

Revisión Bibliográfica

Semaglutide: de la moda a la evidencia científica. A propósito de una Revisión Narrativa

Semaglutide: From Fashion to Scientific Evidence. About a Narrative Review

 Bueno, Elvio^{1,2};  Jara, Elias²;  Jara, Jessica³;  Arce, Maura²;  Ramírez, Ana Iris²;
 Canata, Gabriela²

¹Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Segunda Cátedra de Clínica Médica. San Lorenzo, Paraguay.

²Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Departamento de Endocrinología y Metabolismo. San Lorenzo, Paraguay.

³Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social del Paraguay, Hospital Acosta Ñu, Departamento de Endocrinología Pediátrica. San Lorenzo, Paraguay.

Como referenciar éste artículo | How to reference this article:



Bueno E, Jara E, Jara J, Arce M, Ramírez A, Canata G. Semaglutide: de la moda a la evidencia científica. A propósito de una Revisión Narrativa. *An. Fac. Cienc. Méd. (Asunción)*, Diciembre - 2024; 57(3): 102-109.

RESUMEN

La obesidad es una condición que afecta a una gran proporción de la población mundial y se asocia con problemas de salud graves. En los últimos años, el uso de semaglutide, inicialmente desarrollado para el tratamiento de la diabetes tipo 2, ha demostrado eficacia no solo en el control glucémico, sino también en la pérdida de peso. Este medicamento, un análogo del GLP-1, actúa reduciendo el apetito y prolongando la saciedad, además de aportar beneficios en la función cardiovascular y renal, e incluso mejorar la apnea obstructiva del sueño. La semaglutide ha sido aprobada para el tratamiento de la diabetes y la obesidad tanto en adultos como en adolescentes, y está disponible en formatos subcutáneo y oral. A pesar de sus beneficios, se han reportado efectos secundarios, como náuseas y un potencial riesgo de cáncer tiroideo y retinopatía diabética, los cuales deben ser considerados y monitoreados. El desarrollo de nuevos agonistas duales y triples, y la combinación de semaglutide con insulina semanal, representan futuros prometedores en el tratamiento de la obesidad y la diabetes, mejorando las opciones terapéuticas para estas condiciones crónicas.

Palabras clave: Obesidad, Semaglutide, Diabetes tipo 2, GLP-1, Pérdida de peso, Riesgo cardiovascular, Apnea del sueño.

Autor correspondiente: Elvio Darío Bueno Colman. Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Segunda Cátedra de Clínica Médica. Email: buenoelvio@hotmail.com

Editor responsable:  Prof. Dr. Hassel Jimmy Jiménez*,  Dra. Lourdes Talavera*.

*Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas. San Lorenzo, Paraguay.

Fecha de recepción el 21 de noviembre del 2024; aceptado el 27 de noviembre del 2024.

ABSTRACT

Obesity is a condition affecting a large proportion of the global population, linked to significant health issues. In recent years, semaglutide, originally developed for type 2 diabetes treatment, has proven effective not only for glycemic control but also for weight loss. This GLP-1 analog reduces appetite and prolongs satiety, while also providing cardiovascular and renal benefits, and even improving obstructive sleep apnea. Semaglutide has been approved for diabetes and obesity management in adults and adolescents and is available in both subcutaneous and oral formulations. Despite its benefits, some side effects have been reported, including nausea and potential risks of thyroid cancer and diabetic retinopathy, which should be monitored. The development of new dual and triple agonists, as well as the combination of semaglutide with weekly insulin, represent promising future advances in treating obesity and diabetes, enhancing therapeutic options for these chronic conditions.

Keywords: Obesity, Semaglutide, Type 2 diabetes, GLP-1, Weight loss, Cardiovascular risk, Sleep apnea.

Introducción

La obesidad es una condición de salud que afecta un porcentaje importante de la población mundial. Según datos de la World Obesity Federation (WOF), el 46% de la población mundial convive con la obesidad y su predecesor inmediato, el sobrepeso, con perspectivas de que esto suba al 54% para el 2030 si no se cambia el rumbo de los acontecimientos. Las causas de este fenómeno de salud a menudo son malinterpretadas en cuanto a sus causas y consecuencias. Tal desconocimiento ha propiciado la estigmatización de las personas afectadas, promoviendo una perspectiva negativa en torno a su tratamiento y creando un terreno fértil para la difusión de dietas y soluciones no científicas en redes sociales. Además, la automedicación con fármacos, tanto aquellos avalados como los que no tienen evidencia de respaldo, es cada vez más común ⁽¹⁾.

En este escenario, la semaglutide se ha convertido en un medicamento particularmente popular debido a su impacto tanto en el ámbito científico como en el mediático, siendo catalogado por algunos como “el fármaco de moda”. Su perfil farmacológico ha captado la atención de personas en todo el mundo, y en algunos países, incluso se ha comercializado y usado de forma irregular, llegando a ser

prescrito por profesionales no médicos. En esta revisión narrativa, exploramos cómo la semaglutide ha pasado de ser una opción para el manejo de la diabetes tipo 2 a convertirse en una herramienta efectiva para la pérdida de peso y su potencial en el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en general.

Desarrollo del Fármaco y Perspectiva Histórica

Desde hace más de un siglo, se ha buscado estimular la producción de insulina como una vía para controlar la diabetes. Sin embargo, no fue hasta la década de 1960 que los científicos descubrieron la relación entre el tracto gastrointestinal y los factores que influían en la liberación de insulina, conocidos hoy como hormonas incretinas. Uno de los primeros en ser identificado fue el polipéptido insulino-trópico dependiente de glucosa (GIP), aunque demostró ser insuficiente para estimular la producción de insulina en pacientes con diabetes tipo 2.

En 1986 se produjo un avance crucial con el descubrimiento de un fragmento precursor del glucagón, el GLP-1, que mostró efectos positivos sobre la secreción de insulina y la reducción del glucagón en el organismo. Sin embargo, el GLP-1 se degradaba con rapidez, limitando su potencial como medicamento.

Este obstáculo fue superado con el desarrollo de inhibidores de la enzima DPP-4 y análogos sintéticos de GLP-1 resistentes a la acción de esta enzima. Entre estos, la semaglutide ha demostrado una eficacia destacable. Este análogo presenta un 94% de homología con el GLP-1 endógeno y cuenta con modificaciones específicas que prolongan su acción y hacen posible en su forma inyectable, la aplicación semanal. La presentación por vía oral es de administración diaria ⁽²⁻⁶⁾.

Uso en Diabetes.

La semaglutide fue aprobada en 2017 por la Food and Drug Administration (FDA) y en 2018 por la European Medicine Agency (EMA) para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Su uso está indicado para adultos que no logran un control adecuado de la glucosa solo con dieta y ejercicio, y también puede ser administrado como monoterapia en aquellos que no toleran otros fármacos hipoglucemiantes. La evidencia que respalda su uso proviene principalmente de los estudios SUSTAIN, donde la aplicación subcutánea semanal de 0.5 mg y 1 mg mostró reducciones significativas en los niveles de HbA1c, que para todos los estudios rondaron los 1,46 a 1,55% y una pérdida de peso promedio de 6 kg. Además, el tratamiento demostró una eficacia superior frente a comparadores como insulina, exenatida y dulaglutide en términos de control de glucosa, reducción de peso y presión arterial, lo cual refuerza su valor en el manejo integral de la diabetes tipo 2. En esta serie de estudios en particular el SUSTAIN 6, se diseñó con la idea de verificar la seguridad cardiovascular del semaglutide. En este estudio multicéntrico doble ciego, controlado con placebo del 2013 a 2016. Los pacientes fueron aleatorizados a dos dosis de semaglutide, 0,5 mg y 1,0 mg una vez por semana, o placebo, en adición a terapia estándar. Así, los pacientes se inscribieron si tenían diabetes tipo 2 ≥ 50 años y pacientes con ECV, enfermedad coronaria, ECV, enfermedad vascular periférica,

El criterio de valoración primario se produjo

en un número significativamente menor de pacientes en el grupo combinado de semaglutide frente al grupo de placebo (6,6% frente a 8,9%), HR 0,74 (IC del 95%: 0,58 – 0,95); (p=0,02 para superioridad). Para las diferentes entidades del punto de conexión compuesto, No se encontraron diferencias significativas, excepto en el accidente cerebrovascular no mortal lo que ocurrió en el 1,6% de los pacientes del grupo de semaglutide frente al 2,7% en el grupo placebo, HR 0,61 (IC del 95%: 0,38 – 0,99). La tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca fue similar en los dos Grupos: 3,6% frente a 3,3% (semaglutide frente a placebo. Este estudio termina por demostrar la seguridad cardiovascular del mismo en un seguimiento a largo plazo (25 meses) ⁽⁷⁻¹³⁾.

Uso en Obesidad

En cuanto al tratamiento de la obesidad, la semaglutide ha mostrado ser eficaz en varios estudios. En la serie de estudios STEP, una dosis semanal de 2.4 mg demostró una reducción promedio del peso corporal entre el 10% y el 15%, alcanzando hasta el 20% en algunos casos. Este efecto es atribuible a su acción en el sistema nervioso central, donde reduce el apetito y prolonga la sensación de saciedad, además de retardar el vaciado gástrico. La administración gradual de semaglutide ha demostrado reducir la intensidad de los efectos secundarios, especialmente gastrointestinales como náuseas y vómitos, haciendo que el tratamiento sea tolerable para la mayoría de los pacientes ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Semaglutide en Adolescentes

Recientemente, la semaglutide ha sido evaluada en adolescentes. En el estudio STEP TEENS, realizado en adolescentes entre 12 y 18 años, se demostró que una dosis de 2.4 mg de semaglutide subcutánea, combinada con cambios de estilo de vida, provocó una disminución del 16.1% en el IMC de los adolescentes. Este resultado se compara con la reducción del 0.6%

observada en el grupo placebo, y refuerza el potencial de este fármaco para ser utilizado como una herramienta en la lucha contra la obesidad en poblaciones jóvenes. Además, se observaron mejoras en factores de riesgo cardiometabólico, incluyendo la circunferencia de cintura y los niveles de glicemia, lo cual sugiere que la semaglutide también ofrece beneficios adicionales en la salud de los adolescentes ^(17,18).

Semaglutide, Riesgo Cardiovascular y Renal

La semaglutide también ha demostrado efectos beneficiosos en la salud cardiovascular. El ensayo SELECT evaluó su impacto en personas con obesidad y alto riesgo cardiovascular, observando una reducción del 20% en eventos graves como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Este beneficio es atribuible a varios mecanismos, como su efecto antiinflamatorio y su capacidad de mejorar la función endotelial y reducir la presión arterial y los lípidos. Adicionalmente, se han reportado efectos protectores en la función renal, lo cual sugiere una disminución del riesgo de progresión a enfermedad renal crónica en pacientes con comorbilidades ^(19,20). Recientemente, se publicó en el *New England Journal of Medicine* el estudio FLOW que muestra como el semaglutide a dosis de 1 mg en personas con diabetes y falla renal, es capaz de reducir un compuesto de progresión de disfunción renal en un 24 % y un compuesto de complicaciones cardiovasculares incluida la ocurrencia de falla cardiaca en un 18% ⁽¹⁹⁻²¹⁾.

Semaglutide y Osteoartritis

En un estudio publicado en octubre del 2024. La utilización del Semaglutide a dosis de 2,4 mg semanal consiguió una reducción del 13,7% del peso corporal inicial 13,7% en comparación con el 3,2% con placebo (diferencia de tratamiento, -10,5; [IC 95 %, -12,3, -8,6]; P <,001) y una mayor mejoría en el dolor de la osteoartritis de rodilla con

semaglutide en comparación con placebo (cambio medio desde el inicio en la puntuación de dolor WOMAC: -41,7 frente a -27,5, respectivamente; diferencia de tratamiento, -14,2 [IC del 95%, -20, -8,3]; P <,001). ⁽²²⁾

Semaglutide y Apnea del Sueño

Otra ventaja de la semaglutide es su efecto positivo en el tratamiento de la apnea obstructiva del sueño, una condición común en personas con obesidad. La pérdida de peso significativa inducida por el fármaco contribuye a mejorar los índices de apnea-hipopnea, reduciendo así la severidad de los episodios y mejorando la calidad del sueño y la vida de los pacientes. Este beneficio se atribuye a la disminución de la grasa visceral, que alivia la obstrucción de las vías respiratorias superiores ⁽²³⁾.

Semaglutide Vía Oral

En adición a su versión subcutánea, la semaglutide ha sido desarrollada en formato de comprimido, convirtiéndose en el primer agonista de GLP-1 disponible por vía oral. Esta formulación oral permite una mayor adherencia al tratamiento, especialmente para aquellos que prefieren evitar inyecciones. Para optimizar su absorción, la semaglutide oral incorpora el potenciador de absorción SNAC, que facilita su biodisponibilidad en el ambiente ácido del estómago. Los estudios PIONEER han demostrado que la semaglutide oral ofrece una reducción significativa en los niveles de HbA1c y el peso corporal, con un perfil de seguridad similar al de la versión inyectable ⁽²⁴⁾.

Seguridad y Efectos Colaterales

• Cáncer de Tiroides

Los estudios en modelos animales han encontrado un incremento en la incidencia de tumores C-celulares tiroideos con el uso de semaglutide, aunque la relevancia de estos hallazgos en humanos no está clara. Sin embargo, se recomienda evitar su uso en pacientes con antecedentes familiares de

neoplasia endocrina múltiple tipo 2 o cáncer medular de tiroides ⁽²⁵⁾.

• Retinopatía Diabética

En algunos casos, la retinopatía diabética ha mostrado empeoramiento en pacientes tratados con semaglutide. Por este motivo, es fundamental realizar un seguimiento cuidadoso en personas con retinopatía previa al iniciar este tratamiento ^(26,27).

• Colelitiasis

La pérdida de peso rápida provocada por la semaglutide puede aumentar el riesgo de colelitiasis, especialmente a dosis elevadas. Este efecto secundario es similar al observado con otros tratamientos de pérdida de peso significativa ⁽²⁸⁾.

• Náuseas

Uno de los efectos secundarios más comunes de la semaglutide son las náuseas, especialmente al inicio del tratamiento. Estas suelen ser transitorias y de intensidad leve a moderada, disminuyendo conforme se ajusta gradualmente la dosis ⁽²⁹⁾.

• Semaglutide e ideación suicida

Estudios recientes han sugerido una posible relación entre el uso de semaglutide y el riesgo de ideación suicida. Sin embargo, un análisis retrospectivo mostró una menor incidencia de ideación suicida en pacientes tratados con este medicamento, aunque son necesarios estudios adicionales para confirmar estos hallazgos. En este contexto recientemente fue publicado un estudio que comparo 3456 adolescentes con igual cantidad de pacientes de la misma edad, tratados los primeros con Liraglutide 3.0 mg/diario o Semaglutide 2,4 mg semanal. La tasa de incidencia de ideación o intentos suicidas fue menor entre los adolescentes que usaron un GLP-1 vs. controles a 1 año (1,45% vs. 2,26%; HR = 0,67; IC del 95%, 0,47-0,95; P = 0,02) (30-31).

• El Futuro

En particular lo que se asoma en el futuro del semaglutide es verificar su efecto sobre la esteatosis hepática, la demencia y la retinopatía diabética, áreas sobre las cuales, si bien ya hay estudios observacionales retrospectivos, aún existe la necesidad de mayor evidencia ⁽³²⁾. Y la otra cuestión es la utilización de la semaglutide con otros productos farmacéuticos para potenciar la efectividad tanto en el tratamiento de la obesidad como de la diabetes. Así las cosas hacemos un sumario de estas posibilidades.

• Semaglutide con Insulina Semanal

Una nueva combinación de semaglutide con insulina semanal, denominada IcoSema, ha demostrado eficacia para el control de la glucemia y la reducción de peso, con un régimen de tratamiento simplificado que podría facilitar el manejo de la diabetes tipo 2 ⁽³³⁾.

• Semaglutide más cagrilintida

El semaglutide se ha combinado con la cagrilintida (agonista dual de la amilina y la calcitonina), cuya marca comercial es la Cagrisema, para aplicaciones semanales cuyos estudios en Fase III están en curso, y que se ha mostrado eficaz en la reducción de la glucemia y el peso en magnitud comparable con la tirzepatida (Análogo dual de acción GLP1 y GIP), producto aprobado por FDA con mayor potencia para ambos objetivos ⁽³⁴⁾.

En relación con los fármacos de efecto incretina en general.

• Los Bi Agonistas

La tirzepatida, un agonista dual de GLP-1 y GIP, ha mostrado resultados excepcionales en la reducción de peso, hasta un 20.9%, en estudios como el SURMOUNT-1. Este éxito ha impulsado el desarrollo de nuevos tratamientos combinados para la diabetes tipo 2 y la obesidad ⁽³⁵⁾.

• Los Tri-agonistas y Otros Agentes

Los agonistas triples, como el retatrutide, que actúan sobre GLP-1, GIP y glucagón, han mostrado resultados prometedores en la reducción de peso en estudios recientes, marcando una nueva era en el tratamiento de la obesidad y la diabetes ^(35,36).

• Formas de Presentación del Semaglutide

A las formas de presentación de la marca original, a nivel nacional se suman formas de presentación en viales multidosis y jeringas prellenadas unidosis. En general las formas para prescripción para personas con diabetes (de dosis máxima de 1 mg/semanal) tienen una concentración de 1,34mg/ml. Las formas de presentación para personas con obesidad, que no tiene presentación alternativa en nuestro país a la marca original son 0,25 mg/0,5 ml, 0,5 mg/0,5 ml, 1 mg/0,5 ml, 1,7 mg/0,75 ml, 2,4 mg/0,75 ml. Todas las presentaciones inyectables necesitan mantener una cadena de frío para sostener su eficacia. Las formas de presentación por vía oral vienen en comprimidos de 3 mg, 7 mg y 14 mg ⁽³⁷⁾.

Conclusión

La obesidad y el sobrepeso son condiciones crónicas y recurrentes que generalmente están acompañadas por enfermedades como la diabetes y otros factores de riesgo cardiovascular. En este contexto, los análogos del GLP-1, como la semaglutide, y otros fármacos relacionados han demostrado ser herramientas eficaces. Más allá de su impacto directo en el peso, el control de la obesidad representa una oportunidad para mejorar la salud general, al prolongar la expectativa y calidad de vida. Sin embargo, es fundamental reconocer que el éxito en el manejo de estas condiciones, más allá de las bondades de las moléculas en desarrollo, requiere un cambio integral de hábitos y la supervisión a largo plazo de profesionales de salud capacitados para asegurar un tratamiento seguro y personalizado.

Contribución de los autores:

Elvio Bueno: Redacción de la introducción, perspectiva histórica y rol en la terapéutica de la semaglutide en la diabetes. Compilación y coordinación del artículo en general.

Elías Jara: Redacción del rol de la semaglutide en la terapéutica de la obesidad, compilación y ordenamiento de la bibliografía en general.

Maura Arce: Redacción de la sección de Semaglutide oral

Ana Iris Ramírez: Redacción de la sección de los efectos colaterales de la Semaglutide.

Gabriela Canata: Redacción de la sección del futuro de la utilización de los análogos del GLP-1 y moléculas afines

Conflicto de intereses: Los autores manifiestan no tener conflicto de interés.

Fuente de financiamiento: propia de los autores.

Referencias Bibliográficas

1. World Obesity Federation, World Obesity Atlas 2023. <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=19>
2. Zunz E, LaBarre J. Contributions a l'étude des variations physiologiques de la sécrétion interne de pancréas: relations entre les sécrétions externe et interne du pancréas. *Archs Int Physiol Biochim.* (1929) 31:20–44.
3. Brown JC. Gastric inhibitory polypeptide. *Monogr Endocrinol.* 1982;24: III-XI, 1-88. PMID:
4. Holst JJ, Orskov C, Nielsen OV, Schwartz TW. Truncated glucagon-like peptide I, an insulin-releasing hormone from the distal intestine. *FEBS Lett.* 1987; 211(2):169-74. [http://doi.org/10.1016/0014-5793\(87\)81430-8](http://doi.org/10.1016/0014-5793(87)81430-8).
5. Mentlein R, Gallwitz B, Schmidt WE. Dipeptidyl peptidase IV hydrolyzes gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1(7-36) amide, histidine peptide methionine, and is responsible for their degradation in human serum. *Eur J Biochem.* (1993) 214:829–35. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1993.tb17986.x>.
6. Lau J, Bloch P, Schäffer L, et al. Discovery of the once-weekly glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide. *J Med Chem.* 2015;58(18):7370–7380. <http://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00726>
7. Dhillon S. Semaglutide: first global approval. *Drugs.* 2018;78(2):275–284. <http://doi.org/10.1007/s40265-018-0871-0>
8. Sorli C, Harashima S-I, Tsoukas GM, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a phase 3a, double-blind, randomized, placebo-controlled, multinational,

- multicenter clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(4):251–260. [http://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30013-X](http://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30013-X)
9. Ahrén B, Masmiquel L, Kumar H, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an addition to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a randomized, double-blind, phase 3a trial over 56 weeks. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):341–354. [http://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30092-X](http://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30092-X)
 10. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): a randomized, open-label clinical trial over 56 weeks. *Diabetes Care.* 2018;41(2):258–266. <http://doi.org/10.2337/dc17-0417>
 11. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as an addition to metformin (with or without sulfonylureas) in naïve insulin patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomized, open-label, parallel-group, multicenter, multinational, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):355–366. [http://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30085-2](http://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30085-2)
 12. Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(6):2291–2301. <http://doi.org/10.1210/je.2018-00070>
 13. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, et al. Semaglutide Versus Once-Weekly Dulaglutide in Patients with Type 2 Diabetes (SUSTAIN 7): A Randomized, Open-Label, Phase 3b Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(4):275–286. [http://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30024-X](http://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30024-X)
 14. Kushner RF, Calanna S, Davies M, et al. Semaglutide 2.4 mg for the treatment of obesity: Key elements of the STEP 1 to 5 trials. *Obesity (Silver Spring).* 2020;28(6):1050–1061. <http://doi.org/10.1002/oby.22794>
 15. Singh AK, Singh R. Wegovy (semaglutide): A New Weight Loss Drug in Chronic Weight Management. *J Investig Med.* 2022;70(1):5–13. <http://doi.org/10.1136/jim-2021-001952>
 16. Davies M, Faerch L, Jeppesen OK, et al. Semaglutide 2.4 mg once weekly in adults who are overweight or obese and have type 2 diabetes (STEP 2): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10278):971–984 [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00213-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00213-0)
 17. Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, et al. Semaglutide once a week in adolescents with obesity. *N Engl J Med.* 2022;387(24):2245–2257. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2208601>
 18. Rivero-Martín MJ, Azcona-Sanjulián MC, Bahillo Curieses MP, et al. Update on the medical treatment of overweight and obesity in children and adolescents. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2022;13(2):51–56.
 19. Ryan DH, Colhoun HM, Lingvay I, et al. Effects of Semaglutide on Cardiovascular Outcomes in Overweight or Obese People (SELECT): Rationale and Design. *Am Heart J.* 2020; 229:61–9. <http://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.07.008>
 20. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834–1844. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>
 21. Perkovic V. et al. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2024;391,(2):109–121 <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2403347>.
 22. Bliddal H, Bays H, Czernichow S, et al. Semaglutide once a week in people with obesity and osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med.* 2024;391(17):1573–1583.<http://doi.org/10.1056/NEJMoa2403664>.
 23. Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH, et al. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: The Sleep AHEAD study. *Arch Intern Med.* 2009;169(17):1619–1626. <http://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.266>
 24. Kalra S, Das S, Zargar AH. A Review of the Available Evidence for Oral Semaglutide: A New Era in Diabetes Management with Peptides in Pill Form. *Indian J Endocr Metab.* 2022; 26(2):98–105. http://doi.org/10.4103/ijem.ijem_522_21.
 25. Julien Bezin, Amandine Gouverneur, Marine Pénichon, Clément Mathieu, Renaud Garrel, Dominique Hillaire-Buys, Antoine Pariente, Jean-Luc Faillie; GLP-1 receptor agonists and thyroid cancer risk. *Diabetes Care* 2023; 46 (2): 384–390. <https://doi.org/10.2337/dc22-1148>
 26. Hathaway JT, Shah MP, Hathaway DB, et al. Risk of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy in patients prescribed semaglutide. *JAMA Ophthalmol.* 2024;142(8):732–739<http://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2024.2296>.
 27. Ishani Kapoor, Swara M. Sarvepalli, David D’Alessio, Dilraj S. Grewal, Majda Hadziahmetovic, GLP-1 receptor agonists and diabetic retinopathy: A meta-analysis of randomized clinical trials, *Survey of Ophthalmology*, 2023; 68, (6): 1071–1083,<https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2023.07.002>.
 28. Monami M, Nreu B, Scatena A, Cresci B, Andreozzi F, Sesti G y Mannucci E. Safety Issues with Glucagon-1 Peptide Receptor Agonists (Pancreatitis, Pancreatic Cancer, and Cholelithiasis): Data from Randomized

- Controlled Trials. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19:1233–1241. <https://doi.org/10.1111/dom.12926>
29. Gorgojo-Martínez JJ, Mezquita-Raya P, Carretero-Gómez J, et al. Recomendaciones clínicas para manejar eventos adversos gastrointestinales en pacientes tratados con agonistas del receptor de GLP-1: Un consenso de expertos multidisciplinario. *J Clin Med.* 2022;12(1):145. <http://doi.org/10.3390/jcm12010145>.
 30. Wang W, Volkow ND, Berger NA, et al. Association of semaglutide with risk of suicidal ideation in a real-world cohort. *Nat Med.* 2024;30(1):168-76. <http://doi.org/10.1038/s41591-023-02672-2>.
 31. Kerem L, et al. Risk of suicidal ideation or attempts in obese adolescents treated with GLP1 receptor agonists. *JAMA Pediatr.* 2024; e243812. <http://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2024.3812>
 32. Anderson SL, Marrs JC. Tirzepatide for type 2 diabetes. *Drugs Context.* 2023; 12:2023-6-1. <http://doi.org/10.7573/dic.2023-6-1>.
 33. Seetharaman R, Monteiro R, Maradia J, et al. IcoSema: Revealing the Future of Diabetes Management from a Clinical Pharmacology Perspective. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2024; 35(4-5):213-224. <http://doi.org/10.1515/jbcpp-2024-00582>
 34. Frias JP, Deenadayalan S, Erichsen L, Knop FK, Lingvay I, Macura S, et al. Efficacy and safety of co-administration of once-weekly cagrilintide 2.4 mg with once-weekly semaglutide 2.4 mg in type 2 diabetes: a multicenter, randomized, double-blind, actively controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2023; 402(10403):720-730. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01163-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01163-7)
 35. Frías JP, Davies M, Rosenstock J, Pérez Manghi F, Fernández Landó L, Bergman B, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J of Med.* 2021; 385, (6): 503–515. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2107519>
 36. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, Wu Q, Du Y, Gurbuz S, et al. Retatrutide Triple Hormone Receptor Agonist for Obesity: A Phase 2 Trial. *N Engl J Med.* 2023;389(6):514–526 <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2301972>.
 37. Ishver. A, Riemann L. Rybelsus (semaglutida): usos, efectos secundarios y más. <https://www.webmd.com/drugs/2/drug-178019/rybelsus-oral/details>.