo (DE = 3,19 y 1,13, respectivamente), con una diferencia también significativa ($p = 0,001$), lo que refuerza el impacto positivo del tratamiento sobre parámetros antropométricos clave.

6.4 Eficacia de la semaglutida subcutánea frente a placebo en adolescentes: evidencia de ensayos clínicos

Dado el creciente impacto de la obesidad en la población pediátrica, este apartado se centra en un ensayo clínico aleatorizado que evaluó la seguridad y eficacia del tratamiento en jóvenes con obesidad, considerando parámetros como el peso, el IMC y otras variables clínicas relevantes. Dada la creciente prevalencia de obesidad en población pediátrica, este estudio resulta de particular interés para explorar la aplicabilidad y seguridad del tratamiento en este grupo etario, considerando sus características clínicas y necesidades específicas

La evidencia sobre la eficacia de semaglutida en población pediátrica con obesidad es aún limitada, pero prometedora. Uno de los primeros estudios es el ensayo fase 3 titulado "Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity" (76), publicado en The New England Journal of Medicine. Se trató de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con una duración de 68 semanas. En total, se incluyeron 201 adolescentes, de los cuales 134 recibieron semaglutida y 67 recibieron placebo, junto con una intervención sobre el estilo de vida en ambos grupos.

6.4.1 Cambio porcentual en el peso corporal

Al finalizar el periodo de seguimiento de 68 semanas, se observó una reducción promedio del 16,1% en el peso corporal de los adolescentes tratados con semaglutida, frente a un incremento del 0,6% en el grupo placebo. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$) y refleja un efecto incluso ligeramente superior al observado en adultos tratados con la misma dosis. El tamaño del efecto, medido mediante el estadístico d de Cohen, confirmó una diferencia clínicamente importante en la pérdida de peso en esta población juvenil.

6.4.2 Porcentaje de adolescentes que alcanzaron objetivos de pérdida de peso

En el ensayo clínico realizado en adolescentes con obesidad, la semaglutida subcutánea también demostró una eficacia significativamente superior al placebo en la proporción de adolescentes que alcanzaron distintos umbrales de pérdida ponderal. En concreto, el 73% de los participantes tratados con semaglutida redujeron su peso al menos un 5% frente al 18% en el grupo placebo. Para una pérdida $\geq 10\%$, las proporciones fueron del 62% frente al 8%; para $\geq 15\%$, del 53% frente al 4%; y para $\geq 20\%$, del 37% en el grupo semaglutida frente a ninguno de los pacientes del grupo placebo. Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$), destacando una clara relación entre el tratamiento y los resultados clínicamente relevantes.

6.4.3 Cambios sobre el IMC y circunferencia de la cintura

Más allá del peso corporal, el tratamiento también generó mejoras sustanciales en el IMC y en la circunferencia de la cintura. El IMC se redujo un 16,7% en el grupo que recibió semaglutida, en contraste con un incremento del 0,6% en el grupo placebo ($p < 0,001$). En cuanto a la circunferencia abdominal, los pacientes tratados con semaglutida presentaron una reducción media de 11,6 cm, frente a un aumento medio de 0,6 cm en el grupo placebo, una diferencia igualmente significativa y consistente con la pérdida de peso observada.

6.5 Eficacia de la semaglutida subcutánea en entornos reales: estudios de cohortes retrospectivos y prospectivos

Más allá de los ensayos clínicos controlados, que ofrecen evidencia de alta calidad en condiciones estandarizadas, los estudios observacionales en práctica clínica habitual permiten evaluar la efectividad de la semaglutida en

contextos más heterogéneos y representativos de la población general. Estos estudios, en su mayoría de diseño retrospectivo o prospectivo, reflejan el impacto del tratamiento en pacientes con características clínicas diversas, así como la adherencia, tolerabilidad y resultados reales en la pérdida de peso. En este apartado se analizan seis estudios realizados en distintas regiones (Estados Unidos, China, Arabia Saudí, Europa), con duraciones variables y poblaciones clínicas diferentes, lo que permite una evaluación más amplia del rendimiento de la semaglutida en la vida real.

Se identificaron 1433 pacientes no diabéticos provenientes de seis estudios observacionales retrospectivos de cohortes, todos ellos tratados con semaglutida subcutánea semanal. La dosis administrada variaba (de 0,25 mg hasta 2,4 mg), ya que fue determinada por la práctica clínica habitual. Como el objetivo de esta revisión no es comparar distintas dosis, sino valorar el efecto global sobre el peso corporal, los resultados se agruparon de manera conjunta.

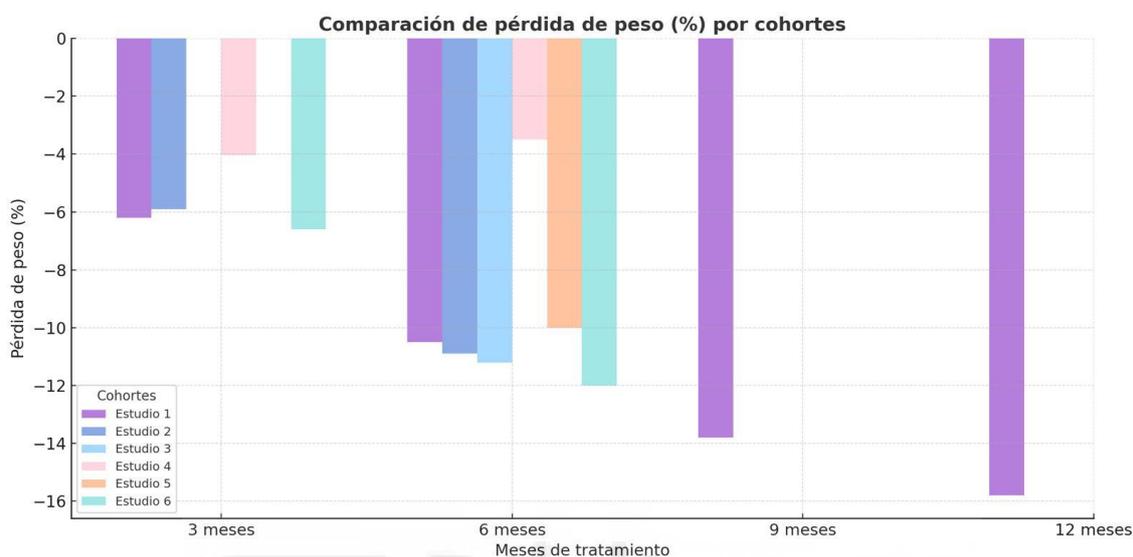
La duración del seguimiento también fue heterogénea entre los estudios: el más corto reportó resultados a los 3 meses, y el más largo aportó datos hasta los 12 meses, pasando por puntos intermedios a los 6 y 9 meses. En concreto, cuatro estudios informaron de resultados a los 3 meses, seis a los 6 meses, y uno de ellos proporcionó también datos adicionales a los 9 y 12 meses. El ensayo más grande involucro a 350 participantes y el más pequeño a 53.

En todos los estudios observacionales incluidos, los participantes eran adultos a los que se les había prescrito semaglutida subcutánea, independientemente de la dosis. Los criterios de inclusión variaron, aunque en su mayoría exigían un IMC ≥ 25 kg/m² o ≥ 27 kg/m² con al menos una comorbilidad asociada al peso. En todos los casos se excluyeron participantes con cirugía bariátrica previa, uso de otros tratamientos farmacológicos para la obesidad o presencia de neoplasias activas. Asimismo, la mayoría de los pacientes habían intentado sin éxito perder peso mediante intervenciones dietéticas o cambios de estilo de vida. Aunque algunos estudios también tenían en cuenta pacientes con diabetes mellitus tipo 2, los datos analizados en esta revisión se limitan exclusivamente a los subgrupos sin diabetes, que fueron reportados de forma diferenciada en los artículos originales.

6.5.1 Reducción de peso corporal en condiciones reales

Todos los estudios observacionales incluidos informaron sobre la pérdida de peso en adultos sin diabetes tratados con semaglutida subcutánea en condiciones de práctica clínica real. Aunque los diseños y duraciones variaron entre los estudios, los resultados mostraron una pérdida de peso progresiva y clínicamente relevante con el uso de semaglutida. A los 3 meses, la reducción de peso osciló entre el 4,04% y el 6,6% del peso corporal en los cuatro estudios que reportaron datos en ese punto temporal. A los 6 meses, todos los estudios disponibles informaron descensos de entre el 3,5% y el 12%. En el estudio con el seguimiento más prolongado, se observaron pérdidas medias del 13,8% a los 9 meses y de hasta 15,8% a los 12 meses.

Aunque la heterogeneidad en las poblaciones, el diseño y la recogida de datos impidió realizar un metaanálisis formal, los resultados reflejan una tendencia consistente hacia una pérdida de peso significativa con semaglutida, comparable a la observada en ensayos clínicos controlados. La *Figura 5* muestra los resultados de los seis estudios sobre la reducción de peso corporal.



Cohortes	% pérdida 3 meses	% pérdida 6 meses	% pérdida 9 meses	% pérdida 12 meses
Estudio 1	-6.2	-10.5	-13.8	-15.8
Estudio 2	-5.9	-10.9	nan	nan
Estudio 3	nan	-11.2	nan	nan
Estudio 4	-4.04	-3.5	nan	nan
Estudio 5	nan	-10.0	nan	nan
Estudio 6	-6.6	-12.0	nan	nan

Figura 5: Comparación de la pérdida de peso media (%) observada en los estudios de cohortes de semaglutida subcutánea en adultos con sobrepeso u obesidad sin diabetes.

Fuente: Elaboración propia a partir de los datos publicados en Ghusn W *et al.* [77], Ghusn W *et al* [78], Xiang J *et al* [79], Butt M *et al* [80], Ruseva A *et al* [81] y Alabduljabbar K *et al* [82]

6.5.2 Proporción de pacientes con reducción de peso $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ o $\geq 20\%$

Cinco de las seis cohortes analizadas proporcionaron datos sobre el porcentaje de participantes que alcanzaron reducciones de peso corporal iguales o superiores al 5%, 10%, cuatro del 15% y dos del 20% en distintos puntos de seguimiento. En todas ellas, se observó una tendencia consistente hacia una mayor eficacia del tratamiento en la consecución de objetivos clínicos de pérdida de peso. En concreto, entre el 79% y el 93% de los pacientes tratados lograron perder al menos el 5% de su peso, con una media del 86,25%. Para el umbral de pérdida $\geq 10\%$, las tasas variaron entre el 48,1% y el 64% (media: 56,26%). En cuanto a la pérdida $\geq 15\%$, se reportaron valores del 19% al 41% (media:

26,65%), mientras que para la pérdida $\geq 20\%$, las proporciones disponibles fluctuaron entre el 7,8% y el 22% (media: 14,9%). Estos resultados, resumidos en la *Figura 6*, reflejan de manera consistente el impacto positivo del tratamiento sobre la reducción ponderal a lo largo del tiempo.

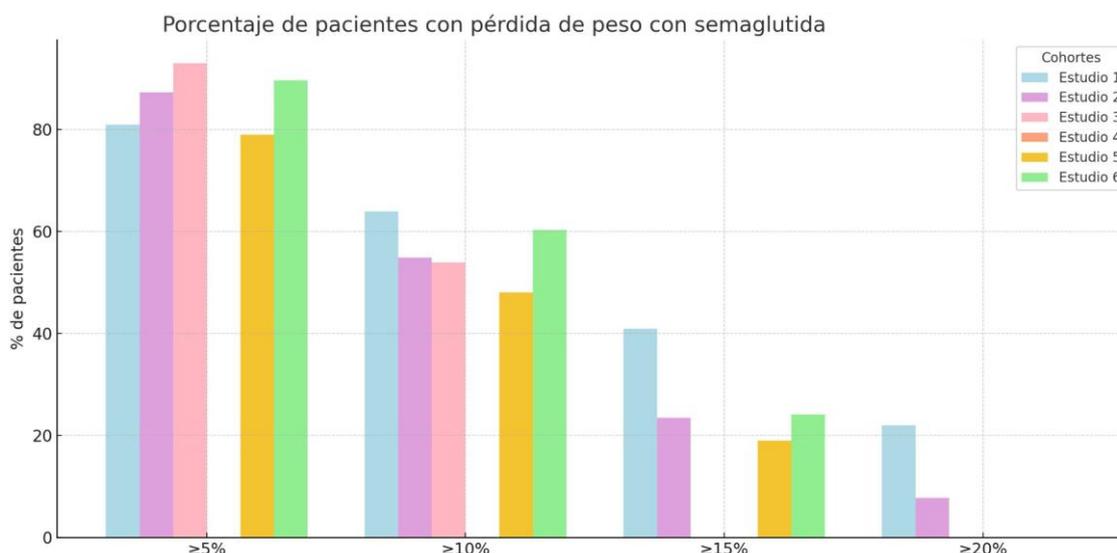


Figura 6: Porcentaje de pacientes que perdieron $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ o $\geq 20\%$ de peso observada en los estudios de cohortes de semaglutida subcutánea en adultos con sobrepeso u obesidad sin diabetes.

Fuente: Elaboración propia a partir de los datos publicados en Ghush W *et al.* [77], Ghush W *et al.* [78], Xiang J *et al.* [79], Butt M *et al.* [80], Ruseva A *et al.* [81] y Alabduljabbar K *et al.* [82]

Además, se realizó una prueba t para muestras apareadas con el fin de comparar las proporciones de pacientes que lograron alcanzar los distintos niveles de pérdida de peso. Los resultados indicaron diferencias estadísticamente significativas en todos los umbrales: $p = 0,01$ para $\geq 5\%$, $p = 0,008$ para $\geq 10\%$, $p = 0,02$ para $\geq 15\%$ y $p = 0,03$ para $\geq 20\%$. Estos hallazgos confirman una tendencia sostenida de eficacia del tratamiento conforme aumenta la duración de la intervención.

6.5.3 Cambios en el IMC y circunferencia de la cintura

Solo dos de las seis cohortes informaron sobre cambios en el IMC tras la administración de semaglutida subcutánea 2.4 mg. Ninguna de ellas evaluó la circunferencia de la cintura como variable de resultado. En el estudio SCOPE, se reportó una reducción media del IMC de $3,7 \pm 2,4$ kg/m² a los seis meses de tratamiento, lo que representa un descenso aproximado del 9,23% respecto al valor inicial ($p < 0,001$). Por su parte, en el estudio realizado en Arabia Saudita, los pacientes sin diabetes experimentaron una disminución del IMC desde una mediana de 33,8 kg/m² (rango intercuartílico: 30,25–37,9) hasta 32,0 kg/m² (28,0–36,3), lo que equivale a una reducción del 5,33% ($p < 0,001$). Ambos estudios muestran reducciones clínicamente relevantes y estadísticamente significativas del IMC tras seis meses de tratamiento, lo que respalda la eficacia de semaglutida subcutánea 2.4 mg en la mejora de este parámetro antropométrico. Cabe destacar que ninguno de los estudios reportó datos sobre

la circunferencia de la cintura, lo que limita la evaluación de esta variable antropométrica en contextos clínicos reales.

6.6 Eficacia de la semaglutida subcutánea en comparación con otros análogos GLP-1: ensayos clínicos y estudios observacionales

En este apartado se incluyen tres estudios que comparan directamente la eficacia de la semaglutida frente a otros agonistas del receptor GLP-1, como liraglutida o tirzepatida. Aunque el objetivo de este trabajo no es analizar comparaciones entre fármacos, la inclusión de estos estudios permite contextualizar los resultados de semaglutida respecto a otras alternativas terapéuticas actuales.

El análisis de los resultados en este apartado no tiene como objetivo una comparación directa entre los distintos análogos del GLP-1. Aunque en los estudios se incluyen datos sobre el efecto de la liraglutida y la tirzepatida, el foco de este análisis se centrará en la evaluación específica de los resultados de los pacientes tratados con semaglutida. Esta estrategia permite centrar el análisis en la eficacia de semaglutida, proporcionando resultados más directos y relevantes para el objetivo del estudio

Tras realizar la búsqueda, se identificaron tres estudios relevantes que evalúan la eficacia de la semaglutida subcutánea frente a otros análogos GLP-1 pero difieren en su diseño y objetivos.

El primer estudio (83) fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que evaluó varias dosis de semaglutida (entre 0,05 mg y 0,4 mg semanales) con liraglutida y placebo. Todos los participantes recibieron asesoramiento básico sobre estilo de vida, que incluyó una dieta hipocalórica (déficit de unas 500 kcal/día) y promoción de actividad física (150 minutos semanales). No obstante, dado que el presente trabajo no tiene como objetivo analizar la eficacia diferencial según la dosis, sino comparar el efecto general de la semaglutida todos los pacientes que recibieron semaglutida en este estudio fueron considerados como un único grupo de intervención. Es importante señalar esta decisión metodológica, ya que la dosis puede influir en la magnitud del efecto observado.

El segundo estudio (84), de tipo observacional retrospectivo, comparó semaglutida con tirzepatida en condiciones de práctica clínica real, con resultados diferenciados según la presencia o ausencia de diabetes tipo 2. A diferencia del ensayo clínico, este estudio no aplicó intervenciones estandarizadas sobre el estilo de vida.

El tercer estudio, titulado *One-Year Weight Reduction With Semaglutide or Liraglutide in Clinical Practice* (85), es también un estudio observacional que comparó la pérdida de peso a un año con semaglutida o liraglutida en una población clínica real. Se incluyeron adultos con sobrepeso u obesidad que hubiesen sido prescritos con los fármacos con la finalidad de perder peso o como tratamiento para la diabetes tipo 2.

Se identificaron un total de 45 566 pacientes provenientes de los tres estudios analizados. De estos, 34 466 recibieron tratamiento con semaglutida (719 del ensayo clínico y 33 747 de los estudios de cohortes), 11 000 fueron tratados con otros análogos del GLP-1 (1807 con liraglutida en el ensayo clínico y el tercer cohortes y 9193 con tirzepatida en el estudio de cohortes), y 100 pacientes recibieron placebo (todos ellos en el ensayo clínico aleatorizado).

Los estudios de cohortes incluyeron un total de 44 611 pacientes. De estos 35 095 presentaban diabetes tipo 2 en el momento de iniciar el tratamiento. Dado que el objetivo de este análisis es evaluar la eficacia de semaglutida en pacientes sin diabetes, estos pacientes serán excluidos del análisis comparativo. Por tanto, el análisis se centrará únicamente en los 9516 pacientes (9139 del segundo estudio y 377 del tercero) sin diabetes tipo 2, distribuidos entre los grupos de semaglutida. Los resultados que se discutirán a continuación serán de los 10 235 pacientes que recibieron semaglutida subcutánea y no tenían diabetes.

6.6.1 Reducción porcentual del peso corporal

Los estudios incluidos reportaron reducciones de peso corporal significativas en pacientes con sobrepeso u obesidad sin diabetes. En el ensayo clínico, la pérdida media fue del 10,24% \pm 2,68 (IC95%: 6,0–13,8) con semaglutida, en comparación con una pérdida del 2,3% en el grupo placebo. En los estudios observacionales, se observaron reducciones del 3,6% a los 3 meses, del 6,2% \pm 0,4 (IC95%: 5,8–6,6) a los 6 meses, y del 8,3% a los 12 meses. Las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,0001$), reafirmando la eficacia de semaglutida en contextos tanto controlados como reales.

6.6.2 Porcentaje de pacientes que lograron umbrales de pérdida de peso

Entre los estudios incluidos, únicamente los estudios observacionales retrospectivos informaron explícitamente sobre las proporciones de pacientes que lograron distintos umbrales clínicamente significativos de pérdida de peso. En segundo estudio mostró que el 66,5% (IC 95%: 64,3%–68,7%) de los pacientes alcanzaron una pérdida de peso igual o superior al 5% al cabo de un año de seguimiento. Asimismo, el 37,1% (IC 95%: 34,6%–39,4%) en el segundo estudio logró una reducción igual o superior al 10% mientras que en el tercero fue un 37,4%, haciendo una media del 37,25% (IC 95%: 37,1%–37,4%). Por otro lado, el 18,1% (IC 95%: 16,1%–20,0%) en el segundo estudio alcanzó una pérdida de peso de al menos el 15%. No se reportaron datos sobre reducciones $\geq 20\%$.

6.6.3 Cambios en el IMC y la circunferencia de la cintura

El único estudio que evaluó específicamente cambios en el IMC y en la circunferencia de la cintura fue el ensayo clínico de O'Neil et al. En este ensayo, los participantes tratados con semaglutida presentaron una reducción media del IMC de $-4,20 \text{ kg/m}^2$ (DE = 1,27; IC95%: $-4,46$ a $-3,94$), mientras que en el grupo placebo fue de $-0,88 \text{ kg/m}^2$ (DE = 0,29).

En cuanto a la circunferencia de la cintura, los pacientes tratados experimentaron una reducción media de $-10,86$ cm (DE 2,82; IC 95%: $-11,39$ a $-10,32$), frente a una reducción de $-3,47$ cm (DE 0,81) en el grupo placebo. Ambas diferencias fueron significativas ($p < 0,0001$), lo que respalda el efecto positivo de la semaglutida sobre parámetros antropométricos clave como el IMC y la adiposidad abdominal.

Por su parte, los estudios de cohortes retrospectivos no informaron de manera específica sobre los cambios en el IMC ni en la circunferencia de la cintura, centrándose principalmente en la pérdida porcentual de peso y en la proporción de pacientes que lograron distintos umbrales de reducción ponderal.

6.7 Eficacia de la semaglutida subcutánea percibida: datos de encuestas

Por último, se identificó un estudio basado en encuesta, realizado en Dinamarca (*Survey among adult users of semaglutide for weight loss in Denmark*) (86), que evaluó la experiencia de los usuarios con semaglutida en el contexto de pérdida de peso. Esta encuesta incluyó información sobre características de los pacientes, expectativas frente al tratamiento y efectos experimentados. Aunque no permite establecer conclusiones clínicas sólidas, este tipo de estudio aporta una perspectiva complementaria, centrada en la experiencia del paciente, que puede ser útil a la hora de comprender la percepción del tratamiento, la motivación para continuarlo y los retos asociados a su uso.

Se trató de una investigación basada en datos autoinformados por los propios usuarios, lo que permite captar percepciones y resultados subjetivos en un contexto de uso real fuera del entorno clínico controlado. Se llevó a cabo una encuesta con cuestionarios entre septiembre y diciembre de 2023 en 29 farmacias comunitarias de Dinamarca. Durante un período de 10 días, las farmacias invitaron a completar un cuestionario electrónico a las personas mayores de 18 años que acudían con una receta de semaglutida para la pérdida de peso en su formulación Wegovy®.

Se invitó a participar a un total de 1013 pacientes de los cuales 587 (58%) aceptaron. De estos 28 fueron excluidos porque recogieron la receta en nombre de un familiar resultando un total de 559 (55%) participantes.

6.7.1 Pérdida de peso experimentada autoinformada

Los resultados mostraron una pérdida de peso autoinformada por los usuarios de semaglutida proporcional a la duración del tratamiento. Los resultados revelaron que los participantes que recibieron tratamiento durante menos de tres meses experimentaron una pérdida de peso media del 5,3% (RIC: 3,2–8,5) de su peso corporal inicial, datos muy parecidos a los evidenciados en los ensayos clínicos controlados y los estudios de cohortes.

En el caso de aquellos que recibieron tratamiento entre tres y cinco meses, la pérdida de peso autoinformada aumentó considerablemente, alcanzando una pérdida del 10% (RIC: 8,2–14) de su peso corporal. Finalmente,

para los participantes tratados por más de cinco meses, la pérdida de peso media alcanzó el 17% (RIC: 13–21), con un rango bastante amplio. Este grupo, que representa el 58% de los participantes, mostró la mayor reducción de peso, lo que sugiere que los efectos del tratamiento de semaglutida se acumulan a lo largo del tiempo. Estos resultados apuntan a que una duración más larga del tratamiento podría estar asociada con una pérdida de peso más significativa.

6.7.2 Información proporcionada en la prescripción por el médico

Otro aspecto relevante del estudio fue el análisis de la relación entre los usuarios y su médico prescriptor en cuanto a la iniciación y planificación del tratamiento con semaglutida para la pérdida de peso. Se observó que dos de cada tres usuarios (70%, n = 393) solicitaron personalmente a su médico de atención primaria el inicio del tratamiento.

Sin embargo, otro hallazgo relevante fue que casi la mitad de los participantes (42%, n = 237) no habían discutido con su médico la duración esperada del tratamiento, lo que podría sugerir una falta de comunicación clara en la relación médico-paciente sobre las expectativas del tratamiento a largo plazo. Esta falta de discusión puede tener implicaciones para el cumplimiento del tratamiento y la gestión de expectativas, ya que el tratamiento con semaglutida, al ser un medicamento relativamente nuevo, puede generar incertidumbre sobre los plazos y los efectos esperados.

Además, los datos mostraron que una parte significativa de los usuarios tenía expectativas claras sobre la duración del tratamiento: casi la mitad (46%, n = 258) esperaba que el tratamiento fuera de corta duración y solo un 11% (n = 64) de los usuarios anticipaba un tratamiento de por vida, lo que refleja una visión un posible desconocimiento de la naturaleza crónica del manejo de la obesidad.

Estos datos resaltan la falta de información entre los profesionales sanitarios y los pacientes sobre la duración esperada del tratamiento, la finalidad del tratamiento y los objetivos a largo plazo.

6.8 Limitaciones del trabajo

El presente trabajo presenta una serie de limitaciones que deben ser consideradas al interpretar los resultados obtenidos

En primer lugar, a pesar de seguirse la metodología PRISMA para la identificación y selección de los estudios incluidos, se identificó un posible sesgo de búsqueda. Durante la fase de identificación de estudios, no fue posible aplicar de forma efectiva un filtro que excluyera a pacientes con diabetes tipo 2 en las bases de datos consultadas, ya que hacerlo generaba un número muy reducido de resultados (“silencio documental”), lo que obligó a realizar un cribado manual más amplio. Como consecuencia, se incluyeron algunos estudios con población mixta, siempre que los datos correspondientes a personas sin diabetes estuvieran claramente desglosados y fueran susceptibles de análisis independiente.

Esta situación podría haber llevado a la omisión involuntaria de estudios relevantes o a la inclusión de datos que, aunque tratados con precaución, pueden contener cierta heterogeneidad en cuanto a las características de la población. También es relevante señalar que, aunque el análisis se centró exclusivamente en participantes sin diabetes tipo 2 para mantener la homogeneidad del objetivo (evaluar la eficacia de semaglutida como tratamiento para la pérdida de peso y no como fármaco antidiabético), algunos estudios incluyeron poblaciones con prediabetes o riesgo cardiovascular elevado, lo que puede introducir cierta variabilidad en los resultados.

Respecto a los ensayos clínicos aleatorizados, si bien su nivel de evidencia es elevado, muchos de ellos contaban con financiación o participación de la industria farmacéutica Novo Nordisk, lo que podría introducir sesgos relacionados con el patrocinio. Además, algunos aplicaban criterios de inclusión muy específicos, como la exclusión de pacientes con comorbilidades relevantes o la selección de individuos altamente motivados, lo que puede limitar la generalización de los resultados a la práctica clínica habitual.

Por otro lado, los estudios observacionales (cohortes y encuestas), aunque permiten observar los efectos del tratamiento en un entorno real, presentan una mayor vulnerabilidad a diferentes tipos de sesgo: sesgo de selección, por incluir poblaciones que acceden voluntariamente al tratamiento; sesgo de información, por depender de datos autorreportados en algunos casos; y confusión por variables no controladas, como el nivel de adherencia o la presencia de otras intervenciones conductuales simultáneas. Además, en algunos casos, el tamaño muestral reducido y el corto periodo de seguimiento impiden evaluar con precisión la sostenibilidad de la pérdida de peso a largo plazo.

Un punto a considerar es también la heterogeneidad metodológica entre los estudios incluidos (diferencias en dosis, duración, objetivos secundarios, definición de los desenlaces, y características de los participantes) ya que limita la posibilidad de establecer comparaciones directas y realizar un metaanálisis formal. Aunque se ha tratado de homogeneizar los criterios y realizar análisis agrupados cuando fue posible, estas diferencias deben considerarse al interpretar los resultados globales.

Finalmente, una de las limitaciones principales del estudio es la disponibilidad limitada de estudios que evalúen la eficacia de la semaglutida en su formulación oral para la pérdida de peso. Durante la revisión bibliográfica solo se identificaron dos artículos que proporcionaron evidencia sólida sobre los efectos de la semaglutida oral en adultos, lo que restringe la capacidad para realizar un análisis más amplio y comparativo. Además, se encontró únicamente un estudio que investiga su uso en población adolescente, lo que limita la generalización de los resultados a otros grupos etarios, especialmente a menores de edad. Esta escasez de datos enfatiza la necesidad de futuras investigaciones que amplíen la muestra de pacientes y profundicen en diferentes perfiles clínicos, con el fin de fortalecer las conclusiones y recomendaciones clínicas en torno al uso de semaglutida oral para el control del peso.

Por último, debe tenerse en cuenta que, aunque la búsqueda bibliográfica se realizó de forma exhaustiva hasta abril de 2024, no puede descartarse la aparición posterior de nuevos estudios relevantes sobre semaglutida en población sin diabetes.

En resumen, aunque el diseño sistemático de la revisión aporta solidez al análisis, la diversidad metodológica de los estudios incluidos, el riesgo de sesgos inherentes y las limitaciones propias de cada tipo de estudio requieren interpretar los resultados con cautela.

7. CONCLUSIONES

El análisis de la literatura encontrada, incluyendo ensayos clínicos, estudios de cohortes y encuestas de pacientes, evidencia de manera consistente que la administración de semaglutida, tanto en su formulación subcutánea como oral, es eficaz para la reducción de peso en adultos con sobrepeso u obesidad.

Los datos revisados muestran reducciones porcentuales de peso clínicamente relevantes y estadísticamente significativas desde los tres hasta los doce meses de tratamiento, con una tendencia progresiva hacia mayores pérdidas de peso a medida que se prolonga la intervención. Las proporciones de pacientes que alcanzan umbrales de pérdida de peso del 5%, 10%, 15% e incluso superiores al 20% refuerzan el potencial terapéutico del fármaco en contextos reales, con tasas de respuesta especialmente elevadas en intervenciones de larga duración.

Además del peso corporal, los estudios que incluyeron mediciones antropométricas adicionales informaron reducciones significativas en el índice de masa corporal (IMC) y en la circunferencia de la cintura, indicadores clave en la evaluación del riesgo cardiometabólico. No obstante, se detecta una limitación importante en la escasez de datos sobre la circunferencia de la cintura en estudios observacionales, lo que sugiere una oportunidad para mejorar la caracterización del impacto clínico completo del tratamiento.

Aunque la comparación directa con otros agonistas del receptor GLP-1 no fue el objetivo principal de este trabajo, los estudios revisados sugieren una superioridad de semaglutida en términos de eficacia sobre liraglutida y una efectividad comparable o levemente inferior frente a tirzepatida, dependiendo del contexto clínico y del diseño del estudio.

Por último, los datos autoinformados por los usuarios de semaglutida en entornos no controlados respaldan la eficacia percibida del tratamiento, mostrando pérdidas de peso consistentes con los resultados clínicos. Sin embargo, también revelan brechas en la comunicación médico-paciente, especialmente en relación con la duración esperada del tratamiento y los objetivos a largo plazo, lo que pone de relieve la necesidad de una mayor educación y orientación clínica.

En conjunto, los hallazgos respaldan el uso de semaglutida subcutánea como una estrategia eficaz para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en

adultos. Sin embargo, se requieren más estudios que incorporen variables adicionales como la circunferencia de la cintura y que aborden la percepción y expectativas del tratamiento para mejorar su implementación en la práctica clínica.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Ozempic 1 mg solución inyectable en pluma precargada [Internet], CIMA; [fecha de consulta: 5 de mayo de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171251005/FT_1171251005.html
2. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight [Internet]. Geneva: WHO; 2024 [citado 2025 May 5]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. Lobstein T, Brinsden H. World Obesity Atlas 2023 [Internet]. London: World Obesity Federation; 2023 [citado 2025 May 5]. Disponible en: https://data.worldobesity.org/publications/World_Obesity_Atlas_2023.pdf
4. Pillay J, Gaudet LA, Saba S, et al. Prevalence of complications and comorbidities associated with obesity: a health insurance claims analysis. *BMC Public Health* [Internet]. 2024 [citado 5 de mayo 2025];24:21061. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12889-024-21061-z>
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Diabetes Statistics Report, 2022. U.S. Department of Health and Human Services; 2022. [Internet]. [citado 2025 May 5]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics-report/index.html>
6. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006;444(7121):840-846. doi: 10.1038/nature05482. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature05482>
7. Wensveen FM, Valentić S, Šestan M, Wensveen TT, Polić B. The "Big Bang" in obese fat: Events initiating obesity-induced adipose tissue inflammation. *Eur J Immunol*. 2015;45(9):2446-2456. doi: 10.1002/eji.201545502. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/eji.201545502>
8. Ogden CL, Carroll MD, Fryar CD, Flegal KM. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2011–2014. *NCHS Data Brief*. 2015;(219):1-8. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db219.pdf>
9. DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet*. 1999;354(9179):617–621. doi: 10.1016/S0140-6736(98)12131-1. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)12131-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)12131-1)
10. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006;444(7121):875–880. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature05487>
11. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*. 2005;366(9497):1640–1649. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67663-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67663-5)
12. OECD. The Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention. OECD Health Policy Studies, 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1787/67450d67-en>
13. Fundación Española del Corazón. Informe de enfermedades cardiovasculares en España. 2023. Disponible en: <https://fundaciondelcorazon.com>
14. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279–1290. doi: 10.1056/NEJMoa1200303
15. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(8):579–591. doi: 10.1038/nrc1408
16. Park J, Morley TS, Kim M, Clegg DJ, Scherer PE. Obesity and cancer—mechanisms underlying tumour progression and recurrence. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(8):455–465. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.94>

17. Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. *BMJ*. 2017;356:j477. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.j477>
18. American Cancer Society. The Link Between Excess Body Weight and Cancer Risk. 2023. Disponible en: <https://www.cancer.org>
19. OECD/WHO. Obesity Update 2024. OECD Publishing. Disponible en: <https://www.oecd.org/health/obesity-update.htm>
20. Fundación Gaspar Casal, Novo Nordisk. Coste social de la obesidad en España en 2019 y proyecciones futuras hasta 2060. 2023. Disponible en: <https://fundaciongasparcasal.org>
21. Fundación Hipercolesterolemia Familiar. La obesidad y su impacto en la salud y la economía en España. 2023. Disponible en: <https://colesterolfamiliar.org>
22. Puhl RM, Heuer CA. The stigma of obesity: a review and update. *Obesity* (Silver Spring). 2009;17(5):941-964. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.636>.
23. Rubio MA, de Hollanda A, Breton I, et al. El estigma de la obesidad y su impacto en la salud. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2022;69(4):249-258. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2022.02.001>
24. Fundación Gasol. Estudio sobre el estigma y la percepción de la obesidad en España. *El País*. 2024. Disponible en: <https://elpais.com/sociedad/el-peso-de-la-salud/2024-02-13/el-estigma-sobre-la-obesidad-pesa-mas-que-los-kilos.html>.
25. Altamirano D, Montealvo MA. Impacto psicosocial de la obesidad en los adolescentes. *Rev Mex Trastor Aliment*. 2014;5(2):106–113. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/262805059>.
26. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2985–3023. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.004>.
27. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279–1290. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200303>.
28. Schwingshackl L, Hoffmann G. Low-carbohydrate diets and weight loss: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2013;14(3):183–196. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/obr.12007>.
29. World Health Organization (WHO). Guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Geneva: WHO; 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240015128>.
30. Look AHEAD Research Group. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2010;170(17):1566–1575. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.334>.
31. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Tratamiento farmacológico del sobrepeso y la obesidad en adultos. 2023. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/obesidad>.
32. Hutton B, et al. Orlistat in the treatment of obesity: A meta-analysis. *Obes Rev* [Internet]. 2015 [citado 2025 May 5];16(3):203–212. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/obr.12015>
33. Li Z, et al. Meta-analysis: Pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* [Internet]. 2005 [citado 2025 May 5];142(7):532–546. Disponible en: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-7-200504050-00012>
34. Hutton B, Fergusson D, Aaron SD, et al. Safety and efficacy of orlistat for weight loss in obese adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* [Internet]. 2005 [citado 2025 May 5];172(7):935–944. Disponible en: <https://doi.org/10.1503/cmaj.1040127>
35. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Mysimba - naltrexona / bupropión: EPAR - Resumen público [Internet]. 2015 [citado 2025 May 5]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/es/medicines/human/EPAR/mysimba>
36. Greenway FL, et al. Rational design of a combination medication for the treatment of obesity. *Obesity* [Internet]. 2009 Jan [citado 2025 May 5];17(1):30–39. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/oby.2008.468>

37. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2010 Aug [citado 2025 May 5];376(9741):595–605. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60888-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60888-4)
38. Wadden TA, Faulconbridge LF, Kelly KM, et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification. *Obesity (Silver Spring)* [Internet]. 2011 Jan [citado 2025 May 5];19(1):110–120. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/oby.2010.175>
39. European Medicines Agency (EMA). Refusal of the marketing authorisation for Qsiva (fentermina/topiramato) [Internet]. 2013 [citado 2025 May 5]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu>
40. Garvey WT, Allison DB, Bray GA, Figueroa A, Greenway FL, Gupta AK, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring)*. 2012 Feb;20(2):330–42. doi:10.1038/oby.2011.330. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/oby.2011.330>
41. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, Peterson CA, Schwiers ML, Najarian T, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in overweight and obese adults (CONQUER): a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Apr 16;377(9774):1341–52. doi:10.1016/S0140-6736(11)60205-5. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60205-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60205-5)
42. Müller TD, Finan B, Clemmensen C, DiMarchi RD, Tschöp MH. The new biology and pharmacology of glucagon-like peptide-1. *Mol Metab*. 2019;30:72–130. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.01.004>
43. Mezquita Raya P, Reyes García R. ¿Es eficiente el tratamiento con liraglutida? *Endocrinol Nutr* [Internet]. 2014;61(4):202–208. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-es-eficiente-el-tratamiento-con-S1575092213002556>
44. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ozempic 0,25 mg solución inyectable en pluma precargada [Internet]. Madrid: AEMPS; [Internet; citado 2025 abr 27]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/117251002/FT_117251002.html
45. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Approves New Drug Treatment for Chronic Weight Management. FDA News Release. 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov>
46. European Medicines Agency (EMA). Wegovy: EPAR – Product Information. 2022. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu>
47. Davies M, Bain SC, Atkin SL, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide in type 2 diabetes: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(10):804–817. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30210-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30210-X)
48. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* [Internet]. 2007 Oct;87(4):1409–39. doi:10.1152/physrev.00034.2006. Disponible en: <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2006>
49. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* [Internet]. 2006 Mar;3(3):153–65. doi:10.1016/j.cmet.2006.01.004. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.01.004>
50. Statista. Share of Novo Nordisk's total sales from GLP-1 products worldwide from 2016 to 2024 [Internet]. Statista Research Department; 2024 [citado el 5 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.statista.com/statistics/879491/novo-nordisk-glp-1-product-sales-share/>
51. The Economist. Europe's most valuable company is now Danish. *The Economist*. 2024 Apr 6 [Internet; citado 6 may 2025]. Disponible en: <https://www.economist.com/business/2024/04/06/europes-most-valuable-company-is-now-danish>
52. Reuters. Novo Nordisk boosts Denmark's economy as weight-loss drugs boom. *Reuters*. 2024 Mar 25 [Internet; citado 6 may 2025]. Disponible en: <https://www.reuters.com/markets/europe/novo-nordisk-boosts-denmarks-economy-2024-03-25/>
53. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Jan;20 Suppl 1:5–21. doi:10.1111/dom.13129. [Internet; citado 6 may 2025]. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/dom.13129>

54. Van Bloemendaal L, IJzerman RG, Ten Kulve JS, et al. GLP-1 receptor activation modulates appetite- and reward-related brain areas in humans. *Diabetes*. 2014 Mar;63(12):4186–96. doi:10.2337/db14-0849. [Internet; citado 6 may 2025]. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/db14-0849>
55. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Oct;7(10):776-785. doi:10.1016/S2213-8587(19)30249-9. [Internet; citado 6 may 2025]. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30249-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30249-9)
56. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Saxenda 6 mg/ml solución inyectable en pluma precargada. Ficha técnica. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/115992002/FT_115992002.html
57. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med*. 2015 Jul 2;373(1):11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1411892.
58. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide treatment maintains weight loss and improves cardiometabolic risk factors. *Int J Obes (Lond)*. 2017 Jun;41(6):934-943. doi: 10.1038/ijo.2017.84.
59. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Wegovy 0,25 mg FlexTouch solución inyectable en pluma precargada* [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2023 [citado el 6 de mayo de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211608006/FT_1211608006.html
60. Laboratorio Novo Nordisk. Rybelsus 3 mg, 7 mg, 14 mg, 25 mg, 50 mg comprimidos recubiertos con película. Ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2023 [consultado 6 mayo 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201430008/FT_1201430008.html.
61. Kushner RF, Calanna S, Davies M, Dicker D, Garvey WT, Lingvay I, et al. Safety and tolerability of once-weekly semaglutide in overweight or obese adults. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(6):1043-1055. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/dom.14651>
62. Sodhi M, Rezaeianzadeh R, Kezouh A, Etmnan M. Risk of gastrointestinal adverse events associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists for weight loss. *JAMA*. 2023;330(18):1795–1797. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2023.19574>
63. Diario de Navarra. Alerta sanitaria por posibles efectos secundarios graves de inyecciones para adelgazar con semaglutida. 30 de enero de 2025. Disponible en: <https://www.diariodenavarra.es/noticias/vivir/ciencia/2025/01/30/alerta-sanitaria-ema-posibles-efectos-secundarios-graves-inyecciones-adelgazar-semaglutida-636296-3241.html>
64. Amini A, Hamann S, Larsen M. Semaglutide and non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy: Review and interpretation of reported association. *Acta Ophthalmol*. 2025 Mar 8. doi: 10.1111/aos.17473. PMID: 40055951.
65. Hathaway JT, Shah MP, Hathaway DB, et al. Risk of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy in patients prescribed semaglutide. *JAMA Ophthalmol*. 2024;142(8):732–739. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2024.2296>
66. Able C, Liao B, Saffati G, et al. Prescribing semaglutide for weight loss in non-diabetic, obese patients is associated with an increased risk of erectile dysfunction: a TriNetX database study. *Int J Impot Res*. 2024. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41443-024-00895-6>
67. Lisco G, Bartolomeo N, De Tullio A, et al. Long-acting GLP-1 receptor agonists boost erectile function in men with type 2 diabetes mellitus complaining of erectile dysfunction: a retrospective cohort study. *Andrology*. 2024;12(3):633–642. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/andr.13519>
68. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989–1002. doi:10.1056/NEJMoa2032183
69. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(14):1403–13. doi:10.1001/jama.2021.1831.

70. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 5 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(14):1414–25. doi:10.1001/jama.2021.3224.
71. Frias JP, Davies M, Wadden TA, Goldman A, Koroleva A, Lingvay I, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 2.4 mg versus placebo in people with obesity and prediabetes (STEP 10): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024;12(3):184–95. doi:10.1016/S2213-8587(23)00388-1.
72. Rubino D, Greenway FL, Lingvay I, Wadden TA, Garvey WT, Frias JP, et al. Long-term weight loss effects of semaglutide in obesity without diabetes in the SELECT trial. *Nat Med*. 2025;31(5):1234–45. doi:10.1038/s41591-025-01234-5.
73. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocr Pract*. 2016;22(Suppl 3):1–203. doi:10.4158/EP161365.GL.
74. Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, Holst-Hansen T, Laursen PN, Rosenstock J, Rubino DM, Garvey WT; OASIS 1 Investigators. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Aug 26;402(10403):705-719. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01185-6.
75. Gabe MBN, Breitschaft A, Knop FK, Hansen MR, Kirkeby K, Rathor N, Adrian CL. Effect of oral semaglutide on energy intake, appetite, control of eating and gastric emptying in adults living with obesity: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 26: 4480–4489, 2024. doi:10.1111/dom.15802.
76. Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, Gies I, Hesse D, Jeppesen OK, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2022 Nov 2;387(24):2245–57. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2208601>
77. Ghusun W, Fansa S, Anazco D, Tama E, Nicolalde B, Gala K, De la Rosa A, Sacoto D, Cifuentes L, Campos A, Feres F, Hurtado MD, Acosta A. Weight loss and cardiovascular disease risk outcomes of semaglutide: a one-year multicentered study. *Int J Obes (Lond)*. 2024 May;48(5):662-667. doi: 10.1038/s41366-023-01456-5.
78. Ghusun W, De la Rosa A, Sacoto D, Cifuentes L, Campos A, Feres F, Hurtado MD, Acosta A. Weight Loss Outcomes Associated With Semaglutide Treatment for Patients With Overweight or Obesity. *JAMA Netw Open*. 2022 Sep 1;5(9):e2231982. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.31982.
79. Xiang J, Ding XY, Zhang W, Zhang J, Zhang YS, Li ZM, Xia N, Liang YZ. Clinical effectiveness of semaglutide on weight loss, body composition, and muscle strength in Chinese adults. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023 Oct;27(20):9908-9915. doi: 10.26355/eurrev_202310_34169.
80. Butt MI, Alkhalifah KM, Riazuddin M, Almuammar SM, Almuammar SM, Alhifthi GA, Ahmed FW, Al Hashim SM, Waheed N. Efficacy and safety of semaglutide: real-world tertiary care experience from Saudi Arabia. *Ann Saudi Med*. 2024 Nov-Dec;44(6):361-368. doi: 10.5144/0256-4947.2024.361.
81. Ruseva A, Michalak W, Zhao Z, Fabricatore A, Hartaigh BÓ, Umashanker D. Semaglutide 2.4 mg clinical outcomes in patients with obesity or overweight in a real-world setting: A 6-month retrospective study in the United States (SCOPE). *Obes Sci Pract*. 2024 Feb 8;10(1):e737. doi: 10.1002/osp4.737.
82. Alabduljabbar K, Alsaqaaby M, Neff KJ, Crotty M, le Roux CW. Weight loss response in patients with obesity treated with injectable semaglutide in a real-world setting. *Endocrine*. 2024 Feb;83(2):392-398. doi: 10.1007/s12020-023-03534-0.
83. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, Mosenzon O, Pedersen SD, Wharton S, Carson CG, Jepsen CH, Kabisch M, Wilding JPH. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet*. 2018 Aug 25;392(10148):637-649. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31773-2.
84. Rodriguez PJ, Goodwin Cartwright BM, Gratzl S, et al. Semaglutide vs Tirzepatide for Weight Loss in Adults With Overweight or Obesity. *JAMA Intern Med*. 2024;184(9):1056–1064. doi:10.1001/jamainternmed.2024.2525

85. Gasoyan H, Pfoh ER, Schulte R, Le P, Butsch WS, Rothberg MB. One-Year Weight Reduction With Semaglutide or Liraglutide in Clinical Practice. *JAMA Netw Open*. 2024 Sep 3;7(9):e2433326. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.33326.
86. Sørensen MS, Pottegård A, Andersen NE, Thomsen RW, Lundby C. Survey among adult users of semaglutide for weight loss in Denmark: User characteristics, treatment expectations and experienced effects. *Diabetes Obes Metab*. 2025 Apr;27(4):2214-2222. doi: 10.1111/dom.16222. Epub 2025 Feb 4.

