



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

UTILIDAD DE LA SEMAGLUTIDA EN LA REDUCCIÓN DE RIESGOS CARDIOVASCULARES ASOCIADOS A LA OBESIDAD

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Diciembre 2025

Autor: Salma Amine

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor: Francisco Navarrete Rueda

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN	4
2.1. Definición y epidemiología de la obesidad	4
2.2. La obesidad y el riesgo cardiovascular	5
2.2.1. Aterosclerosis y enfermedad arterial coronaria	5
2.2.2. Insuficiencia cardíaca	5
2.2.3. Fibrilación auricular	6
2.3. Estrategias para el tratamiento de la obesidad	6
2.3.1. Abordaje farmacológico del sobrepeso y la obesidad	7
2.3.2. Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1 RA)	8
2.3.3. Mecanismos de acción de la Semaglutida	10
3. OBJETIVOS	13
3.1. Objetivo general	13
3.2. Objetivos específicos	13
4. MATERIALES Y MÉTODOS	14
5. RESULTADOS	17
5.1. Efectos en Parámetros Cardiometabólicos y Factores de Riesgo	17
5.1.1. Perfil de Presión Arterial y Uso de Medicación Antihipertensiva	17
5.1.2. Control Glucémico y Resistencia a la Insulina	18
5.1.3. Perfil Lipídico y Marcadores Inflamatorios	18
5.2. Impacto en eventos cardiovasculares mayores y riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica	19
5.3. Perfil de Seguridad	20
5.4. Tabla 2 — Estudios observacionales	22
5.5. Tabla 3 — Ensayos clínicos y estudios derivados de ellos (análisis post-hoc, metaanálisis)	26
6. DISCUSIÓN	31
7. CONCLUSIONES	35
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36

1. RESUMEN

La obesidad y el sobrepeso se han consolidado como una epidemia global, representando uno de los principales factores de riesgo modificables para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, por lo que la pérdida de peso junto con el control de otros factores de riesgo como la hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes y el tabaquismo es clave en la prevención primaria y secundaria de enfermedades cardiovasculares.

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1, por sus siglas en inglés) han demostrado su alta eficacia para la pérdida de peso más allá de su indicación original para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. El interés en esta clase farmacológica, particularmente la semaglutida, se ha intensificado tras la publicación de estudios clínicos que sugieren un beneficio cardiovascular directo, incluso en pacientes sin diabetes.

En la presente revisión se recopilará la evidencia actual sobre la utilidad de la semaglutida para la modificación de los factores de riesgo cardiovascular, su impacto sobre los eventos cardiovasculares mayores, así como sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y finalmente su perfil de seguridad. Adicionalmente se abordará el debate actual sobre si sus beneficios cardiovasculares provienen únicamente de la pérdida de peso o si existen efectos pleiotrópicos que contribuyen de forma independiente.

Palabras clave: Obesidad, sobrepeso, riesgo cardiovascular, receptor GLP-1, semaglutida.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Definición y epidemiología de la obesidad

La obesidad se incluyó por primera vez en la Clasificación Internacional de Enfermedades en 1948, pasó inicialmente desapercibida y quedó reducida al mito de una elección de estilo de vida reversible con fuerza de voluntad. Sin embargo, en los últimos 25 años y muy especialmente durante la última década ha ido tomando fuerza el reconocimiento de que no solo es un factor de riesgo para enfermedades como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), sino una enfermedad crónica en sí misma. En 1997 la Organización Mundial de la Salud (OMS) la catalogó como enfermedad crónica, en 2013 la American Medical Association la definió como un “estado patológico con múltiples aspectos fisiopatológicos”. En marzo del 2021, la Comisión Europea la describió además como una “enfermedad crónica recidivante” que sirve de puerta de entrada a otras enfermedades no transmisibles (1).

La OMS define el sobrepeso como una acumulación excesiva de grasa, y la obesidad como una enfermedad crónica compleja caracterizada por depósitos excesivos de grasa que puede perjudicar la salud al aumentar el riesgo de DM2, enfermedades cardiovasculares y la aparición de ciertos tipos de cáncer, además de afectar a la salud ósea, la función reproductiva, apnea del sueño y otras comorbilidades, lo que repercute negativamente en la calidad de vida de quienes padecen esta condición. En adultos, se considera sobrepeso un índice de masa corporal (IMC) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ y se considera obeso un IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (2).

Según la OMS se estima que más de mil millones de adultos en todo el mundo serán obesos en 2030 (3). La prevalencia de la obesidad ha ido aumentando rápidamente en las últimas décadas, duplicándose desde 1980. Actualmente, más de un tercio de la población mundial está en situación de sobrepeso u obesidad (4). La pérdida de peso se recomienda ampliamente en personas con obesidad o sobrepeso con comorbilidades asociadas. El objetivo terapéutico para la mayoría de los pacientes debería ser una reducción del 5% al 10 % del peso corporal en un periodo de 6 a 12 meses (5,6).

2.2. La obesidad y el riesgo cardiovascular

La obesidad se ha vinculado estrechamente con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares tales como la aterosclerosis, la enfermedad arterial coronaria (EAC) sintomática, la insuficiencia cardíaca (IC) y la fibrilación auricular (FA). Su asociación se debe a una mayor prevalencia de comorbilidades como la diabetes, la hipertensión y el síndrome metabólico, las cuales, por sí mismas, aumentan el riesgo cardiovascular. Sin embargo, la obesidad también contribuye directamente y de forma independiente al desarrollo de enfermedades cardiovasculares incluso en ausencia de otras comorbilidades, debido a cambios intrínsecos como los cambios estructurales y funcionales del miocardio provocados por el exceso de depósito de tejido adiposo o por otros mecanismos relacionados con la obesidad (7,8)

2.2.1. Aterosclerosis y enfermedad arterial coronaria

La inflamación es el principal vínculo entre la obesidad y la aterosclerosis. El tejido adiposo, actuando como un órgano paracrino y endocrino activo, libera adipocinas que inducen la resistencia a la insulina, disfunción endotelial, hipercoagulabilidad e inflamación sistémica, todos ellos promotores de la aterosclerosis. Estas adipocinas interactúan e influyen en cascadas metabólicas e inmunológicas (9)

La obesidad es un factor de riesgo independiente para la EAC y para los síndromes coronarios agudos en presencia de EAC. Un incremento de 10 kg en el peso corporal se asocia con un aumento del 12% en el riesgo de EAC (10).

2.2.2. Insuficiencia cardíaca

Existe un vínculo bien establecido entre la obesidad y la IC. Por cada incremento de 1 kg/m² en el IMC, el riesgo de IC aumenta un 7% en mujeres y un 5% en hombres. Los individuos obesos tienen el doble de riesgo de IC en comparación con aquellos con un IMC normal, una asociación que se mantiene independiente de la edad, el consumo de alcohol, el tabaquismo y las comorbilidades (10,11).

Los mecanismos fisiopatológicos que vinculan la obesidad con la IC son diversos. La obesidad induce una serie de cambios hemodinámicos que predisponen a alteraciones en la morfología y función ventricular cardíaca,

incluyendo dilatación ventricular izquierda (VI), hipertrofia VI excéntrica o concéntrica, disfunción sistólica y diastólica del VI, y disfunción del ventrículo derecho (VD) (12). La obesidad se caracteriza por un estado de sobrecarga hemodinámica con aumento del gasto cardíaco y la presión arterial, lo que a largo plazo puede conducir a una hipertrofia del VI, función sistólica deprimida y relajación deteriorada (10). El exceso de grasa corporal también ejerce un efecto directo sobre el miocardio, causando adaptación y remodelado cardíaco, un proceso a menudo denominado "cardiomiopatía por obesidad" (8,13). La IC con fracción de eyección preservada es notablemente más frecuente en pacientes obesos (14).

2.2.3. Fibrilación auricular

La fibrilación auricular es una de las arritmias más comunes a nivel mundial y se observa con mayor frecuencia en individuos obesos. Por cada incremento de 1 unidad en el IMC, se ha demostrado un aumento independiente del 4% en el riesgo de FA tanto en hombres como en mujeres. En comparación con individuos de peso normal, los obesos presentan un riesgo un 50% mayor de desarrollar FA (15).

Los mecanismos fisiopatológicos que vinculan la obesidad con la FA son complejos. El riesgo de FA asociado a la obesidad parece estar mediado principalmente por la dilatación de la aurícula izquierda (16). Esta dilatación es provocada por el aumento del volumen sanguíneo central y de las presiones diastólicas elevadas del ventrículo izquierdo, la hipertensión, diabetes y apnea obstructiva del sueño asociada a la obesidad (17).

2.3. Estrategias para el tratamiento de la obesidad

Las guías internacionales destacan que una estrategia de tratamiento eficaz de la obesidad debe ser multidisciplinaria, incorporando modificaciones en el estilo de vida como cambios dietéticos y aumento de la actividad física (18). No obstante, aunque las intervenciones en el estilo de vida pueden generar éxito a corto plazo, mantener la pérdida de peso a largo plazo sigue siendo un desafío importante (19). El aumento de peso posterior suele deberse a la dificultad para

mantener las modificaciones del estilo de vida, así como la adaptación fisiológica y neurohormonal del organismo frente a la pérdida de peso (20).

Para ello, los pacientes que no han conseguido una pérdida de peso clínicamente significativa definida como $\geq 5\%$ del peso basal tras 6 meses de intervenciones para cambiar el estilo de vida, organizaciones como the Obesity Society, the Endocrine Society y la American Association of Clinical Endocrinologists recomiendan uso de terapia farmacológica en individuos con un IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ o un IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ y con comorbilidades (6,9,21,22).

Otra vía terapéutica la constituyen las terapias endoscópicas y la cirugía bariátrica, que logran la mayor reducción de peso y mejoran perfiles cardiometabólicos, pero al ser procedimientos quirúrgicos invasivos requieren selección cuidadosa de los pacientes candidatos, con riesgos asociados y seguimiento de por vida (7,8).

2.3.1. Abordaje farmacológico del sobrepeso y la obesidad

Las terapias farmacológicas pueden actuar por distintos mecanismos: reduciendo la absorción de macronutrientes, modulando circuitos centrales del apetito y recompensa o aumentando la sensación de saciedad. A continuación, se enumera los medicamentos actualmente comercializados en España y autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS):

Orlistat (Xenical®) fue uno de los primeros medicamentos autorizados para tratar la obesidad o sobrepeso con factores de riesgo asociados. Su acción consiste en inhibir la lipasa pancreática que actúa en el intestino y produce una disminución de la descomposición de los triglicéridos de la dieta en ácidos grasos libres, que son absorbidos en el tubo digestivo, contribuyendo a una disminución del aporte calórico derivado de las grasas ingeridas. La dosis recomendada de orlistat es de una cápsula de 120 mg administrada con agua inmediatamente antes, durante o hasta una hora después de cada comida principal. Si una comida no se toma o no contiene grasa, debe omitirse la dosis de orlistat.

Sus efectos adversos más frecuentes son de tipo gastrointestinal: dolor o molestias rectales, heces blandas, gases, urgencia fecal y aumento de la

defecación. Además, el tratamiento con orlistat puede interferir con la absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E y K) por lo que está contraindicado en pacientes con síndrome de malabsorción o colestasis (23). La modesta pérdida de peso, así como sus frecuentes efectos secundarios gastrointestinales, limitan su uso como terapia para la obesidad (24).

La combinación **naltrexona/bupropión** (Mysimba®) 8 mg/90 mg actúa en las áreas del cerebro que influyen en la conducta alimentaria, actuando sobre el control de la ingesta de alimentos y también en los estímulos relacionados con los alimentos (25). Esta combinación de medicamentos, aunque está autorizado para el tratamiento de la obesidad ha sido retirado de la comercialización en España por la AEMPS, debido al riesgo de efectos adversos graves y las numerosas contraindicaciones (26).

En la actualidad existen medidas más eficaces y seguras para el tratamiento de la obesidad, como es el caso de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1 RA, por sus siglas en inglés) originalmente desarrollados para el tratamiento de la DM2, han mostrado ser eficaces en la reducción de peso. Esta categoría de fármacos imita la acción del péptido GLP-1 endógeno, una hormona incretina secretada por las células L del intestino en respuesta a la ingesta alimentaria y que actúa retrasando el vaciado gástrico, suprimiendo el apetito mediante señales hipotalámicas y aumentando la sensación de saciedad. Todo ello los convierte en una opción prometedora para el manejo de la obesidad en personas con o sin diabetes (27). Más allá del control glucémico, los GLP-1 RA ejercen un efecto beneficioso sobre diferentes factores de riesgo cardiovascular entre los que se encuentran los parámetros lipídicos, la presión arterial, y además de otros marcadores de riesgo como proteína C reactiva y el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (28).

2.3.2. Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1 RA)

Exenatida fue el primer fármaco introducido en la clase de GLP-1 RA. Recibió la aprobación de la FDA en abril de 2005 como terapia adyuvante para el control glucémico en pacientes con DM2 que ya recibían metformina, una sulfonilurea o la combinación de ambas. Con el tiempo, sus indicaciones se ampliaron para

incluir el manejo del peso en personas con obesidad o sobrepeso sin diabetes (29–31).

Liraglutida siguió a la exenatida en su indicación e implementación para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y posteriormente fue aprobada por la FDA en 2014 y por la EMA en 2015 para el manejo del peso (32,33). En la actualidad la liraglutida es autorizada por la AEMPS y comercializada bajo el nombre comercial Saxenda 6 mg/ml. La dosis para iniciar el tratamiento con liraglutida es de 0,6 mg/al día, con un aumento de la dosis de 0,6 mg/cada semana hasta alcanzar el objetivo de 3,0 mg o la dosis máxima tolerada. También está aprobada para adolescentes a partir de 12 años (34).

A partir del éxito de exenatida y liraglutida, se han desarrollado otros GLP-1 RAs incluidos dulaglutida, lixisenatida, tirzepatida y semaglutida. Entre ellos, la semaglutida ha emergido como uno de los compuestos más eficaces tanto en el control glucémico como en la pérdida de peso (35). Sus ventajas incluyen asimismo diversidad en la formulación (subcutánea y oral), una variedad de opciones posológicas, menor riesgo de eventos cardiovasculares (36) y una sólida base de estudios que respaldan su utilidad en condiciones como la esteatosis hepática (37,38), la apnea del sueño, la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada asociada a la obesidad (39) y la prevención de DM2 en individuos con prediabetes (40).

La **semaglutida** (Ozempic®) fue aprobada por la FDA en diciembre del 2017 y por la EMA en febrero del 2018 para el tratamiento de adultos con DM2. Alternativamente, puede administrarse por vía oral (Ribelsus®) en dosis diarias de 3, 7 o 14 mg. Posteriormente, en junio del 2021 la FDA y en enero del 2022 la EMA autorizaron su uso bajo el nombre comercial (Wegovy®) para el control de peso en adultos con obesidad o sobrepeso asociada a comorbilidades (4).

Otro fármaco que actúa sobre el receptor de GLP-1, es la **tirzepatida**. Tirzepatida es un agonista incretínico dual, combina el agonismo de GLP-1 con el agonismo del polipéptido inhibidor gástrico. En noviembre de 2023 la FDA, y en diciembre del mismo año la EMA, aprobaron el uso de la tirzepatida para el control crónico del peso en adultos con obesidad o con sobrepeso grado 2 con

al menos una afección relacionada con el peso (41). Tirzepatida (Mounjaro®) se inyecta por vía subcutánea, la dosis inicial es de 2,5 mg de tirzepatida una vez por semana. Después de 4 semanas, se debe aumentar la dosis a 5 mg una vez a la semana. Si es necesario, se puede aumentar la dosis en incrementos de 2,5 mg después de un mínimo de 4 semanas con la dosis actual. Las dosis de mantenimiento recomendadas son 5 mg, 10 mg y 15 mg. La dosis máxima es 15 mg una vez a la semana (42).

En resumen, actualmente para el tratamiento farmacológico de la obesidad en España disponemos de 3 medicamentos que actúan sobre el receptor GLP-1 y están comercializados y autorizados por la AEMPS:

- Liraglutida 6 mg/ml solución inyectable 3mg una vez al día.
- Semaglutida solución inyectable 2,4 mg semanal
- Tirzepatida 5, 10 y 15 mg una inyección semanal (24).

2.3.3. Mecanismos de acción de la Semaglutida

Los efectos adelgazantes de la semaglutida se deben a mecanismos centrales y periféricos que regulan el apetito, el equilibrio energético y el metabolismo. Los efectos centrales son mediados por la estimulación directa del GLP-1 a neuronas anorexigénicas (pro-opiomelanocortina (POMC), y neuronas de la transcripción regulada por cocaína y anfetamina (CART)) e inhibe neuronas orexigénicas (neuropéptido Y (NPY), y neuronas del péptido relacionado con el agutí (AgRP)) localizadas en el núcleo arcuato del hipotálamo, reduciendo el hambre e intensificando la saciedad. Esta interacción, mediada por la leptina, conduce a una menor ingesta de alimentos, favoreciendo la pérdida de peso sostenida (43,44). A nivel periférico, la semaglutida retrasa el vaciado gástrico, prolonga la digestión y promueve la saciedad temprana. Este mecanismo no solo reduce la ingesta calórica, sino que atenúa los picos posprandiales de glucosa, mejorando el control metabólico (29).

Entre los GLP-1 RA disponibles, las diferencias en la afinidad de unión, la dinámica de activación del receptor y los efectos secundarios pueden originar variaciones de los resultados clínicos. Las moléculas de acción corta, como exenatida y lixisenatida, se unen de forma transitoria al receptor de GLP-1, imitando la secreción pulsátil natural del péptido endógeno. Debido a su semivida

reducida, suelen requerir dosis diarias y tienen un efecto moderado sobre la glucemia en ayunas y la pérdida de peso. En cambio, las moléculas de acción prolongada, como liraglutida, semaglutida y dulaglutida, mantienen una activación continua del receptor, lo que prolonga la supresión del apetito y potencia los efectos insulínотrónicos. Esta acción sostenida mejora el control glucémico y promueve una mayor pérdida de peso, convirtiendo a estos agentes en opciones más eficaces para el manejo del peso a largo plazo (45,46).

Las modificaciones estructurales de la semaglutida responsables de su semivida de aproximadamente una semana, se logran sustituyendo aminoácidos y uniendo un ácido graso a su cadena peptídica, lo que aumenta su afinidad por la albúmina y la protege ante la degradación por la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). La administración subcutánea de semaglutida es semanal y el tratamiento se inicia con 0,25 mg por semana, aumentando la dosis cada 4 semanas a 0,5, 1, 1,7 mg, y finalmente, la dosis máxima de 2,4 mg por semana. Este análogo de GLP-1 tiene un 94 % de homología en la secuencia de aminoácidos y mimetiza los efectos fisiológicos del GLP-1, aportando beneficios sobre el control glucémico y la regulación del peso corporal (47). La administración semanal de semaglutida a una dosis de 2,4 mg ha demostrado una pérdida de peso media superior en comparación con liraglutida, el otro agonista del receptor de GLP-1 aprobado específicamente para el control del peso (46,47).

Las intervenciones en estilo de vida, incluyendo pautas dietéticas y aumento de la actividad física, constituyen el pilar inicial del tratamiento de la obesidad, si bien su eficacia a largo plazo se ve comprometida por la dificultad de mantener cambios conductuales y por adaptaciones metabólicas que favorecen la recuperación del peso. A nivel farmacológico, fármacos como orlistat, naltrexona/bupropión o fentermina/topiramato han demostrado pérdidas de peso moderadas, pero se asocian a efectos adversos gastrointestinales, cardiovasculares o neuropsiquiátricos, así como tasas de abandono elevadas. Por otra parte, la cirugía bariátrica ofrece las mayores reducciones de peso y mejora metabólica, aunque implica riesgos quirúrgicos, un seguimiento estricto y no está exenta de complicaciones nutricionales. Ante estas limitaciones, han surgido los GLP-1 RAs como una opción farmacológica innovadora que combina

eficacia en pérdida de peso con un perfil de seguridad favorable. Dentro de ellos, la semaglutida destaca por la magnitud de la pérdida de peso, su perfil farmacocinético prolongado y la solidez de su evidencia metabólica y cardiovascular, por lo que centraremos esta revisión bibliográfica en recopilar la evidencia acerca del potencial terapéutico de la semaglutida en el manejo de la obesidad asociada al riesgo cardiovascular.



3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

Realizar una revisión bibliográfica exhaustiva de la evidencia disponible, centrada en los últimos cinco años, sobre el papel terapéutico de la semaglutida en la **reducción del riesgo cardiovascular en adultos con obesidad o sobrepeso y al menos una comorbilidad asociada, tanto en presencia como en ausencia de diabetes.**

3.2. Objetivos específicos

- Analizar los cambios asociados al tratamiento con semaglutida en **parámetros cardiometabólicos** incluyendo: presión arterial, perfil lipídico, marcadores inflamatorios y control glucémico.
- Evaluar el impacto de la semaglutida **sobre acontecimientos adversos cardiovasculares graves** y sobre **el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.**
- Describir el **perfil de seguridad de la semaglutida** y sus principales limitaciones.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Para la realización de esta revisión narrativa, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica abarcando desde el inicio del trabajo hasta el 31 de octubre 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. La estrategia se diseñó siguiendo el esquema **PIO** (Population, Intervention, Outcome) combinando términos de lenguaje controlado (Descriptores MeSH) con términos de texto libre (palabras clave en título/resumen) para la máxima sensibilidad y exhaustividad en la recuperación de la literatura. En la **tabla 1** se representa la caja de búsqueda.

Concepto	Descriptores MeSH
P (Population): Obesidad / Sobrepeso	- Obesity - Overweight
I (Intervention): Semaglutida	- Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists - Semaglutide [Supplementary Concept]*** <u>Sinónimos/texto libre:</u> Ozempic, Wegovy, Rybelsus
O (Outcome): riesgo cardiovascular	- Heart Disease Risk Factors <u>Sinónimos/texto libre:</u> cardiovascular risk, risk factors for cardiovascular disease

Tabla 1: Caja de búsqueda de los descriptores MeSH y palabras clave o sinónimos empleados en la búsqueda.

*** “Semaglutide” no es un descriptor MeSH oficial, es un “supplementary concept” que se utiliza como etiqueta por la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos (NLM) para permitir la indexación rápida de conceptos que son demasiado nuevos o demasiado específicos para ser incluidos en el tesauro MeSH principal.

A continuación, se combinaron descriptores MeSH y palabras clave relacionadas de un mismo concepto con el operador booleano **OR**, y con el operador **AND** se enlazaron descriptores de diferentes conceptos. Adicionalmente, se aplicó un filtro temporal para limitar la búsqueda a las publicaciones de los **últimos 5 años** y un filtro de idioma para restringir la búsqueda a sólo artículos en **inglés o español**. Todo ello con el fin de acotar la búsqueda de manera que se pueda obtener una información más selectiva y actual para el objetivo de la revisión.

Finalmente la ecuación de búsqueda quedó de la siguiente forma: (("Obesity"[Mesh] OR "Overweight"[Mesh]) OR (obesity[tiab] OR overweight[tiab])) AND (("Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists"[Mesh] OR "Semaglutide"[Supplementary Concept]) OR (semaglutide[tiab] OR ozempic[tiab] OR wegovy[tiab] OR rybelsus[tiab])) AND (("Heart Disease Risk Factors"[Mesh]) OR ("cardiovascular risk"[tiab] OR "risk factors for cardiovascular disease"[tiab])) AND ("2020/01/01"[Date - Publication] : "2025/10/31"[Date - Publication]).

Con esta ecuación de búsqueda obtenemos un total de **136 resultados**. Para concretar más la búsqueda y seleccionar los artículos que finalmente se han incluido en la presente revisión bibliográfica, se establecieron criterios tanto de inclusión como de exclusión para asegurar la calidad y relevancia de los estudios seleccionados:

Criterios de inclusión:

- Publicaciones de los últimos 5 años
- Se aceptaron estudios clínicos, incluyendo revisiones sistemáticas y/o metaanálisis, centrados en los objetivos planteados.
- Estudios llevados a cabo sobre población adulta cuyo IMC ≥ 25

Criterios de exclusión:

- Artículos que no estuvieran directamente relacionados con el tema de estudio o no respondan a los objetivos planteados.
- Artículos que reportaron los resultados de los agonistas GLP-1 de forma agrupada, sin aislar el efecto de la semaglutida.
- Revisiones narrativas y reporte de casos
- Artículos que no sean en inglés o español
- Publicaciones que no permitan el acceso completo en el marco de la UMH.

En la figura 1 se representa un diagrama de flujo con el proceso de selección de la información recabada durante la búsqueda bibliográfica.

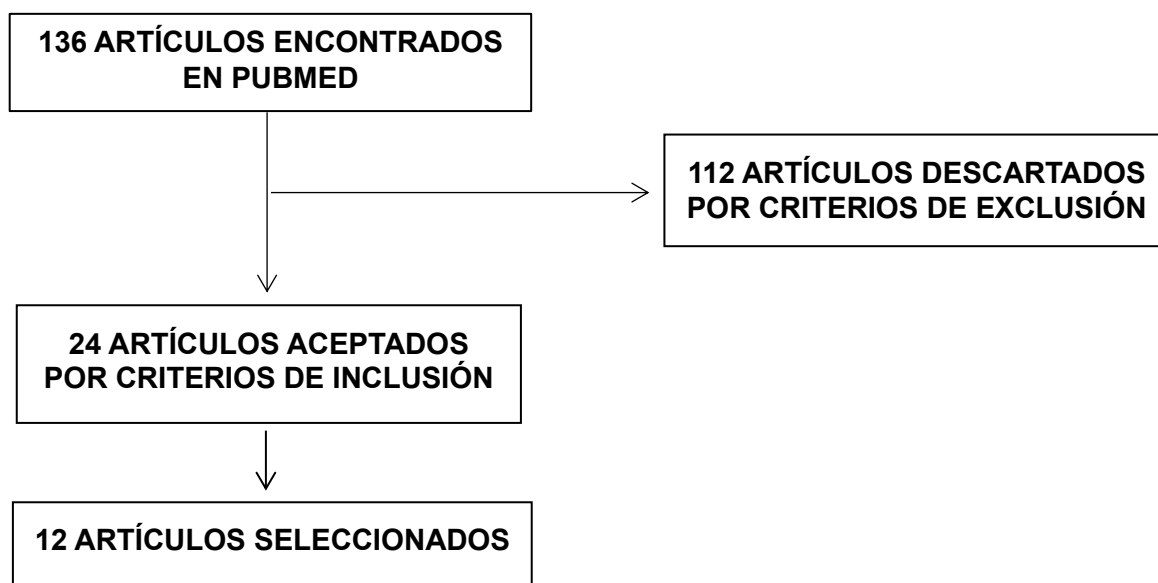


Figura 1: Diagrama de flujo que recoge el proceso de búsqueda y selección de los artículos empleados para la elaboración de esta revisión.



5. RESULTADOS

La búsqueda bibliográfica en PubMed y el posterior proceso de cribado basado en los criterios de elegibilidad resultaron en la inclusión final de **12 artículos** para esta revisión narrativa.

De estos, 7 fueron identificados como estudios observacionales (retrospectivos o prospectivos) los cuales se detallan en la **Tabla 2**. Los 5 estudios restantes fueron clasificados como ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o análisis post-hoc y metaanálisis de ECA, y se presentan en la **Tabla 3**. Los hallazgos principales de estos estudios se sintetizan a continuación, agrupados según los objetivos específicos de esta revisión.

5.1. Efectos en Parámetros Cardiometabólicos y Factores de Riesgo

Casi todos los estudios confluyen en que la semaglutida demostró un impacto significativo en la mejora de múltiples factores de riesgo cardiovasculares, ya sea en pacientes con o sin diabetes.

5.1.1. Perfil de Presión Arterial y Uso de Medicación Antihipertensiva

Varios estudios coincidieron en que la toma de semaglutida se asoció con una reducción significativa tanto de la presión arterial sistólica (45,48–51) como de la presión arterial diastólica (45,48,49,51).

El análisis post-hoc de los ECA **STEP 1** y **STEP 4** de los autores Kosiborod et al. 2023 (45), reveló reducciones significativas tanto en la presión arterial sistólica (-5,1 mmHg, $p < 0,001$) como en la presión arterial diastólica (-2,4 mmHg, $p < 0,001$) con la toma de 2,4 mg de semaglutida subcutánea. Además, el 51,5% de los participantes tratados con semaglutida lograron el objetivo de presión arterial establecido por el Colegio Americano de Cardiología (ACC, del inglés *American College of Cardiology*) y la Asociación Americana del Corazón (AHA, del inglés *American Heart Association*) definido como una presión arterial inferior a 130/80 mmHg, frente al 38,2% con placebo ($p < 0,001$). En cuanto a medicación antihipertensiva el mismo análisis evidenció que el uso de la semaglutida se asoció con una **mayor disminución o cese del uso de antihipertensivos** e hipolipemiantes en comparación con el placebo (45).

5.1.2. Control Glucémico y Resistencia a la Insulina

El tratamiento con Semaglutida mejoró consistentemente los parámetros glucémicos y la resistencia a la insulina, tanto en poblaciones diabéticas como no diabéticas:

- **Población Sin DM2:** Kosiborod et al. 2023 (45) reportaron una reducción significativa en la glucosa plasmática (FPG, del inglés *Fasting Plasma Glucose*) e insulina sérica en ayunas, así como en el índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR, del inglés *Homeostatic Model Assessment and Insulin Resistance*). La semaglutida mostró una **mayor reducción** en estos parámetros que el placebo, **especialmente en los subgrupos que lograron mayor pérdida de peso** (45).
- **Población con DM2:** Los estudios observacionales confirman reducciones significativas en los valores de hemoglobina glicosilada tanto con la semaglutida **oral** a una dosis única diaria máxima de 14 mg en los estudios de Pantanetti et al. 2024 y Baldassarre et al. 2024 (49,52) como con la semaglutida administrada **por vía subcutánea** a una dosis semanal máxima de 2,4 mg ya sea **durante 6 meses** en los estudios de Popoviciu et al. 2025 y Marzullo et al. 2022 (50,53) como durante **12 meses** en el estudio de Katsuyama et al. 2024 (38).

Un hallazgo que resulta llamativo se observó en el estudio de Popoviciu et al. (2025) (53). En este estudio se comparó entre diferentes medicamentos: semaglutida subcutánea y oral, dulaglutida subcutánea y exenatida subcutánea. Aunque el grupo tratado con **dulaglutida alcanzó los valores finales más bajos de hemoglobina glucosilada** (6,69%), fue la **semaglutida subcutánea** la que demostró la **mayor magnitud de reducción** respecto al valor basal (-21,36%) en comparación con dulaglutida (-17,42%), influido probablemente por los valores iniciales de hemoglobina glucosilada que eran más elevados en el grupo tratado con semaglutida (53).

5.1.3. Perfil Lipídico y Marcadores Inflamatorios

El efecto de la semaglutida sobre el perfil lipídico aterogénico fue consistente en la mayoría de los estudios. Se observó una **reducción significativa de los**

triglicéridos (TG) en varios estudios (38,45,48,49,51). De igual manera, varios autores reportaron una **disminución significativa del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C, del inglés *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*)** (48,49,51). Respecto al **colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C, del inglés *High-Density Lipoprotein Cholesterol*)** los resultados fueron mixtos, con aumentos significativos reportados por Ruseva et al. 2025 y Katsuyama et al. 2024 (38,48), mientras que otros estudios como los de Pantanetti et al. 2024 y Marzullo et al. 2022 reportaron aumentos no significativos del HDL-C (49,50).

Adicionalmente, el subanálisis de Verma et al. 2022 (54) de los ensayos STEP 1, STEP 2 y STEP 3 afirmó que **el uso de la semaglutida redujo la proteína C-reactiva (PCR) de forma significativa en todos los ensayos, independientemente del nivel de glucemia basal, índice de masa corporal o peso al inicio del tratamiento**, lo que sugiere un mecanismo de acción antiinflamatorio directo e independiente de la pérdida de peso o el control glucémico.

5.2. Impacto en eventos cardiovasculares mayores y riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica

La evidencia más robusta sobre la reducción de eventos cardiovasculares mayores (MACE, del inglés *Major Adverse Cardiovascular Events*) proviene del ensayo clínico aleatorizado de Lincoff et al. 2023 (55). Este estudio, realizado en una población de 17 604 pacientes con sobrepeso u obesidad y enfermedad cardiovascular previa, pero sin DM2, demostró que la semaglutida 2.4 mg semanal administrada subcutáneamente redujo significativamente la incidencia de MACE definido como muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal, en un 20% en comparación con el placebo (6,5% vs. 8,0%, $p < 0,001$) (55).

Además, varios estudios evaluaron el impacto de la semaglutida en el riesgo estimado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en 10 años (ASCVD, del inglés *Major Adverse Cardiovascular Events*), valorado mediante la ecuación de Framingham, que utiliza una combinación de factores de riesgo como: edad,

sexo, colesterol, presión arterial sistólica, tabaquismo y DM2, para estimar el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular en los próximos 10 años, y se utiliza en la práctica clínica para la **prevención primaria**, es decir en pacientes sin enfermedad cardiovascular previa. Un análisis post-hoc del ensayo **SURMOUNT-5** de Mamas et al. 2025 (56) estimó que el tratamiento con semaglutida subcutánea a una dosis de 2.4 mg y durante 72 semanas, se asoció con una reducción estadísticamente significativa del riesgo ASCVD a 10 años del 1,4% respecto al valor basal, esto se puede traducir en que dentro de 10 años se podrían prevenir 1,15 millones de eventos cardiovasculares. Sin embargo, al realizar la comparación directa, la tirzepatida demostró una reducción del riesgo significativamente mayor alcanzando un descenso absoluto del 2.4% lo que se traduce en una proyección de 2.0 millones de eventos potencialmente prevenidos (56).

También en el estudio observacional de Ghusn et al. 2024 (51), se reportó una disminución estadísticamente significativa del riesgo ASCVD a 10 años pasando de un valor inicial del 8,0% a 6,7% tras 12 meses de tratamiento.

Sin embargo, en el análisis post-hoc del ensayo **STEP 1** de Kosiborod et al. (45), aunque la semaglutida mostró una tendencia favorable a disminuir el riesgo ASCVD en 10 años, la diferencia entre grupos no alcanzó un valor estadísticamente significativo.

5.3. Perfil de Seguridad

El perfil de seguridad de la semaglutida fue consistente en todos los estudios dominado por los eventos adversos de tipo gastrointestinal. La tolerabilidad fue el principal desafío terapéutico, lo que resultó en tasas de abandono significativamente más altas en el grupo tratado con semaglutida respecto a los que no se trataron o los que les han asignado el placebo.

El ensayo **SELECT** de Lincoff et al. 2023 (55) reportó que la semaglutida se asoció con una tasa de **abandonos permanentes del tratamiento por eventos adversos del 16,6%** (frente al 8,2% con placebo, $p<0,001$). Los trastornos gastrointestinales fueron la causa principal, con una incidencia del 10% en el grupo de semaglutida frente al 2% con placebo ($p<0,001$) (55).

A raíz del mismo, Ghusn et al. 2024 (51) reportaron que el 10% de los sujetos interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas graves mayoritariamente causados por trastornos gastrointestinales e incluyeron: náuseas o vómitos (38%), diarrea (9%), dolor abdominal (8%) y estreñimiento (8%). Dichos autores afirmaron también que estos efectos secundarios no fueron dosis dependientes. Marzullo et al. 2022 (50) observaron una tasa de abandono del 15,1% a los 12 meses, de los cuales el 11,2% fueron por intolerancias gastrointestinales.

El tratamiento con semaglutida se asoció con el riesgo de otros trastornos específicos, aunque poco frecuentes:

- **Trastornos de la vesícula Biliar:** El ensayo **SELECT** reportó una tasa de trastornos relacionados con la vesícula biliar del 2,8% en el grupo de semaglutida frente al 2,3% en el grupo placebo ($p=0,04$) (55).
- **Trastornos metabólicos y nutricionales:** se reflejaron en el ensayo Lincoff et al. 2023 (55) fueron más frecuentes en el grupo de semaglutida que con el placebo (1,2% frente a 0,03% respectivamente, $p<0,001$).
- **Reacciones adversas locales:** el estudio observacional de Katsuyama et al. 2024 (38) reportó suspensiones por dolor en el sitio de la inyección en tres sujetos.

5.4. Tabla 2. Características generales de los estudios observacionales

Autor, año y revista	Diseño del estudio	Tratamiento	Resultados		
			Parámetros cardiometabólicos	MACE/ASCVD	Perfil de seguridad
Popoviciu et al., 2025, Biomedicines (53)	Estudio prospectivo; n=311 con DM2; seg. 6 m	Semaglutida sc semanal 0,25, 0,5 o 1 mg	HbA1c: 7,71 (3 m) y 7,07 (6 m) (p<0,001)	NA	NA
		Semaglutida v.o, dosis única diaria 3, 7 o 14 mg	HbA1c: 7,92 (3 m) y 7,19 (6 m) (p<0,001)	NA	NA
		Dulaglutida sc 1,5 mg	HbA1c: 7,25 (3 m) y 6,69 (6 m) (p<0,001)	NA	NA
		Exenatida sc 2 mg	HbA1c: 7,69 (3 m) y 7,09 (6 m) (p=0,003)	NA	NA
Ruseva et al., 2025, Advances in Therapy (48)	Estudio de cohortes retrospectivo n=44 285 con o sin DM2; seg. 12 m	Semaglutida sc (n=8857) inicio con 0,25 mg luego con 0,5, 1,0, 1,7 hasta 2,4 mg la dosis de	PAS -6,7 p<0,001 PAD -2,7 p<0,001 HbA1c -0,5% p<0,001 LDL-C -10,4 p<0,001 HDL-C +1,2 p<0,05	NA	NA

		mantenimiento (Wegovy®) Grupo sin medicación antiobesidad (n=35428)	TG -34,3 p<0,001		
Pantanetti P et al., 2024, J Clin Med (49)	Estudio prospectivo; n=61 con DM2; seg. 6 m	Semaglutida v.o dosis única diaria: 3mg 1ºm→7mg 2ºm→14 mg dosis de mantenimiento	HbA1c -1,24 (p<0,05) FPG -31,0 (p<0,05) PAS -12,74 (p<0,05) PAD -6,39 (p<0,05) CT -22,19 (p<0,05) LDL-C -18,0 (p<0,05) TG -40,13 (p<0,05) HDL-C 0,77 (p=0,31)	NA	NA
Marzullo et al., 2022, J Endocrinol Invest (50)	Estudio retrospectivo n=154 completaron 6 m y n=56 completaron 12 m de tratamiento Todos con DM2	Semaglutida sc semanal: 0,25→0,5→1,0 mg dosis de mantenimiento Duración: 6–12 m	HbA1c -1,02% (6 m) y -1,1% (12 m), p<0.0001 CT 150,2 mg/dL (6 m) y 160,5 (12 m) (p=0,09) LDL-C 77,4 (6 m) y 85,4 (12 m) p=0.2 HDL-C 44,1 (6 m) y 85,4 (12 m) p=0,4 TG 139,0 (6 m) y 134 (12 m) p=0,4 PAS 141,5 (6 m) y 143,1 (12 m) p=0,013	NA	15,1% abandonos: 11,2% intolerancias GI (16 vómitos y náuseas, 7 diarrea o estreñimiento, 2 dolor abdominal y 1 desmayo)

			PAD 83,8 (6 m) y 83,5 (12 m) $p=0,1$		
Katsuyama et al., 2024, Biomedicines (38)	Estudio retrospectivo longitudinal n=75 con DM2; seg. 3, 6 y 12 m	Semaglutida sc semanal: 0,25, 0,5 o 1 mg; Duración 12 m	HbA1c: 8,2→7,5 (3 m, $p<0,001$); 8,3→7,4 (6 m, $p<0,001$); 8,2→7,4 (12 m, $p<0,001$). TG: 225→204 (3 m, $p=0,203$); 227→213 (6 m, $p=0,061$); 242→198 (12 m, $p=0,024$). CT: 178→166 (3 m, $p=0,002$); 179→168 (6 m, $p=0,083$); 179→171 (12 m, $p=0,113$). LDL-C: 95→88 (3 m, $p=0,029$); 97→89 (6 m, $p=0,025$); 99→96 (12 m, $p=0,539$). HDL-C: 46→47 (3 m, $p=0,921$); 46→47 (6 m, $p=0,329$); 45→48 (12 m, $p=0,034$).	NA	5 Suspensiones por EA: (dolor sitio inyección n=3; GI n=1)
Ghusn et al., 2024, Int J Obesity (51)	Estudio de cohortes retrospectivo n=304; con y sin DM2; seg. 12 m	Semaglutida sc semanal 0,25, hasta dosis de mantenimiento 2,4 mg	PAS/PAD: -6,8/-2,6 ($p=0,01$) CT: -10,3 ($p<0,001$) LDL-C: -5,2 ($p=0,04$) TG: -20,4 ($p=0,003$) FPG: -19 ($p<0,001$) HbA1c: -0,72 ($p<0,001$)	ASCVD a 10 años disminuyó de 8,0 (8,3) % a 6,7 (6,4) % en pacientes sin ECV previa ($p<0,001$).	El número total EA: 154 (51%) Los EA más frecuentes son de tipo GI: náuseas o vómitos en 38%, diarrea en 9%, dolor abdominal en 8%, estreñimiento en 8%

					No hubo diferencias significativas en la aparición de EA entre los pacientes tratados con dosis bajas y los tratados con dosis altas de semaglutida (46% vs 53%; p = 0,30) 10% (16 sujetos) interrumpieron tratamiento debido a reacciones adversas severas.
Baldassarre et al., 2024, J.Clinic.Med (52)	Estudio retrospectivo, n=192 con DM2	Semaglutida v.o dosis única diaria inicio con 3 mg → 7 mg → 14 mg; seg: 24 sem	HbA1c: -0,7% (p<0,001) PAS -4 PAD -2 CT -8 LDL -6 TG -12 HDL sin cambios eGFR estable.	NA	Suspensión del tratamiento: 20,8% (n=40) Tiempo medio hasta la suspensión del tratamiento: 4.04 ± 2.53 m Causas principales: efectos adversos GI (13.5%) y falta de eficacia (5.2%). Otras causas (embarazo, decisión propia): 2.1%.

Abreviaturas: ASCVD (riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica), MACE (eventos cardiovasculares mayores), n (tamaño muestral), m (meses), seg. (seguimiento), DM2 (diabetes mellitus tipo 2), sc (subcutánea), v.o (vía oral), PA (presión arterial), PAS/PAD (sistólica/diastólica, mmHg), HbA1c (hemoglobina glicosilada, %), CT (colesterol total, mg/dL), LDL-C (colesterol de lipoproteínas de baja densidad, mg/dL), HDL-C (colesterol de lipoproteínas de alta densidad, mg/dL), TG (triglicéridos, mg/dL), FPG (glucosa plasmática en ayunas, mg/dL); EA (eventos adversos), GI (gastrointestinales), NA (no aplica), ECV (enfermedad cardiovascular). NA (no aplica, por no ser un objetivo contemplado en el diseño del estudio).

5.5. Tabla 3. Ensayos clínicos y estudios derivados de ellos (análisis post-hoc, metaanálisis)

Autor, año y revista	Diseño del estudio	Tratamiento	Resultados		
			Parámetros cardiometabólicos	MACE/ASCVD	Perfil de seguridad
Mamas et al., 2025, Eur Heart J Open (56)	Análisis post hoc del ECA SURMOUNT-5; n=576 sin DM2 y sin ECV; seg. 72 sem	Semaglutida sc única dosis semanal 2.4 mg	En el grupo tratado con tirzepatida se observó una mayor disminución PAS en comparación con el grupo tratado con semaglutida y un reducción del % participantes que toman tratamiento antihipertensivos.	Estimación del riesgo CV en 10 años (ecuación de Framingham): reducción absoluta del -1,4% ($p<0,001$) Se estima que se podrían prevenir 1,15 millones de eventos CV en un periodo de 10 años	NA
		Tirzepatida sc única dosis semanal 15 mg		Reducción absoluta del -2,4% del riesgo CV en 10 años respecto a los valores iniciales ($p<0,001$) Se estima que se podrían prevenir 2 millones de eventos CV en 10 años con 72 sem de tratamiento con tirzepatida	

Lincoff et al., 2023, Engl J Med (55)	Ensayo multicéntrico aleatorizado, doble ciego N=17 604 con ECV previa y sin DM2; seg. medio 39,8 m y Duración de tratamiento 34,2 m	Semaglutida sc (n=8803) 0,24mg aumenta cada 4 sem hasta la dosis de mantenimiento 2,4 mg; 16 sem; Duración de 104 sem Vs Placebo (n=8801)	PAS -3,82 (semaglutida) vs -0,51 (placebo) PAD -1,02 vs -0,47 CT: -4,63 vs -1,92 HDL-C: 4,86 vs 0,59 LDL-C: -5,25 vs -3,14 TG: -18,34 vs -3,2	Un evento MACE ocurrió en 569/8803 (6,5%) en el grupo de semaglutida vs 701/8801 (8,0%) con el placebo (p<0,001)	Suspensión permanente del tratamiento por EAs 16,6 % (semaglutida) vs. 8,2 % (placebo) (p < 0,001) ⇒ GI 10,0 % vs. 2,0 % (p<0,001) ⇒ Trastornos metabólicos y nutricionales 1,2% vs 0,3% (p<0,001) ⇒ Trastornos generales y relacionados con el sitio de administración 1,2% vs 0,5% (p<0,001) Otros EA reportados son los trastornos relacionados con la vesícula biliar 2,8% vs 2,3% (p=0,04)
Verma et al., 2022, eClinicalMedicine (54)	Análisis exploratorio de los ECAs: STEP 1 y 3 sin DM2	STEP 1 y 3: Semaglutida sc 2,4 mg vs placebo STEP 2: 1,0 mg semaglutida sc vs 2,4	Semaglutida sc a dosis de 2,4 y 1,0 mg redujo significativamente los niveles de PCR de forma similar en sujetos con y sin	NA	NA

	STEP 2 con DM2 seg. 68 sem	mg semaglutida sc vs placebo	diabetes, independientemente de los niveles de glucemia/IMC/peso corporal al inicio del tratamiento. STEP 1: -44%, STEP 2: -39% y STEP 3: -48%, todos p<0,05		
Kosiborod MN. y cols, 2023, Diabetes Obes Metab (45)	Análisis post hoc de los ECAs: STEP 1 (n=1961) y STEP 4 (n=803) sin DM2 seg. 68 sem	STEP 1: Semaglutida sc 2,4 mg vs placebo 68 sem En STEP 4: Todos los participantes tomaron semaglutida sc durante 20 sem, luego se dividieron aleatoriamente en 2 grupos: uno que continuaron tomando semaglutida y otro que tomaron placebo durante 48 sem restantes.	>Mayor reducción con la semaglutida de: PAS/PAD, FPG. Insulina sérica en ayunas, perfil lipídico y HOMA-IR >Mayor diferencias en los subgrupos que lograron una pérdida de peso del 10% al <15% o superior o igual al 15%, particularmente respecto a PAS, non-HDL y FPG. >Mayor nº participantes que tomaron semaglutida lograron el objetivo de PA la ACC/AHA (establecido como <130/80 mmHg)	ASCVD 10 años (STEP 1): El riesgo de los participantes en la categoría intermedio-alto y tratados con semaglutida disminuyó (de 16,3% a 13,8%) y aumentó con la toma del placebo (de 16,7% a 18,0%) (p=0,15)	NA

			que con el placebo ($p<0,001$). >El uso de la semaglutida se ha asociado con una mayor disminución o cese del uso de antihipertensivos e hipolipemiantes en comparación con el placebo. >STEP 4: con la excepción de la PAD todos los beneficios CV se mantuvieron o mejoraron en el grupo que continuaron el tratamiento con semaglutida pero se deterioran en el grupo que cambiaron al placebo.		
Yin et al., 2025, J Diabetes (57)	Metaanálisis de 29 ECAs	Semaglutida Exenatida Liraglutida Efpeglenatida Tirzepatida Retatrutida Orfoglipton Noiiglutide Survodutide	Entre las terapias basadas en GLP-1RA, el orforglipton demostró fuertes beneficios en la reducción de la PAS (diferencia media: -7,10 mmHg). La tirzepatida indujo la mayor reducción en el	En comparación con el placebo, todos los fármacos redujeron significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares totales, MACE, infarto de miocardio, y	NA

			IMC (-6,50 kg/m²) y en HbA1c (-0,39%). La retatrutida y la semaglutida fueron las más eficaces en mejorar los perfiles lipídicos y en reducir los niveles de PCR (-1,20 mg/dL), respectivamente.	mortalidad por todas las causas. No se observaron diferencias significativas en la muerte cardiovascular ni en el ictus.	
--	--	--	---	---	--

Abreviaturas: ASCVD (riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica), MACE (eventos cardiovasculares mayores incluyen: infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal o muerte por causas cardiovasculares), ECA (ensayo clínico aleatorizado), n (tamaño muestral), m (meses), sem (semanas), seg. (seguimiento), DM2 (diabetes mellitus tipo 2), sc (subcutánea), v.o (vía oral), PA (presión arterial), PAS/PAD (sistólica/diastólica, mmHg), HbA1c (hemoglobina glicosilada, %), CT (colesterol total, mg/dL), LDL-C (colesterol de lipoproteínas de baja densidad, mg/dL), HDL-C (colesterol de lipoproteínas de alta densidad, mg/dL), TG (triglicéridos, mg/dL), FPG (glucosa plasmática en ayunas, mg/dL); PCR (proteína C reactiva, mg/L); EA (eventos adversos), GI (gastrointestinales), NA (no aplica, por no ser un objetivo contemplado en el diseño del estudio), ECV (enfermedad cardiovascular), HOMA-IR (Modelo Homeostático de Evaluación de la Resistencia a la Insulina), ACC/AHA (Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón),

6. DISCUSIÓN

El objetivo general de esta revisión era evaluar la evidencia reciente sobre el papel terapéutico de la semaglutida en la reducción del riesgo cardiovascular en adultos con obesidad o sobrepeso y al menos una comorbilidad asociada, tanto en presencia como en ausencia de diabetes. Los hallazgos de los 12 estudios analizados sugieren de forma consistente que la semaglutida ejerce un efecto positivo sobre la salud cardiovascular, que se explica por la mejora simultánea de múltiples factores de riesgo cardiometabólicos.

La evidencia recopilada, tanto de ensayos clínicos como de estudios observacionales, muestra una notable **mejora en el control glucémico** (38,45,48–53), **una reducción de la presión arterial** (45,48–51,55), y la mayoría de los estudios incluidos coincidieron en una **mejora del perfil lipídico aterogénico**, principalmente mediante la reducción de triglicéridos y colesterol de lipoproteínas de baja densidad (38,45,48,49,51,52,55).

Un hallazgo de especial interés, que apoya a la hipótesis de un beneficio biológico más allá de la simple pérdida de peso, es **el efecto antiinflamatorio de la semaglutida**. El análisis de Verma et al. 2022 (54) incluido en esta revisión, demostró una reducción significativa del biomarcador inflamatorio proteína C-reactiva. Esta evidencia es fuertemente respaldada por el metaanálisis reciente de Yin et al. 2025 (57) que demostró que la semaglutida tuvo un mayor impacto en la reducción de los niveles de proteína C-reactiva en comparación con los otros fármacos empleados para el tratamiento de la obesidad.

Esta mejora integral de los parámetros cardiometabólicos puede justificar clínicamente **la reducción de los eventos adversos cardiovasculares mayores** observada en el ensayo de Lincoff et al. 2023 (55), y **del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en 10 años** observada en los estudios de Ghossein et al. 2024 y Mamas et al. 2025 (51,56). El metaanálisis de ensayos aleatorizados de Yin et al. 2025 (57) confirmó que todos los agonistas del receptor de GLP-1, incluyendo la semaglutida, redujeron de forma significativa el riesgo de padecer eventos adversos cardiovasculares mayores en comparación con el placebo.

La amplitud del beneficio cardiometabólico de la semaglutida **no se limita a la población diabética**, como ha sido confirmada en varios estudios (38,48–53), **sino se extiende también a la población no diabética** (45,54–56).

Esto plantea una cuestión central: ¿los beneficios cardiovasculares observados son una consecuencia directa de la pérdida de peso, o ejerce la semaglutida mecanismos protectores adicionales e independientes? La evidencia analizada sugiere que, si bien la pérdida de peso es un mediador clave, no explica la totalidad del beneficio.

La relación entre la magnitud de la reducción de peso y los beneficios cardiovasculares subyacentes fue investigada mediante el análisis *post-hoc* de Kosiborod et al. 2023 (45). Para este análisis, la cohorte fue dividida en subgrupos preespecificados según el porcentaje de pérdida de peso corporal logrado: <5%, 5% a <10%, 10% a <15% y ≥15%. Si bien el estudio confirmó que **a mayor pérdida de peso se lograba una mayor mejora en los parámetros cardiometabólicos**, el hallazgo más relevante fue el **beneficio aditivo del fármaco**. Al comparar a los pacientes dentro del mismo subgrupo, el grupo tratado con semaglutida mostró una reducción superior en particular de la presión arterial sistólica, el colesterol de lipoproteínas de no alta densidad y la glucemia en ayunas en comparación con el placebo, aunque con el mismo porcentaje de pérdida de peso. Esto indica que la semaglutida ejerce efectos beneficiosos que **no se explican únicamente por la magnitud de la reducción ponderal, sino que posee un mecanismo de acción pleiotrópico complementario**. En el mismo análisis se abordó también las consecuencias de la interrupción de la semaglutida. En dicho estudio, se observó que, salvo la presión arterial diastólica, todos los beneficios cardiovasculares y metabólicos alcanzados durante las primeras 20 semanas se mantuvieron o incluso mejoraron en el grupo que continuó con el tratamiento, mientras que se deterioraron significativamente en el grupo que dejaron de tomar la semaglutida y fue cambiada por placebo. Esto sugiere que la interrupción del tratamiento conlleva a una rápida reversión de los efectos protectores, subrayando la importancia de la adherencia continuada (45).

Otro aspecto relevante para la práctica clínica es la vía de administración del fármaco. Los hallazgos agregados sugieren que el beneficio cardiometabólico es

evidente tanto con la vía oral (49,52,53) como con la vía subcutánea (38,45,48,50,51,53–56). Cabe destacar que en la actualidad en España la única formulación indicada para el tratamiento de la obesidad o sobrepeso con comorbilidades asociadas es la subcutánea.

Respecto al perfil de seguridad y la tolerabilidad, el principal desafío terapéutico reportado fueron los **eventos adversos gastrointestinales** que, si bien suelen ser generalmente transitorios y de intensidad leve a moderada, representan la principal barrera para la adherencia terapéutica y la causa más frecuente de abandono del tratamiento (50–52,55). Por lo que, su uso clínico requiere una precaución especial durante la fase de escalado de dosis para mitigar estas reacciones. Asimismo, se debe prestar atención a riesgos menos frecuentes pero relevantes, como los trastornos de la vesícula biliar, trastornos nutricionales y metabólicos (55) y reacciones adversas locales (38). Esto sugiere que, si bien la semaglutida es altamente eficaz, la gestión de la tolerabilidad es fundamental para garantizar la adherencia y, por ende, la obtención de los beneficios cardiovasculares a largo plazo.

El manejo clínico con semaglutida requiere un seguimiento estructurado. Tras iniciar el tratamiento y alcanzar la dosis de mantenimiento o la máxima tolerada, se recomienda evaluar la respuesta terapéutica en un plazo de 3 o 4 meses. Se debe de valorar si la pérdida de peso se corresponde con los objetivos iniciales, los beneficios en otros parámetros metabólicos y enfermedades concomitantes y también la mejoría en la calidad de vida. Si se considera que la respuesta es insuficiente debe revisarse la adherencia al tratamiento y consensuar la posibilidad de cambiar el tratamiento farmacológico.

Finalmente, es crucial transmitir al paciente que la obesidad es una enfermedad crónica y que la semaglutida debe considerarse parte de una estrategia de tratamiento a largo plazo, siempre en combinación con modificaciones en el estilo de vida. La prescripción debe realizarse siempre bajo estricto criterio profesional, asegurando que el sujeto sea un candidato adecuado.

LIMITACIONES

Una limitación principal de la evidencia actual reside en la incertidumbre sobre la sostenibilidad de los beneficios cardiovasculares tras la interrupción del tratamiento. Se desconoce si la reducción del riesgo cardiovascular se mantiene después de la suspensión del mismo.

El periodo de seguimiento de la mayoría de los estudios disponibles no supera los 3 años, por lo que se desconocen los efectos adversos a largo plazo por la administración crónica de semaglutida a la dosis de mantenimiento de 2,4 mg. Esta duración resulta insuficiente para evaluar el impacto sobre enfermedades de evolución crónica, siendo necesarios estudios prospectivos con periodos de seguimiento más prolongados para confirmar la eficacia y el perfil de seguridad de la semaglutida.

Finalmente, existe una carencia significativa de estudios que comparen la eficacia de la semaglutida frente a otros agonistas del receptor GLP-1, frente a otros fármacos indicados para la pérdida de peso, o incluso frente a otras terapias no farmacológicas para la obesidad, lo que dificulta la elección del tratamiento más adecuado para cada paciente.

7. CONCLUSIONES

- El tratamiento con semaglutida induce una mejora integral y significativa del perfil cardiometabólico en adultos con obesidad o sobrepeso y comorbilidades asociadas. Se ha constatado una mejora del control glucémico, una reducción de la presión arterial, una optimización del perfil lipídico junto con una acción antiinflamatoria evidenciada por la reducción de la proteína C-reactiva.
- Varios estudios señalan el impacto de la semaglutida en la disminución de la incidencia de acontecimientos adversos cardiovasculares grave y el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Sin embargo, se desconoce la sostenibilidad de los beneficios cardiovasculares después de la suspensión del tratamiento.
- El perfil de seguridad de la semaglutida es generalmente manejable, estando dominado por eventos adversos gastrointestinales que, aunque suelen ser de intensidad leve a moderada, representan la principal causa de abandono del tratamiento. Se desconocen los efectos adversos a largo plazo por la administración crónica de semaglutida.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Burki T. European Commission classifies obesity as a chronic disease. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Jul;9(7):418. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00145-5.
2. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. [citado 19 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. Barata Cavalcanti O, Barquera S, Baur L, Busch V, Buse K, Dietz B, et al. Compiled by Tim Lobstein, Hannah Brinsden and Margot Neveux, with input and review from Acknowledgments. 2022 [citado 19 de agosto de 2025]; Disponible en: www.worldobesity.org/worldobesityatlas
4. Salvador R, Moutinho CG, Sousa C, Vinha AF, Carvalho M, Matos C. Semaglutide as a GLP-1 Agonist: A Breakthrough in Obesity Treatment. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2025 Mar 12;18(3):399. doi: 10.3390/ph18030399.
5. Cornier MA. A Review of Current Guidelines for the Treatment of Obesity. *Am J Manag Care*. 2022 Dec;28(15 Suppl):S288-S296. doi: 10.37765/ajmc.2022.89292.
6. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S102-38. doi: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee.
7. Poirier P, Martin J, Marceau P, Biron S, Marceau S. Impact of bariatric surgery on cardiac structure, function and clinical manifestations in morbid obesity. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2004 Mar;2(2):193-201. doi: 10.1586/14779072.2.2.193.
8. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006 Feb 14;113(6):898-918. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.171016.
9. National Heart, Lung, and Blood Institute; North American Association for the Study of Obesity. The Practical Guide Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults [Internet]. 2000 [citado 20 de agosto de 2025]. Disponible en: https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/prctgd_c.pdf
10. Mandviwala T, Khalid U, Deswal A. Obesity and Cardiovascular Disease: a Risk Factor or a Risk Marker? *Curr Atheroscler Rep*. 2016 May;18(5):21. doi: 10.1007/s11883-016-0575-4.
11. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002 Aug 1;347(5):305-13. doi: 10.1056/NEJMoa020245.
12. Pascual M, Pascual DA, Soria F, Vicente T, Hernández AM, Tébar FJ, et al. Effects of isolated obesity on systolic and diastolic left ventricular function. *Heart*. 2003 Oct;89(10):1152-6. doi: 10.1136/heart.89.10.1152.

13. McGavock JM, Victor RG, Unger RH, Szczepaniak LS. Adiposity of the heart, revisited. *Ann Intern Med.* 2006 Apr 4;144(7):517-24. doi: 10.7326/0003-4819-144-7-200604040-00011.
14. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Mar 13;59(11):998-1005. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.040.
15. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Wolf PA, Vasan RS, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA.* 2004 Nov 24;292(20):2471-7. doi: 10.1001/jama.292.20.2471.
16. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity-results of a meta-analysis. *Am Heart J.* 2008 Feb;155(2):310-5. doi: 10.1016/j.ahj.2007.10.004.
17. Goudis CA, Korantzopoulos P, Ntalas I V., Kallergis EM, Ketikoglou DG. Obesity and atrial fibrillation: A comprehensive review of the pathophysiological mechanisms and links. *J Cardiol.* 2015 Nov;66(5):361-9. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.04.002.
18. Bray G, Look M, Ryan D. Treatment of the obese patient in primary care: targeting and meeting goals and expectations. *Postgrad Med.* 2013 Sep;125(5):67-77. doi: 10.3810/pgm.2013.09.2692.
19. Paixão C, Dias CM, Jorge R, Carraça E V., Yannakoulia M, de Zwaan M, et al. Successful weight loss maintenance: A systematic review of weight control registries. *Obes Rev.* 2020 May;21(5):e13003. doi: 10.1111/obr.13003.
20. Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, Heymsfield SB. Obesity: Pathophysiology and Management. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Jan 2;71(1):69-84. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.011.
21. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al. Pharmacological management of obesity: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Feb;100(2):342-62. doi: 10.1210/jc.2014-3415.
22. 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 Jul;22 Suppl 3:1-203. doi: 10.4158/EP161365.GL.
23. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). CIMA :: PROSPECTO XENICAL 120 mg CAPSULAS DURAS [Internet]. [citado 19 de noviembre de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/98071003/P_98071003.html
24. Sagredo Pérez J, Allo Miguel G. Tratamiento farmacológico de la obesidad. Situación actual y nuevos tratamientos. *Aten Primaria.* 2025 Jan;57(1):103074. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2024.103074.
25. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). CIMA :: FICHA TECNICA MYSIMBA 8 MG/90 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACION

- PROLONGADA [Internet]. [citado 19 de noviembre de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114988001/FT_114988001.html
26. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, Hill JO, Klein S, O'Neil PM, et al. Weight Loss With Naltrexone SR/Bupropion SR Combination Therapy as an adjunct to Behavior Modification: The COR-BMOD Trial. *Obesity* (Silver Spring). 2011 Jan;19(1):110-20. doi: 10.1038/oby.2010.147.
 27. Jones LA, Brierley DI. GLP-1 and the Neurobiology of Eating Control: Recent Advances. *Endocrinology*. 2025 Jan 6;166(2):bqae167. doi: 10.1210/endo/bqae167.
 28. Barnett AH. The role of GLP-1 mimetics and basal insulin analogues in type 2 diabetes mellitus: guidance from studies of liraglutide. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Apr;14(4):304-14. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01523.x.
 29. Bond A. Exenatide (Byetta) as a Novel Treatment Option for Type 2 Diabetes Mellitus. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2006 Jul;19(3):281-4. doi: 10.1080/08998280.2006.11928181.
 30. Su N, Li Y, Xu T, Li L, Kwong JSW, Du H, et al. Exenatide in obese or overweight patients without diabetes: A systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2016 Sep 15;219:293-300. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.028.
 31. Nikfar S, Abdollahi M, Salari P. The efficacy and tolerability of exenatide in comparison to placebo; a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Pharm Pharm Sci*. 2012;15(1):1-30. doi: 10.18433/j3g883.
 32. Alsanea S, Alkofide H, Almadi B, Almohammed O, Alwhaibi A, Alrabiah Z, et al. Liraglutide's Effect on Weight Management in Subjects With Pre-diabetes: A Systematic Review & Meta-Analysis. *Endocr Pract*. 2024 Aug;30(8):737-745. doi: 10.1016/j.eprac.2024.05.009.
 33. Zhang X, Liu J, Ni Y, Yi C, Fang Y, Ning Q, et al. Global Prevalence of Overweight and Obesity in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Pediatr*. 2024 Aug 1;178(8):800-813. doi: 10.1001/jamapediatrics.2024.1576.
 34. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). CIMA :: PROSPECTO SAXENDA 6 MG/ML SOLUCION INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA [Internet]. [citado 19 de noviembre de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/115992002/P_115992002.html
 35. Ding Y, Shi Y, Guan R, Yan S, Liu H, Wang Z, et al. Evaluation and comparison of efficacy and safety of tirzepatide and semaglutide in patients with type 2 diabetes mellitus: A Bayesian network meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2024 Jan;199:107031. doi: 10.1016/j.phrs.2023.107031.
 36. Qiu M, Ding LL, Wei X Bin, Liu SY, Zhou HR. Comparative Efficacy of Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonists and Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes: A Network Meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2021 Jan 1;77(1):34-37. doi: 10.1097/FJC.0000000000000916.
 37. Soto-Catalán M, Opazo-Ríos L, Quiceno H, Lázaro I, Moreno JA, Gómez-Guerrero C, et al. Semaglutide Improves Liver Steatosis and De Novo

- Lipogenesis Markers in Obese and Type-2-Diabetic Mice with Metabolic-Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2024 Mar 4;25(5):2961. doi: 10.3390/ijms25052961.
38. Katsuyama H, Hakoshima M, Kaji E, Mino M, Kakazu E, Iida S, et al. Effects of Once-Weekly Semaglutide on Cardiovascular Risk Factors and Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: A Retrospective Longitudinal Study Based on Real-World Data. *Biomedicines.* 2024 May 2;12(5):1001. doi: 10.3390/biomedicines12051001.
 39. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med.* 2023 Sep 21;389(12):1069-1084. doi: 10.1056/NEJMoa2306963.
 40. McGowan BM, Bruun JM, Capehorn M, Pedersen SD, Pietiläinen KH, Muniraju HAK, 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 Sep;12(9):631-642. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00182-7.
 41. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* 2022 Jul 21;387(3):205-216. doi: 10.1056/NEJMoa2206038.
 42. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). CIMA :: FICHA TECNICA MOUNJARO 12,5 MG SOLUCION INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA [Internet]. [citado 23 de noviembre de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221685014/FT_1221685014.html
 43. Dong Y, Carty J, Goldstein N, He Z, Hwang E, Chau D, et al. Time and metabolic state-dependent effects of GLP-1R agonists on NPY/AgRP and POMC neuronal activity in vivo. *Mol Metab.* 2021 Dec;54:101352. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101352
 44. Papakonstantinou I, Tsioufis K, Katsi V. Spotlight on the Mechanism of Action of Semaglutide. *Curr Issues Mol Biol.* 2024 Dec 23;46(12):14514-14541. doi: 10.3390/cimb46120872.
 45. Kosiborod MN, Bhatta M, Davies M, Deanfield JE, Garvey WT, Khalid U, et al. Semaglutide improves cardiometabolic risk factors in adults with overweight or obesity: STEP 1 and 4 exploratory analyses. *Diabetes Obes Metab.* 2023 Feb;25(2):468-478. doi: 10.1111/dom.14890.
 46. Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen ML, Hansen OKH, Jabbour S, Rosenstock J. Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo and Subcutaneous Semaglutide on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017 Oct 17;318(15):1460-1470. doi: 10.1001/jama.2017.14752.
 47. Lau J, Bloch P, Schäffer L, Pettersson I, Spetzler J, Kofoed J, et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *J Med Chem.* 2015 Sep 24;58(18):7370-80. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00726.
 48. Ruseva A, Michalak W, Fabricatore A, Hartaigh B, Zhao Z, Umashanker D. Semaglutide 2.4 mg Clinical Outcomes in Patients with Obesity or Overweight: A

- Real-World Retrospective Comparative Cohort Study. *Adv Ther.* 2025 Oct;42(10):4993-5009. doi: 10.1007/s12325-025-03320-6.
49. Pantanetti P, Ronconi V, Sguanci M, Palomares SM, Mancin S, Tartaglia FC, et al. Oral Semaglutide in Type 2 Diabetes: Clinical-Metabolic Outcomes and Quality of Life in Real-World Practice. *J Clin Med.* 2024 Aug 13;13(16):4752. doi: 10.3390/jcm13164752.
 50. Marzullo P, Daffara T, Mele C, Zavattaro M, Ferrero A, Caputo M, et al. Real-world evaluation of weekly subcutaneous treatment with semaglutide in a cohort of Italian diabetic patients. *J Endocrinol Invest.* 2022 Aug;45(8):1587-1598. doi: 10.1007/s40618-022-01799-2.
 51. Ghusn W, Fansa S, Anazco D, Tama E, Nicolalde B, Gala K, et al. 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.
 52. Baldassarre MPA, Di Dalmazi G, Coluzzi S, Carrieri F, Febo F, Centorame G, et al. Oral Semaglutide in Routine Clinical Practice: Characteristics of People with Type 2 Diabetes Started on the Drug and Changes in Their Clinical Parameters after 24 Weeks of Treatment. *J Clin Med.* 2024 May 23;13(11):3054. doi: 10.3390/jcm13113054.
 53. Popoviciu MS, Reurean-Pintilei D, Salmen T, Rus M, Ferician A, Sava C, et al. Translating Guidelines into Practice: A Prospective Real-World Study of a Romanian Cohort Treated with GLP-1 RAs. *Biomedicines.* 2025 Sep 5;13(9):2174. doi: 10.3390/biomedicines13092174.
 54. Verma S, Bhatta M, Davies M, Deanfield JE, Garvey WT, Jensen C, et al. Effects of once-weekly semaglutide 2.4 mg on C-reactive protein in adults with overweight or obesity (STEP 1, 2, and 3): Exploratory analyses of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *EClinicalMedicine.* 2022 Nov 29;55:101737. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101737.
 55. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med.* 2023 Dec 14;389(24):2221-2232. doi: 10.1056/NEJMoa2307563.
 56. Mamas MA, Bays H, Li R, Upadhyay N, Irani T, Senyucel C, et al. Tirzepatide compared with semaglutide and 10-year cardiovascular disease risk reduction in obesity: post-hoc analysis of the SURMOUNT-5 trial. *Eur Heart J Open.* 2025 Sep 2;5(5):oeaf117. doi: 10.1093/ehjopen/oeaf117.
 57. Yin Y, Zhang M, Cao Q, Lin L, Lu J, Bi Y, et al. Efficacy of GLP-1 Receptor Agonist-Based Therapies on Cardiovascular Events and Cardiometabolic Parameters in Obese Individuals Without Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Diabetes.* 2025 Apr;17(4):e70082. doi: 10.1111/1753-0407.70082.