

Maestría en

**NUTRICIÓN Y DIETÉTICA CON MENCIÓN EN
ENFERMEDADES METABÓLICAS, OBESIDAD Y DIABETES**

**Tesis previa a la obtención de título de
Magíster en Nutrición y Dietética con mención en
enfermedades metabólicas, obesidad y diabetes**

AUTOR: Dr. Carlos Eduardo Ruiz Castro

TUTOR: Dra. María Gabriela Loza Campaña

Efectividad y seguridad de semaglutida en personas con
diabetes tipo 2 y sobrepeso u obesidad: Revisión de
revisiones sistemáticas.

CERTIFICACIÓN DE AUTORÍA

Yo, Carlos Eduardo Ruiz Castro declaro bajo juramento

que el trabajo aquí descrito es de mi autoría; que no ha sido presentado anteriormente para ningún grado o calificación profesional y que se ha consultado la bibliografía detallada.

Cedo mis derechos de propiedad intelectual a la Universidad Internacional del Ecuador, para que sea publicado y divulgado en internet, según lo establecido en la Ley de Propiedad Intelectual, Reglamento y Leyes.

FIRMA AUTOR

APROBACIÓN DEL TUTOR

Yo María Gabriela Loza Campaña, certifico que conozco a la autora del presente trabajo de titulación “Efectividad y seguridad de semaglutida en personas con diabetes tipo 2 y sobrepeso u obesidad: Revisión de revisiones sistemáticas”, Carlos Eduardo Ruiz Castro, siendo la responsable exclusiva tanto de su originalidad y autenticidad, como de su contenido.

.....

Dra. María Gabriela Loza Campaña

DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

DEDICATORIA

A mi querida madre, Ruth Castro, gracias por tu apoyo incondicional y tu amor en cada paso de mi vida.

Sin Ud, nada de esto habría sido posible.

Eduardo Ruiz

AGRADECIMIENTOS

Agradezco profundamente a mi familia por su apoyo incondicional y paciencia durante este proceso. A mi tutora, por su guía y orientación académica, y a mis colegas e instituciones que contribuyeron con sus conocimientos y recursos para hacer posible este trabajo.

Eduardo Ruiz.

ÍNDICE GENERAL

CERTIFICACIÓN DE AUTORÍA	2
APROBACIÓN DEL TUTOR	3
DEDICATORIA	4
AGRADECIMIENTOS	5
ÍNDICE GENERAL	6
ÍNDICE DE TABLAS	8
ÍNDICE DE FIGURAS	9
RESÚMEN	10
ABSTRACT	11
1. INTRODUCCIÓN	12
2. JUSTIFICACIÓN	14
3. MARCO TEORICO	15
3.1. Diabetes tipo 2, fisiopatología y relación con la obesidad.....	15
Riesgo cardiovascular aumentado en pacientes con T2D y obesidad.....	16
Relación entre resistencia a la insulina, adiposidad visceral y progresión de la diabetes.....	17
3.2. Beneficios de la reducción de peso en personas con obesidad sin diabetes	18
3.3. Importancia del control glucémico y la pérdida de peso en T2D	19
3.4. Agonistas del receptor GLP-1: mecanismo de acción y beneficios clínicos	24
Acción sobre páncreas, estómago y sistema nervioso central.....	24
Beneficios sobre glucemia, peso y riesgo cardiovascular.....	25
3.5. Semaglutida: perfil farmacológico, eficacia y seguridad.....	25
Beneficios sobre HbA1c, peso corporal, MACE.....	26
Eventos adversos de la semaglutida	27
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	29
Pregunta de investigación.....	30
5. OBJETIVOS	31
6. METODOLOGÍA.....	32
6.1 Criterios de Inclusión y exclusión:	32
6.2 Estrategia de Búsqueda.....	33
6.3 Extracción de Datos	34
7. RESULTADOS	36

7.1 Características de las revisiones identificadas en la evaluación de la reducción de peso en personas con T2D y sobrepeso u obesidad.	36
7.2 Efecto de la semaglutida sobre la reducción del peso	37
7.3 Calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas	40
7.4 Seguridad y efectos adversos asociados al uso de semaglutida.....	42
8. DISCUSIÓN	44
10. CONCLUSIONES.....	49
11. RECOMENDACIONES	50
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Comparación de intervenciones para la reducción de peso y control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.	23
Tabla 2. Características de las revisiones incluidas.....	37
Tabla 3. Efecto de la semaglutida sobre la reducción del peso	38
Tabla 4. Síntesis de hallazgos clave sobre eficacia y seguridad de semaglutida en revisiones sistemáticas.....	43

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. <i>Diagrama de flujo (PRISMA) de selección de los estudios incluidos en la revisión</i>	33
Figura 2. <i>Evaluación de la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas según la herramienta AMSTAR-2.</i>	42

RESÚMEN

Efectividad y seguridad de semaglutida en personas con diabetes tipo 2 y sobrepeso u obesidad: Revisión de revisiones sistemáticas

Introducción: La DT2 y la obesidad son problemas de salud pública de alto impacto. La semaglutida, un agonista del receptor GLP-1, ha demostrado beneficios en control glucémico, pérdida de peso y riesgo cardiovascular. Sin embargo, los hallazgos son heterogéneos y fragmentados. El objetivo de esta revisión fue sintetizar la evidencia existente sobre la efectividad y seguridad de la semaglutida en adultos con T2D y sobrepeso u obesidad mediante una revisión de revisiones sistemáticas. **Métodos:** Se realizó una umbrella review siguiendo las directrices del Joanna Briggs Institute (2024) y la guía PRISMA 2020. Se incluyeron revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis publicadas desde 2015 en PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library y CNKI. **Resultados:** Se incluyeron 20 revisiones (6–61 ensayos primarios, >50.000 participantes). La semaglutida mostró reducción dependiente de la dosis en peso corporal (–4 a –12 kg; –4% a –12%), mejoría en HbA1c (–0,9% a –1,8%) y glucosa en ayunas (–18 a –28 mg/dL). Fue superior a liraglutida y dulaglutida, aunque tirzepatida mostró mayor eficacia ponderal. Los efectos adversos gastrointestinales fueron los más frecuentes; el abandono del tratamiento varió entre 10–17%. **Conclusiones:** La semaglutida es una intervención eficaz y segura para personas con T2D y obesidad, ofrece beneficios significativos en control glucémico, peso y calidad de vida. Su implementación debe considerar dosis, perfil de seguridad y comparadores activos.

Palabras clave: Péptido-1 similar al glucagón, Semaglutida, Diabetes Mellitus, Sobrepeso, Obesidad, Pérdida de peso

ABSTRACT

Effectiveness and Safety of Semaglutide in Individuals with Type 2 Diabetes and Overweight or Obesity: A Review of Systematic Reviews.

Background: Type 2 diabetes (T2D) and obesity are major public health challenges with substantial morbidity and mortality. Semaglutide, a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist, has demonstrated benefits in glycemic control, weight reduction, and cardiovascular risk reduction. However, current findings remain heterogeneous and fragmented. This umbrella review aimed to synthesize the available evidence on the efficacy and safety of semaglutide in adults with T2D and overweight or obesity.

Methods: We conducted an umbrella review following the Joanna Briggs Institute (2024) methodology and PRISMA 2020 guidelines. Systematic reviews with or without meta-analysis published since 2015 were included from PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, and CNKI. **Results:** Twenty systematic reviews were included (6–61 randomized controlled trials, >50,000 participants). Semaglutide consistently produced dose-dependent weight loss (−4 to −12 kg; −4% to −12%), HbA1c reduction (−0.9% to −1.8%), and fasting glucose decrease (−18 to −28 mg/dL). It was superior to liraglutide and dulaglutide, whereas tirzepatide achieved greater weight reduction. Gastrointestinal adverse events were the most frequent, and treatment discontinuation ranged from 10% to 17%. **Conclusions:** Semaglutide is an effective and generally safe intervention for adults with T2D and obesity, providing clinically meaningful improvements in weight, glycemic control, and quality of life. Its clinical use should take into account dosing strategies, safety profile, and active comparators. **Keywords:** Glucagon-like-Peptide -1, Semaglutide, Diabetes Mellitus, Overweight, Obesity, Weight Loss .

1. INTRODUCCIÓN

La semaglutida, un fármaco agonista del receptor del péptido-1 similar al glucagón, ha demostrado eficacia significativa en la reducción de peso y mejorar el control glucémico en personas con Diabetes mellitus tipo 2 (DT2). Se ha encontrado evidencia en metaanálisis que revelan que la semaglutida produce pérdida de peso y reducción notable del índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de la cintura (L. Yang et al., 2024). Estudios realizados en el mundo real muestran que los pacientes experimentaron disminuciones sustanciales en los niveles de Hemoglobina glicosilada (HbA1c) y en el peso, con reducciones de peso de hasta un 4,3% en varios seguimientos (Dutta et al., 2024). Además, la semaglutida se ha asociado con mejoras en los parámetros metabólicos, incluidos los perfiles lipídicos y los requerimientos de insulina, mientras que los efectos secundarios gastrointestinales, aunque frecuentes, fueron generalmente leves (Alkhalifah et al., 2024; Rodríguez Jiménez et al., 2024). Actualmente la semaglutida representa una opción terapéutica efectiva para controlar la obesidad y la T2D, ya que ofrece beneficios tanto metabólicos y como pérdida de peso.

La T2D y la obesidad constituyen dos epidemias interrelacionadas con alto impacto en la morbilidad, mortalidad y costos sanitarios a nivel mundial (Guthold et al., 2020; Zhou et al., 2024). Más del 80% de las personas con T2D presentan sobrepeso u obesidad, lo que agrava las complicaciones metabólicas y cardiovasculares (Lecube, 2024). El tratamiento ideal en esta población debe lograr simultáneamente el control glucémico y la reducción ponderal. En este contexto, la semaglutida —un agonista del receptor GLP-1— ha demostrado beneficios clínicos importantes, incluyendo disminución de la hemoglobina glicosilada, pérdida de peso y reducción del riesgo cardiovascular (Alkhalifah et al., 2024; Dutta et al., 2024).

Sin embargo, aunque múltiples revisiones sistemáticas han evaluado estos efectos en pacientes con T2D (Chen et al., 2025; Karagiannis et al., 2024; Z. Wen et al., 2025; L. Zhang et al., 2024), la evidencia permanece fragmentada. Actualmente se dispone de escasas investigaciones que sintetizen y evalúen de forma integral la efectividad y seguridad de la semaglutida en personas con T2D y sobrepeso u obesidad. Esta falta de síntesis limita la toma de decisiones clínicas informadas y la formulación de guías terapéuticas basadas en evidencia de alto nivel.

Numerosas revisiones sistemáticas han evaluado los efectos de semaglutida en pacientes con DT2, reportando beneficios metabólicos significativos, incluyendo disminución de hemoglobina glicosilada (HbA1c), peso corporal y eventos cardiovasculares (Chen et al., 2025; Karagiannis et al., 2024; Z. Wen et al., 2025; L. Zhang et al., 2024). Sin embargo, no se ha realizado una revisión de revisiones sistemáticas (umbrella review) centrada específicamente en personas con DT2 y sobrepeso u obesidad, lo cual limita la capacidad de los clínicos y formuladores de políticas para tomar decisiones basadas en evidencia sintetizada de más alto nivel.

Además, el perfil de seguridad de semaglutida, incluyendo eventos adversos gastrointestinales y reportes emergentes como disfunción eréctil o neuropatía óptica isquémica, requiere un análisis comparado entre revisiones para establecer la solidez de la evidencia disponible.

2. JUSTIFICACIÓN

Los agonistas GLP-1, y particularmente la semaglutida, han surgido como una de las estrategias terapéuticas más prometedoras para abordar simultáneamente el control glucémico y la reducción ponderal. La evidencia derivada de ensayos clínicos como SUSTAIN-6, PIONEER-6 y STEP 2 ha demostrado reducciones significativas de la hemoglobina glicosilada y del peso corporal, junto con disminución del riesgo de eventos cardiovasculares mayores (M. Davies et al., 2021; Marso et al., 2016). Asimismo, estudios de revisiones sistemáticas son consistentes en su eficacia sostenida y perfil de seguridad favorable (Husain et al., 2020; Kobo et al., 2024; Pillarisetti & Agrawal, 2025).

Sin embargo, las múltiples revisiones sistemáticas publicadas en los últimos años presenta heterogeneidad metodológica, diferencias en las dosis evaluadas y variaciones en los desenlaces analizados, lo que fragmenta la interpretación global de la evidencia. Algunas revisiones incluyen poblaciones mixtas (con y sin DT2), otras combinan comparadores activos disímiles (liraglutida, dulaglutida, tirzepatida) y muchas difieren en la evaluación de la calidad metodológica o en la gestión de la heterogeneidad. Esta dispersión limita la posibilidad de establecer conclusiones consistentes sobre la efectividad y seguridad integral de la semaglutida en personas con DT2 y sobrepeso u obesidad.

Por lo tanto, resulta pertinente realizar una revisión de revisiones que sintetice y evalúe críticamente la evidencia secundaria existente, para lograr un nivel de análisis superior. Desde una perspectiva clínica y de salud pública, esta síntesis resulta altamente relevante, pues el uso racional de semaglutida podría contribuir a reducir la carga de complicaciones cardiovasculares, mejorar la calidad de vida de los pacientes y optimizar los recursos sanitarios en poblaciones con alta prevalencia de obesidad y diabetes. De este modo, la presente investigación no solo responde a una necesidad científica de integración crítica de la evidencia, sino también a una necesidad práctica de fortalecer la toma de decisiones terapéuticas basadas en evidencia robusta.

3. MARCO TEORICO

3.1. Diabetes tipo 2, fisiopatología y relación con la obesidad

La DT2, se debe a la combinación de dos factores principales: la secreción defectuosa de insulina por las células β pancreáticas y la incapacidad de los tejidos sensibles a la insulina para responder adecuadamente a la misma (Galicia-Garcia et al., 2020).

La disfunción progresiva de las células β pancreáticas constituye un componente central. Tradicionalmente atribuida a la muerte celular, evidencia reciente apunta hacia una disfunción mediada por múltiples mecanismos moleculares inducidos por el entorno metabólico característico de la obesidad, como la hiperglucemia, hiperlipidemia y la inflamación crónica (Galicia-Garcia et al., 2020).

Estos factores generan un ambiente tóxico que incluye estrés del retículo endoplasmático (RE), estrés oxidativo, inflamación y acumulación de amiloide, afectando la viabilidad y funcionalidad de las células β . La exposición crónica a ácidos grasos libres (FFA) y glucosa elevada activa la respuesta a proteínas mal plegadas (UPR), altera la homeostasis del calcio intracelular, y promueve la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Estos eventos favorecen señales proapoptóticas y respuestas inflamatorias, como la liberación de IL-1 β , que contribuyen al deterioro estructural y funcional de los islotes pancreáticos (Galicia-Garcia et al., 2020).

La resistencia a la insulina, característica en la mayoría de pacientes con obesidad, no solo afecta al músculo esquelético, sino también al hígado y al tejido adiposo, lo que perpetúa un ciclo de hiperglucemia y dislipidemia. La acumulación de grasa ectópica, en especial la visceral y hepática, contribuye al desarrollo de este estado metabólico alterado. Estudios recientes señalan que la lipotoxicidad y la inflamación de bajo grado inducen alteraciones en la señalización de la insulina y promueven cambios epigenéticos en las células β , acelerando la progresión hacia la T2D (Galicia-Garcia et al., 2020; Lee et al., 2021).

Además, se ha observado que fallos en el plegamiento de proinsulina, la síntesis de insulina o en el transporte de glucosa (como la expresión reducida del transportador GLUT2) afectan la secreción hormonal y la comunicación intracelular dentro de los islotes, exacerbando la hiperglucemia (Galicia-Garcia et al., 2020). En este sentido se producen consecuencias metabólicas que derivan en consecuencias tanto a largo como a

controlado, sobre todo en personas con predisposición genética y factores de riesgo no controlados.

Riesgo cardiovascular aumentado en pacientes con T2D y obesidad.

El riesgo cardiovascular en pacientes con T2D y obesidad se encuentra significativamente incrementado debido a la coexistencia de alteraciones metabólicas que actúan de manera sinérgica. Estas condiciones suelen acompañarse de otros factores de riesgo cardiovascular, como HTA y la dislipidemia, que aceleran la aterogénesis y el daño vascular.

Desde el punto de vista lipídico, tanto la T2D como la obesidad se caracterizan por un perfil dislipidémico aterogénico, en el que predominan concentraciones elevadas de triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), junto con niveles reducidos de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL). Aunque los valores de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) suelen ser normales, las partículas de LDL tienden a ser más pequeñas y densas, lo que incrementa su capacidad de penetrar el endotelio y favorecer la formación de placas ateroscleróticas (Lecube, 2024).

La distribución del tejido adiposo también desempeña un papel relevante. El acúmulo de grasa visceral o abdominal se asocia a mayor riesgo metabólico, dado su alto grado de lipólisis y liberación de ácidos grasos libres al sistema portal, lo que promueve resistencia a la insulina e inflamación sistémica. Además, el tejido adiposo gluteofemoral actúa como un depósito metabólicamente más inerte, con menor actividad lipolítica y mayor capacidad de almacenamiento de ácidos grasos, ofreciendo cierta protección cardiovascular al limitar la exposición hepática y sistémica a los lípidos circulantes.

En pacientes con obesidad y DT2, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia contribuyen al desarrollo de HTA mediante varios mecanismos: aumento de la reabsorción renal de sodio, activación del sistema nervioso simpático y del eje renina–angiotensina–aldosterona, y disfunción endotelial. La presencia de HTA induce cambios estructurales en el corazón, manifestándose como engrosamiento de las paredes ventriculares (remodelado concéntrico) o hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo cuando aumenta su masa. En contraste, en la obesidad sin hipertensión suele predominar una dilatación progresiva de la cavidad ventricular con escaso engrosamiento de la pared, generando una hipertrofia excéntrica del ventrículo izquierdo. Estas alteraciones metabólicas, estructurales y hemodinámicas configuran un entorno proaterogénico y

proinflamatorio que explica la elevada prevalencia de enfermedad cardiovascular en individuos con obesidad y T2D (Lecube, 2024).

Relación entre resistencia a la insulina, adiposidad visceral y progresión de la diabetes.

La relación entre insulina y glucagón constituye un eje central en la homeostasis metabólica, ya que define el equilibrio anabólico o catabólico del organismo. Esta proporción regula la actividad de enzimas clave mediante procesos de fosforilación y desfosforilación, modulando rutas metabólicas esenciales como la glucólisis, la gluconeogénesis y la lipogénesis. Además, la acción de la insulina no ocurre de manera aislada, sino en interacción con otras moléculas hormonales como la hormona del crecimiento (GH) y el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), que influyen en la sensibilidad y eficacia de las vías de señalización insulínica (Galicía-García et al., 2020). Por otro lado, las catecolaminas —principalmente adrenalina y noradrenalina— estimulan la lipólisis y la glucogenólisis, aumentando la disponibilidad de ácidos grasos libres y glucosa en sangre como respuesta al estrés o a la demanda energética aguda. De manera complementaria, los glucocorticoides, como el cortisol, favorecen un entorno metabólico catabólico al potenciar la degradación de proteínas musculares, incrementar la gluconeogénesis hepática y promover la movilización de lípidos desde el tejido adiposo. La secreción sostenida o excesiva de estas hormonas contrarreguladoras puede alterar la acción de la insulina y contribuir al desarrollo de resistencia a la insulina, uno de los pilares fisiopatológicos de la T2D y del síndrome metabólico (Galicía-García et al., 2020).

En este contexto, tres órganos extrapancreáticos desempeñan un papel crítico en la respuesta a la insulina y en el mantenimiento del equilibrio energético: el músculo esquelético, principal responsable de la captación de glucosa posprandial; el tejido adiposo, que regula el almacenamiento y liberación de lípidos; y el hígado, órgano clave en la producción endógena de glucosa y en la modulación de las reservas energéticas. La alteración de la sensibilidad insulínica en cualquiera de estos tejidos impacta directamente en el metabolismo sistémico, contribuyendo a la hiperglucemia, dislipidemia y disfunción metabólica global (Lee et al., 2021)..

3.2. Beneficios de la reducción de peso en personas con obesidad sin diabetes

La pérdida de peso en pacientes con sobrepeso u obesidad, aún en ausencia de T2D, se traduce en múltiples beneficios clínicos significativos que abarcan factores cardiometabólicos, funcionales, respiratorios, reproductivos y de calidad de vida.

En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular y metabólicos, una pérdida de peso de aproximadamente 5 % a <10 % del peso corporal está asociada con mejoras notables en la presión arterial sistólica y diastólica, así como en los niveles de colesterol HDL (Ryan & Yockey, 2017). Además, una revisión dirigida por Dhar (2025) subraya que incluso pérdidas de peso de entre 2 % y 5 % se vinculan a mejoras en marcadores metabólicos como sensibilidad a la insulina, función ovárica y resultados reproductivos en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (Dhar et al., 2025). Estos hallazgos desafían el umbral tradicional del 5 % como meta mínima clínicamente relevante, al demostrar que incluso reducciones inferiores pueden ser beneficiosas.

Desde la perspectiva cardiovascular, los beneficios inician con pérdidas modestas. Según el informe del Diabetes Care, a partir del 3 %–5 % de pérdida de peso ya se observan mejoras progresivas, y a medida que la reducción ponderal aumenta, los beneficios cardiovasculares se intensifican, especialmente cuando otras intervenciones son más agresivas (American Diabetes Association, 2024). Asimismo, en el metaanálisis de Tahrani et al. (2022) se muestran efectos terapéuticos amplios: las grandes pérdidas de peso como las inducidas por semaglutida 2,4 mg o fármacos como fentermina/topiramato—mejoran marcadores de hipertensión, riesgo cardiovascular elevado, retardo en cáncer y alivio de articulaciones afectadas por osteoartritis, entre otros beneficios.

En poblaciones no diabéticas, el ensayo SELECT (Ryan et al., 2024) aportó evidencia prospectiva del impacto de la semaglutida en este grupo: adultos con obesidad o sobrepeso y enfermedad cardiovascular, tratados con semaglutida, mantuvieron pérdidas ponderales sostenidas durante 65 semanas y hasta 4 años, logrando una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) en un 20 % en comparación con placebo (Ryan et al., 2024).

Más allá de los factores cardiometabólicos, la pérdida de peso también genera mejoras en la movilidad, el dolor articular y la calidad de vida funcional en personas con sobrepeso. Ryan (2017) documentó que reducciones del 10 % del peso aliviaron los síntomas y

mejoraron la función en rodillas afectadas por osteoartritis, mejorando indicadores como depresión, movilidad, disfunción sexual e incontinencia urinaria. Esto refuerza el carácter multidimensional de los beneficios del control del peso.

En términos de mortalidad y comorbilidades graves, aunque en personas con obesidad sin diabetes la evidencia prospectiva directa es más escasa, la cirugía bariátrica (tratamiento extremo de pérdida de peso) ha demostrado una reducción del 30 % en mortalidad por todas las causas entre obesos sin diabetes, así como un descenso del 44 % en incidencia de cánceres relacionados con obesidad, lo que permite inferir posibles beneficios similares tras una pérdida substancial de peso (Wiggins et al., 2020).

La evidencia indica que, incluso sin presencia de diabetes, la reducción del peso corporal en personas con sobrepeso u obesidad genera consecuencias clínicas positivas relevantes. Desde mejoras hemodinámicas y metabólicas intrínsecas hasta impactos favorables en la función articular, reproductiva, reproducción y supervivencia, los beneficios son tanto cuantificables como diversificados. Por lo tanto la promoción de pérdida de peso, se afianza como intervención terapéutica integral en esta población, más allá de la prevención de la diabetes, con impacto en múltiples sistemas humanos.

3.3. Importancia del control glucémico y la pérdida de peso en T2D

Los objetivos del tratamiento de la T2D son prevenir y también retrasar las complicaciones y mantener calidad de vida. Esto requiere el control de la glucemia y gestión de los factores de riesgo cardiovascular, un seguimiento regular y, fundamentalmente, un enfoque centrado en el paciente para fomentar su participación en actividades de autocuidado (M. J. Davies et al., 2018). Además la reducción de HbA1c y peso representan pilares fundamentales en pacientes con T2D (M. J. Davies et al., 2018; Taylor, 2020). Tan solo una pérdida de peso del 3 al 7 % reduce el riesgo de diabetes en personas en riesgo y mejora la glucemia en aquellas con diabetes (American Diabetes Association et al., 2022).

El control glucémico estricto en DT2 reduce de forma significativa el riesgo de complicaciones microvasculares, como retinopatía, nefropatía y neuropatía (American Diabetes Association et al., 2022; M. J. Davies et al., 2018). Evidencias de estudios longitudinales han demostrado que mantener niveles de HbA1c cercanos al rango objetivo disminuye la progresión de la retinopatía diabética y reduce la incidencia de albuminuria y deterioro de la función renal (M. J. Davies et al., 2018). A nivel

macrovascular, aunque el efecto es menos inmediato que en las complicaciones microvasculares, un control glucémico sostenido contribuye a reducir la incidencia de eventos cardiovasculares a largo plazo, especialmente cuando se inicia de manera temprana y se combina con control multifactorial de otros factores de riesgo(American Diabetes Association et al., 2022; M. J. Davies et al., 2018).

La pérdida de peso, por su parte, ejerce un papel complementario y potente en la reducción de riesgo vascular en T2D (ElSayed et al., 2022). La disminución del tejido adiposo visceral mejora la sensibilidad a la insulina, reduce la inflamación sistémica y favorece un perfil lipídico más favorable (American Diabetes Association et al., 2022). Estas mejoras metabólicas se traducen en menor progresión de daño microvascular y, en el ámbito macrovascular, en una reducción del riesgo de eventos como infarto de miocardio o accidente cerebrovascular (American Diabetes Association et al., 2022). Incluso pérdidas de peso moderadas (5–10 % del peso corporal) se han asociado con beneficios clínicamente relevantes en la presión arterial, el perfil lipídico y el control glucémico (American Diabetes Association et al., 2022).

En este contexto, la semaglutida representa una opción terapéutica que podría potenciar ambos mecanismos protectores (American Diabetes Association et al., 2022; M. J. Davies et al., 2018). Como agonista del receptor GLP-1, no solo mejora el control glucémico reduciendo la glucosa posprandial y en ayunas(M. J. Davies et al., 2018), sino que también favorece una pérdida de peso clínicamente significativa, en parte por la reducción del apetito y el enlentecimiento del vaciamiento gástrico (American Diabetes Association et al., 2022; M. J. Davies et al., 2018). Estos efectos combinados podrían reducir de manera sinérgica el riesgo de complicaciones microvasculares al disminuir la glucotoxicidad y el estrés oxidativo (American Diabetes Association et al., 2022), y el riesgo macrovascular mediante la mejora del perfil hemodinámico y metabólico(American Diabetes Association et al., 2022). Además, algunos estudios han mostrado que los agonistas GLP-1, incluida la semaglutida, pueden tener efectos cardiovasculares directos que contribuyen a una menor incidencia de eventos aterotrombóticos (M. J. Davies et al., 2018).

Beneficios de la reducción de peso en pacientes con diabetes mellitus

La reducción de peso en personas con DT2 y obesidad constituye una de las intervenciones más efectivas para mejorar el control metabólico, reducir complicaciones

cardiovasculares y, en algunos casos, alcanzar la remisión de la enfermedad (Husain et al., 2020; Kalra & Sahay, 2020). Los efectos beneficiosos se observan con distintos métodos (intervenciones dietarias y de estilo de vida, farmacoterapia y cirugía metabólica), siendo su magnitud y sostenibilidad determinantes para los resultados clínicos a corto y largo plazo (Davidson, 2024).

Beneficios metabólicos

Los efectos metabólicos de la pérdida ponderal son rápidos y cuantificables. Programas de intervención intensiva en estilo de vida han evidenciado reducciones significativas en la HbA1c y mejora en el perfil metabólico. En un programa escalable de manejo de peso en adultos con DT2, se reportó una disminución media de HbA1c de -0.8% , acompañada de una pérdida ponderal del 5.7% a las 24 semanas (Apolzan John et al., 2023). De forma similar, intervenciones con dietas muy bajas en calorías (VLCD) han mostrado mejoras en la resistencia a la insulina y en la función mitocondrial en células mononucleares periféricas, lo que indica un restablecimiento parcial de la homeostasis metabólica celular tras pérdida moderada de peso (Bosch-Sierra et al., 2024). Además, este tipo de intervenciones también inducen cambios favorables en las subfracciones lipídicas y reducen marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo (Bosch-Sierra et al., 2024).

La cirugía metabólica representa una de las intervenciones más potentes, ya que incrementa la sensibilidad insulínica desde el primer mes y mantiene beneficios durante más de un año, aunque los efectos sobre la secreción y el aclaramiento de insulina muestran variabilidad (Rinaldi et al., 2020). En series comparativas, pérdidas sustanciales de peso ($>20\text{--}25\%$) tras cirugía o dietas extremas se asociaron con descensos marcados en glucemia en ayunas y resistencia a la insulina, tanto en humanos como en primates (Shah et al., 2023).

Beneficios cardiovasculares

La pérdida de peso también se asocia con una reducción del riesgo cardiovascular y renal, especialmente cuando se logra mantener el control metabólico a largo plazo. En el estudio Look AHEAD, los participantes que alcanzaron remisión de la diabetes presentaron una menor tasa de eventos cardiovasculares compuestos (HR 0.60; IC 95 %: 0.47–0.79) y una reducción del riesgo de enfermedad renal crónica de alto riesgo (HR 0.67; IC 95 %: 0.52–0.87), tras seguimiento prolongado y ajustado por factores clínicos (Gregg & Bancks, 2023). Aunque el ensayo Look AHEAD original no mostró diferencias globales en

eventos cardiovasculares entre grupos, análisis post-hoc sugieren que la magnitud y persistencia de la pérdida de peso, junto con niveles elevados de actividad física, son determinantes para la protección cardiovascular (Davidson, 2024).

Remisión de la diabetes

La remisión de DT2 es un resultado alcanzable en un subgrupo de pacientes y depende de la magnitud de la pérdida de peso, la duración de la enfermedad y el tratamiento basal. En una cohorte quirúrgica, el 79.5 % de los pacientes logró resolución de la diabetes a los dos años, con mayor probabilidad en aquellos con IMC preoperatorio más elevado, ausencia de complicaciones macrovasculares, duración de la diabetes menor a cinco años y sin uso de insulina al inicio (Mateo-Gavira et al., 2021). Datos de registro nacional indican que el 67 % de los pacientes insulino dependientes dejaron de requerir insulina un año después de cirugía, sin diferencias significativas entre técnicas una vez ajustado por la magnitud de pérdida de peso y variables demográficas (McGlone et al., 2020). No obstante, incluso con reducciones de peso sustantivas, la recuperación total de la función de las células β pancreáticas no siempre es completa en pacientes con diabetes de larga evolución (Rinaldi et al., 2020; Shah et al., 2023). Sin embargo debe tomarse con cuidado la reducción del peso debido a que cualquier pérdida de peso súbita podría ser una amenaza para la salud, por lo que es necesario realizar una evaluación individualizada para las necesidades de cada paciente hasta encontrar un equilibrio entre los beneficios de la reducción de la resistencia a la insulina y la velocidad de la pérdida de peso. Se hace énfasis en la comparación y elección de una estrategia adecuada.

Comparación de métodos

La magnitud de la pérdida de peso y el impacto metabólico varían según el tipo de intervención. En programas intensivos de estilo de vida, las pérdidas de peso se sitúan alrededor del 5–10 %, con reducciones de HbA1c de -0.8 % y beneficios sostenidos si se mantiene al menos un 7 % a un año (Apolzan John et al., 2023; Khater et al., 2023). En farmacoterapia, los agonistas incretínicos combinados con intervención en estilo de vida pueden lograr reducciones cercanas al 15 % a los 18 meses, con descensos de HbA1c de -1.4 puntos porcentuales y altas tasas de normalización glucémica (Boyd et al., 2023). La cirugía metabólica, por su parte, permite pérdidas de peso del 22–37 %, con reducciones rápidas de glucemia e insulinoresistencia y tasas de remisión superiores al 65 % a un año (Mateo-Gavira et al., 2021; McGlone et al., 2020).

Magnitud y sostenibilidad

La magnitud y sostenibilidad de la pérdida de peso determinan la extensión de los beneficios clínicos. En una cohorte longitudinal de 15 años, los pacientes que mantuvieron al menos un 7 % de pérdida ponderal al año conservaron reducciones sostenidas (9–11 %) y mejores perfiles lipídicos, además de un control glucémico más estable (Khater et al., 2023). De manera similar, análisis de bases de datos amplias muestran que reducciones ≥ 15 % del IMC se asocian con mejoras significativas en HbA1c, presión arterial y menor utilización de fármacos (Kan et al., 2023). En otro estudio se evidenció que tras la cirugía metabólica, alcanzar un IMC dentro del rango saludable confiere mayores beneficios que la mera reducción porcentual de peso, con mejores desenlaces metabólicos en pacientes con IMC preoperatorio < 34.9 kg/m² según los hallazgos de (Shen et al., 2024).

Para mejor comprensión comparativa de los efectos de las diferentes estrategias de reducción de peso en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se sintetizan en la Tabla 1 los hallazgos principales reportados en la literatura. En ella se presentan las magnitudes típicas de pérdida ponderal, los cambios en HbA1c, la probabilidad de alcanzar remisión o suspender insulina, así como la durabilidad de los efectos y consideraciones clínicas relevantes. Esta síntesis contrasta el impacto relativo de las intervenciones basadas en estilo de vida, la farmacoterapia moderna y la cirugía metabólica, resaltando sus beneficios y limitaciones de manera estructurada. En la Tabla 1 los valores de pérdida de peso, cambios en HbA1c y tasas de remisión representan promedios reportados en cada tipo de intervención y pueden variar según características individuales.

Tabla 1.

Comparación de intervenciones para la reducción de peso y control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Intervención	Pérdida de peso típica	Cambio en HbA1c	Remisión / Cese de insulina	Durabilidad de efectos	Consideraciones clínicas
Estilo de vida intensivo / dieta	5–10 % a corto/mediano plazo (ej. 5.7 % a 24 sem)	–0.8 % a 24 semanas	Remisiones posibles si pérdida ≥ 7 % sostenida; beneficios si se mantiene ≥ 1 año	6–12 meses; sostenido a 15 años si ≥ 7 % mantenido	Bajo riesgo; depende de adherencia y seguimiento continuo.
Farmacoterapia (agonistas incretínicos + IL1)	15 % a 18 meses	–1.4 p.p. en cohortes reales	~73 % normalizan HbA1c en 12 meses	12–18 meses mientras dure el tratamiento	Efectiva y menos invasiva; requiere uso continuo y monitorización de seguridad.
Cirugía bariátrica / metabólica	22–37 % en series clínicas; 63	Reducción rápida y marcada;	79.5 % resolución a 2 años ; 67 %	2–5 años o más, con mantenimiento	Mayor eficacia en pérdida de peso y remisión; riesgo

% exceso de peso perdido	mejora notable en resistencia insulínica	cesan insulina a 1 año	parcial a largo plazo	quirúrgico y complicaciones posibles.
-----------------------------	--	---------------------------	--------------------------	---

Abreviaturas: HbA1c = hemoglobina glicosilada; ILI = intervención intensiva en estilo de vida (intensive lifestyle intervention); IMC = índice de masa corporal; RYGB = bypass gástrico en Y de Roux; % exceso de peso perdido = porcentaje del exceso de peso corporal eliminado respecto al peso ideal estimado.

Autor: Elaboración propia

3.4. Agonistas del receptor GLP-1: mecanismo de acción y beneficios clínicos

Los agonistas del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) son una clase de medicamentos utilizados para tratar la DT2 y la obesidad. Como grupo farmacológico, se encuentran entre las diversas opciones farmacológicas para estas enfermedades endocrinas. La función de los agonistas del GLP-1 es reducir los niveles séricos de glucosa y, por lo tanto, controlar el metabolismo en los pacientes afectados (Collins & Costello, 2025). Ejemplos de estos fármacos incluyen exenatida, liraglutida, dulaglutida y semaglutida. Sin embargo, se debe considerar la adición de un análogo del GLP-1 en pacientes con contraindicación o intolerancia a la metformina, en pacientes con una hemoglobina A1c superior al 1,5 % por encima del objetivo, o en pacientes que no alcanzan su objetivo de A1c en 3 meses, especialmente en pacientes con aterosclerosis, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica (Collins & Costello, 2025).

Acción sobre páncreas, estómago y sistema nervioso central.

Los agonistas del receptor del péptido similar a glucagón tipo 1 (GLP-1) imitan la acción de esta incretina, cuya función principal es estimular secreción insulínica dependiente de glucosa. Aunque este efecto se encuentra disminuido en personas con T2D, niveles farmacológicos de GLP-1 restauran parcialmente dicha respuesta. Además de estimular la insulina, estos fármacos inhiben la secreción de glucagón en condiciones de hiperglucemia, retrasan el vaciamiento gástrico y aumentan la sensación de saciedad (Collins & Costello, 2025).

A nivel pancreático, reducen la apoptosis de células β y promueven su regeneración. En el ámbito metabólico y cardiovascular, inducen pérdida de peso (aproximadamente 2,9 kg frente a placebo), disminuyen la presión arterial, el colesterol total y mejoran parámetros cardiovasculares como la función endotelial, la fracción de eyección

ventricular y el flujo coronario. También se ha demostrado su capacidad para reducir la hemoglobina glicosilada (HbA1c) en aproximadamente 1%, mejorar la captación muscular de glucosa y reducir la producción hepática de glucosa (Collins & Costello, 2025).

Beneficios sobre glucemia, peso y riesgo cardiovascular.

Los agonistas del receptor GLP-1 han demostrado beneficios clínicos sustanciales en el control glucémico, la reducción de peso y la disminución del riesgo cardiovascular en pacientes con T2D. En un metaanálisis de 45 ensayos clínicos aleatorizados con seguimiento ≥ 52 semanas (Alexander et al., 2022). reportaron que los GLP-1RA redujeron significativamente los niveles de hemoglobina A1c comparados con placebo (diferencia media $-0,67\%$; IC95%: $-0,77$ a $-0,58$) y con otros fármacos antihiper glucemiantes ($-0,37\%$; IC95%: $-0,53$ a $-0,22$) (Alexander et al., 2022).

Asimismo, se observó una reducción significativa en el peso corporal frente a placebo ($-1,84$ kg; IC95%: $-2,37$ a $-1,30$) y aún mayor frente a otros hipoglucemiantes ($-3,39$ kg; IC95%: $-4,13$ a $-2,66$), con mayores diferencias frente a sulfonilureas, insulina y tiazolidinedionas. En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular, se reportó una disminución de la presión arterial sistólica ($-1,75$ mmHg vs placebo) y del colesterol LDL, además de una reducción del riesgo de eventos macrovasculares como el accidente cerebrovascular (RR 0,86; IC95%: 0,78–0,95) y del desenlace MACE (RR 0,87; IC95%: 0,82–0,93). También se evidenció una disminución en los eventos renales (RR 0,85; IC95%: 0,80–0,90) y en la mortalidad por todas las causas (RR 0,89; IC95%: 0,84–0,94) comparado con placebo (Alexander et al., 2022).

3.5. Semaglutida: perfil farmacológico, eficacia y seguridad

La semaglutida oral es el primer y único análogo de GLP-1 accesible en forma de comprimido, y es una novedosa opción terapéutica para adultos con DM2 que tienen problemas para controlar su azúcar en sangre con su medicación actual para la diabetes. El comité de medicamentos humanos de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobó los comprimidos de semaglutida de 7 mg o 14 mg para pacientes con T2D en enero de 2020, tras la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) en septiembre de 2019. En varios ensayos controlados aleatorizados (ECA), se demostró que la semaglutida oral es segura y eficaz para reducir

la hemoglobina A1c (HbA1c), el peso corporal y la aparición de eventos adversos en sujetos con DT2.

Más allá de su disponibilidad oral, la semaglutida se caracteriza por una semivida prolongada (7 días) que permite la administración semanal en su formulación subcutánea y exposición estable en la vía oral gracias al promotor de absorción SNAC. Esta molécula estabiliza el péptido frente a la degradación gástrica y facilita su transporte transcelular en el estómago, lo que convierte a la semaglutida en un fármaco único entre los agonistas del receptor GLP-1 (X.-D. Yang & Yang, 2024). En estudios farmacocinéticos, la biodisponibilidad de la semaglutida oral es baja (1 %), pero suficiente para inducir efectos clínicos comparables a los de la formulación inyectable, lo que amplía la adherencia terapéutica y ofrece alternativas a pacientes que rechazan la inyección subcutánea (Husain et al., 2020). Esta versatilidad ha consolidado su posición en guías internacionales como una opción de primera línea en pacientes con T2D y alto riesgo cardiovascular.

Beneficios sobre HbA1c, peso corporal, MACE.

La semaglutida ha demostrado beneficios significativos en el control de la hemoglobina A1c (HbA1c), el peso corporal y la reducción de los eventos cardiovasculares adversos graves (MACE) en pacientes con DT2. Los estudios clínicos indican que la semaglutida puede reducir los niveles de HbA1c en aproximadamente un 1,1% y el peso corporal en unos 4,88 kg en la práctica rutinaria (Wang et al., 2024). Además, una revisión sistemática reveló una reducción del 32% en el riesgo de desarrollar MACE, con una razón de probabilidades acumulada de 0,68, lo que puso de manifiesto sus efectos protectores cardiovasculares (Y. Li et al., 2024). Los beneficios de la semaglutida se extienden a los pacientes con distintos grados de función renal, lo que reduce de forma constante el riesgo de MACE en diferentes subgrupos (Rossing et al., 2023). Además, la semaglutida oral ha demostrado mejorar los parámetros metabólicos, incluidas reducciones significativas del colesterol LDL y de la presión arterial, lo que refuerza aún más su función en la gestión integral del riesgo cardiovascular (Yanai et al., 2022). En general, la semaglutida se perfila como una potente opción terapéutica para los pacientes con T2D, ya que aborda aspectos críticos del control glucémico, el control del peso y la salud cardiovascular (Kobo et al., 2024).

La evidencia procedente de los ensayos SUSTAIN-6 y PIONEER-6 demostró que la semaglutida reduce significativamente la HbA1c (−1.0 a −1.5 %) y el peso corporal (−3.5

a -6.0 kg) frente a placebo, con un perfil de eficacia superior al de otros GLP-1 RA como liraglutida o dulaglutida (Marso et al., 2016; Pratley R et al., 2019). En el contexto cardiovascular, un metaanálisis reciente reportó que la semaglutida reduce el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (MACE) en un 14 %, siendo particularmente eficaz en la reducción de ictus no fatal (Eliaschewitz & Canani, 2021). Estos hallazgos se han replicado en entornos de práctica real, donde pacientes tratados con semaglutida oral experimentaron disminuciones de HbA1c cercanas a -1.1 % y pérdidas de peso de hasta 5–6 kg en 12 meses, con mejoras simultáneas en la presión arterial sistólica y el colesterol LDL (X.-D. Yang & Yang, 2024). De esta forma, la semaglutida se sitúa como uno de los fármacos más consistentes en lograr beneficios integrales en control glucémico, peso y riesgo cardiovascular.

Eventos adversos de la semaglutida

Los efectos secundarios frecuentes del tratamiento con semaglutida en pacientes con T2D incluyen principalmente problemas gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea, que están relacionados con la dosis y se notifican con frecuencia en entornos clínicos (Andreadis et al., 2018; A. Li et al., 2023). Otros efectos adversos notables incluyen la pancreatitis aguda, la enfermedad de la vesícula biliar y la lesión renal aguda, junto con complicaciones poco frecuentes como la neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (Bando, 2024; Smits & Van Raalte, 2021). Además, algunos pacientes presentan alteraciones en la sensibilidad gustativa, lo que se conoce como “lengua ozéptica”, que afecta aproximadamente al 6% de los usuarios (Bando, 2024). Si bien la semaglutida generalmente se tolera bien, estos efectos secundarios requieren un asesoramiento y un seguimiento cuidadosos por parte de los pacientes, especialmente en aquellos pacientes con historiales médicos complejos (Isaacs et al., 2021). En general, comprender estos efectos secundarios es crucial para optimizar los resultados terapéuticos y garantizar que los pacientes sigan los regímenes de tratamiento (Pillarisetti & Agrawal, 2025).

El perfil de seguridad de la semaglutida refleja el de la clase GLP-1, con predominio de eventos gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea, que aparecen en hasta un 20–30 % de los pacientes, especialmente en fases tempranas de titulación (Andreadis et al., 2018; A. Li et al., 2023). Aunque en la mayoría de los casos estos síntomas son leves y transitorios, representan la causa más frecuente de discontinuación. Además, se han documentado riesgos poco comunes como pancreatitis aguda, colelitiasis y, más

recientemente, neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (Bando, 2024; Smits & Van Raalte, 2021). Datos de farmacovigilancia han descrito también alteraciones sensoriales como la llamada “lengua ozépica”, que afecta alrededor del 6 % de los usuarios (Bando, 2024). En contraste, la hipoglucemia es rara en monoterapia, pero aumenta significativamente en combinación con insulina o sulfonilureas, lo que obliga a ajustar las dosis concomitantes (Tuttle Kr et al., 2023). Estos hallazgos subrayan la necesidad de un seguimiento individualizado y de estrategias de titulación progresiva para maximizar la tolerabilidad y adherencia al tratamiento.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La T2D y la obesidad constituyen dos de los principales problemas de salud pública a nivel mundial, con prevalencia creciente que impacta de manera significativa en la morbilidad, la mortalidad y costos sanitarios. A nivel global, se estiman 589 millones de adultos con diabetes (20–79 años), con un gasto sanitario directo de alrededor de 1 billón USD y 3.4 millones de muertes atribuibles en 2024 según (International Diabetes Federation, 2025). En paralelo, la prevalencia de obesidad ha aumentado de forma sostenida: en 2022, 1 de cada 8 personas vivía con obesidad; 2.5 mil millones de adultos tenían sobrepeso y 890 millones obesidad (World Health Organization, 2025). Estos datos se sustentan además en el análisis global de la colaboración NCD-RisC, que documenta >1000 millones de personas con obesidad en 2022 y la inversión del patrón (obesidad superando a la delgadez) en la mayoría de países (NCD Risk Factor Collaboration, 2024).

La obesidad y el sobrepeso son la norma entre quienes viven con DT2: 80–90 % de los pacientes con DT2 presentan exceso ponderal según (American Society for Metabolic and Bariatric Surgery, 2025; Nianogo & Arah, 2022). Este solapamiento potencia el riesgo de complicaciones cardio-metabólicas; en promedio, las personas con DT2 tienen un riesgo 1.5–2 veces mayor de enfermedad cardiovascular (ECV) frente a la población sin DT2 (Ahmad et al., 2024), y series poblacionales indican riesgos de mortalidad y eventos cardiovasculares 2–4 veces superiores (Rawshani et al., 2018).

Entre las opciones farmacológicas con impacto ponderal y glucémico, semaglutida (agonista del receptor GLP-1) ha mostrado reducciones de peso y mejorías glucémicas clínicamente relevantes. En adultos con DT2 y sobrepeso/obesidad del ensayo STEP 2, la pérdida media fue de –9.6 % a la semana 68 con semaglutida 2.4 mg vs –3.4 % con placebo (M. Davies et al., 2021). La evidencia disponible muestra beneficios en la reducción de peso, la mejora del control glucémico y la disminución del riesgo cardiovascular (Ahrén et al., 2018; Marso et al., 2016), aunque también se han reportado efectos adversos frecuentes, particularmente de tipo gastrointestinal, y recientemente se han descrito posibles riesgos emergentes como disfunción eréctil y neuropatía óptica isquémica.

Si bien existen múltiples revisiones sistemáticas y metaanálisis que han evaluado la eficacia y seguridad de la semaglutida, los hallazgos permanecen dispersos y heterogéneos. Esta escasez de síntesis integral de evidencia específicamente en DT2 y

obesidad limita la capacidad de clínicos, investigadores y responsables de políticas sanitarias para establecer recomendaciones basadas en información de más alto nivel. Por lo tanto, resulta prioritario reunir, evaluar críticamente y resumir la evidencia existente sobre semaglutida en esta población, con el fin de orientar la práctica clínica y contribuir a la toma de decisiones informadas.

Pregunta de investigación

Esta revisión de basa en la siguiente estructura según el formato PICO: Población: Adultos con T2D y sobrepeso u obesidad; Intervención: Tratamiento con semaglutida; Comparador: Placebo o tratamiento activo (ej. otros GLP-1 RA, insulina, inhibidores SGLT2, etc.); Desenlaces: Cambio en peso corporal.

Pregunta estructurada: ¿Cuál es la efectividad y seguridad de semaglutida, en comparación con placebo u otros tratamientos, en adultos con T2D y sobrepeso u obesidad?

5. OBJETIVOS

Objetivo general

Sintetizar la evidencia existente sobre la efectividad y seguridad de semaglutida en adultos con T2D y sobrepeso u obesidad, mediante una revisión de revisiones sistemáticas publicadas.

Objetivos Específicos:

- a) Identificar revisiones sistemáticas publicadas que evalúan los efectos de semaglutida en el control glucémico y la reducción de peso en personas con T2D y sobrepeso u obesidad.
- b) Evaluar el efecto de la semaglutida en la reducción del peso en personas con T2D y sobrepeso u obesidad mediante revisión de revisiones sistemáticas.
- c) Evaluar la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas utilizando la herramienta AMSTAR-2.
- d) Analizar los hallazgos reportados sobre eventos adversos asociados al uso de semaglutida.

6. METODOLOGÍA

Esta revisión de revisiones sistemáticas se realizó de acuerdo con las directrices metodológicas del Joanna Briggs Institute (JBI) Manual for Evidence Synthesis (2024, Capítulo 9). El informe sigue los lineamientos PRISMA 2020 para revisiones sistemáticas. Se centrará en la síntesis de evidencia secundaria sobre la efectividad y seguridad de semaglutida en personas con T2D y sobrepeso u obesidad.

6.1 Criterios de Inclusión y exclusión:

Diseño: Se incluirán revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis que hayan evaluado los efectos de semaglutida en adultos con T2D y sobrepeso u obesidad.

Población: Adultos (≥ 18 años) diagnosticados con T2D y con sobrepeso u obesidad ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ para población general; $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ para asiáticos), según los criterios de cada estudio incluido.

Intervención: Tratamiento con semaglutida en cualquier dosis, vía de administración y duración.

Comparadores: Placebo u otros tratamientos activos (ej. liraglutida, dulaglutida, insulina, inhibidores de SGLT2, cambios en el estilo de vida)

Desenlaces:

- **Primarios:** Cambio en peso corporal (kg o %), Cambio en HbA1c (%), Reducción del riesgo de eventos cardiovasculares (MACE)
- **Secundarios:** Efectos adversos (gastrointestinales, hipoglucemias, disfunción eréctil); Abandono del tratamiento por eventos adversos; Cambio en la calidad de vida.

Idioma y fecha: Sin restricción de idioma, limitado a estudios a partir de 2015

Se excluirán: Revisiones narrativas, revisiones rápidas, scoping reviews, protocolos y cartas al editor, y revisiones cuya población principal no sea diabética, o que incluyan una mezcla de poblaciones sin análisis por subgrupos.

6.2 Estrategia de Búsqueda

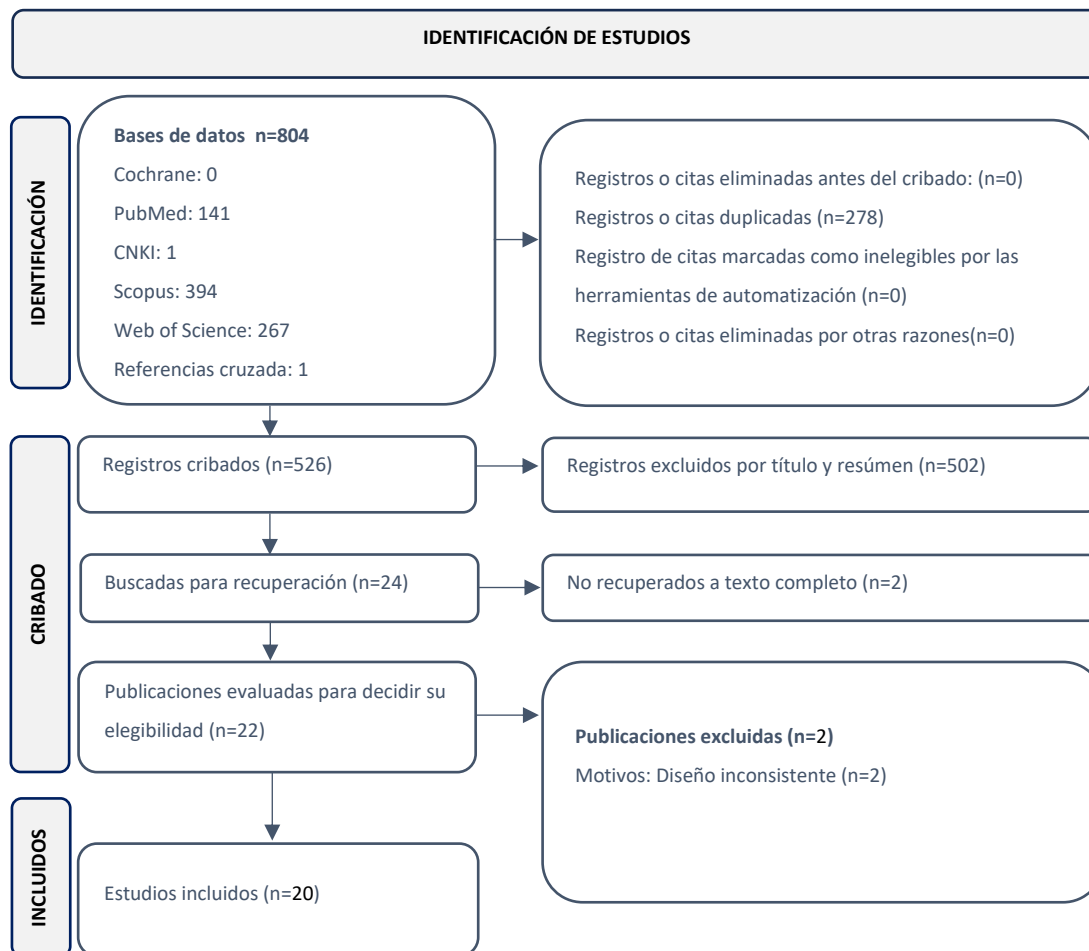
La búsqueda se finalizó el 4 de agosto de 2025. Esta se realizó sin restricciones de idioma con estudios a partir del año 2015 en 5 bases de datos (PubMed, Cochrane Library, CNKI, Scopus, Web of Science). Los términos de búsqueda incluyeron combinaciones con términos MeSH (Medical Subject Headings) relacionados con la semaglutida como intervención para la pérdida de peso en personas con Diabetes y obesidad. La estrategia de búsqueda fue la siguiente: **[Semaglutide AND Weight Loss AND Diabetes Mellitus AND (Obesity OR Overweight)]**. Esta estrategia fue adaptada a las bases de datos correspondientes.

Selección de Estudios

Se identificaron 804 registros mediante búsqueda en cinco bases de datos electrónicas. Tras eliminar duplicados (n=278), se cribaron 526 títulos y resúmenes. Se excluyeron (502) por no cumplir con los criterios de inclusión. Dos referencias no se recuperaron a texto completo, por lo que se revisaron completamente 22 referencias, de los cuales (20) cumplieron con los criterios de elegibilidad y fueron incluidos en la revisión. Se excluyeron dos referencias por diseño inconsistente con los criterios de inclusión. El proceso completo de selección se detalla en la Figura 1 (diagrama PRISMA).

Figura 1.

Diagrama de flujo (PRISMA) de selección de los estudios incluidos en la revisión



6.3 Extracción de Datos

La gestión de referencias se llevó a cabo utilizando Zotero. La extracción de datos se llevó a cabo de manera independiente por dos revisores, quienes utilizaron una matriz estandarizada en Microsoft Excel. Esta plantilla incluyó información general de cada revisión, como autor, año de publicación, revista, país de origen y registro de protocolo cuando estuvo disponible. Asimismo, se recopilaron las características metodológicas, entre ellas el diseño de la revisión (revisión sistemática con o sin metaanálisis), el tipo de estudios primarios incluidos, el número de estudios y participantes, el rango temporal de la búsqueda, las bases de datos empleadas, los criterios de inclusión y exclusión, la herramienta utilizada para la evaluación de la calidad metodológica y la forma en que se abordó la heterogeneidad y el sesgo de publicación.

También se extrajeron los datos relacionados con la población, específicamente la condición clínica de interés (T2D con sobrepeso u obesidad) y las características basales como edad promedio, índice de masa corporal y duración de la enfermedad. En cuanto a las intervenciones, se registraron las distintas dosis y vías de administración de

semaglutida, así como su comparación frente a placebo u otros agonistas del receptor GLP-1 y tratamientos activos.

Los desenlaces primarios considerados fueron la reducción de peso corporal, expresada tanto en kilogramos como en porcentaje del peso inicial, y la variación en los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c). Entre los desenlaces secundarios se incluyeron los eventos cardiovasculares mayores, la mortalidad, la hospitalización, los eventos adversos (particularmente gastrointestinales e hipoglucemia), la tasa de abandono del tratamiento y la calidad de vida. Para cada revisión, se sintetizaron los resultados principales en relación con estos desenlaces, diferenciando los efectos frente a placebo y frente a comparadores activos. Finalmente, se recogieron las limitaciones señaladas por los autores y se añadieron observaciones propias durante la evaluación.

6.4 Evaluación de la calidad de evidencia

La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas en esta umbrell review se evaluó utilizando la herramienta AMSTAR-2 (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews), que consta de 16 dominios orientados a valorar aspectos críticos y no críticos del diseño y ejecución de revisiones sistemáticas (Shea Bj et al., 2017). Esta herramienta permite clasificar el nivel de confianza en los resultados de cada revisión como alta, moderada, baja o críticamente baja, en función del grado de cumplimiento de los dominios considerados esenciales, tales como el registro prospectivo de protocolo, la exhaustividad de la búsqueda bibliográfica, la duplicación en la selección y extracción de datos, y la evaluación formal del riesgo de sesgo de los estudios primarios.

La evaluación fue realizada por un único revisor debido a la naturaleza del trabajo de titulación, siguiendo las recomendaciones del manual del Joanna Briggs Institute (Aromataris et al., 2024). Para cada revisión incluida se analizó el cumplimiento de los 16 dominios, se documentaron fortalezas y limitaciones específicas, y posteriormente se asignó una calificación global de acuerdo con las directrices de interpretación de AMSTAR-2. Los resultados de esta evaluación se organizaron en una matriz comparativa (Figura 2).

7. RESULTADOS

7.1 Características de las revisiones identificadas en la evaluación de la reducción de peso en personas con T2D y sobrepeso u obesidad.

Analizar los hallazgos reportados sobre eventos adversos asociados al uso de semaglutida

Se incluyeron 20 revisiones sistemáticas y metaanálisis, publicados entre 2021 y 2025, que evaluaron la eficacia y seguridad de la semaglutida en personas con T2D, sobrepeso u obesidad. El número de estudios primarios incorporados en cada revisión varió entre 6 y 61 ensayos clínicos aleatorizados (ECA), con tamaños muestrales que oscilaron desde 1.500 hasta más de 50.000 participantes.

La mayoría de las revisiones se enfocaron en ECA, mientras que algunas incluyeron también estudios no aleatorizados para desenlaces de seguridad (R. Zhang et al., 2023; Zhong et al., 2022). El rango temporal de búsqueda abarcó principalmente desde 2010 hasta 2023. En cuanto a la población, la mayoría de los metaanálisis consideraron adultos con obesidad con o sin T2D, aunque algunos se centraron exclusivamente en pacientes diabéticos (Zhong et al., 2022), mientras que otros ampliaron la inclusión a poblaciones con riesgo cardiovascular o insuficiencia renal.

Respecto a la intervención, la semaglutida se evaluó en diferentes formulaciones y dosis: Subcutánea semanal: 0,5 mg, 1,0 mg y 2,4 mg, u oral: 14 mg diarios.

Los comparadores más frecuentes fueron placebo, otros agonistas del receptor GLP-1 (liraglutida, dulaglutida, exenatida, albiglutida), y en menor medida tirzepatida o tratamientos estándar para la diabetes. Los desenlaces primarios evaluados incluyeron el cambio en el peso corporal y la HbA1c, mientras que los secundarios abarcaron eventos cardiovasculares, seguridad, efectos adversos gastrointestinales, abandono del tratamiento y calidad de vida.

En términos metodológicos, la mayoría de las revisiones registraron protocolo en PROSPERO y aplicaron herramientas formales de evaluación de calidad. La heterogeneidad entre estudios fue frecuente, atribuida a diferencias en dosis, duración del seguimiento y características basales de los participantes.

En la tabla 2 se se presentan las principales características metodológicas de las revisiones sistemáticas incluidas en esta umbrella review. Se detallan aspectos como el país o región de origen, el número de estudios evaluados, el tamaño muestral, las dosis de semaglutida

analizadas y los comparadores empleados, lo que permite contextualizar la heterogeneidad y el alcance de la evidencia disponible.

Tabla 2.

Características de las revisiones incluidas

Autor y año	País/Región	Evaluados	n	Dosis evaluadas	Comparadores
(Ding et al., 2020)	China	3	2066	14mg oral / 1mg SC	Exenatida
(Hashmi et al., 2025)	Internacional	15	15000	0.5–2.4 mg SC	Placebo, liraglutida
(Hong et al., 2025)	Corea del Sur	12	12500	2.4 mg SC	Placebo
(Hu et al., 2024)	China	27	28000	0.5–2.0 mg SC	GLP-1 RA (liraglutida, dulaglutida, exenatida)
(Ma et al., 2023)	China	35	32000	0.5–1.0 mg SC	Otros GLP-1 RA
(Moiz et al., 2024)	Pakistán	10	8000	1.0–2.4 mg SC	Placebo
(A. K. Singh et al., 2024)	India	16	14500	14 mg oral	Placebo
(A. Singh et al., 2025)	India	22	21000	2.4 mg SC	GLP-1 RA
(Smith et al., 2022)	EE.UU.	5	5700	2.4 mg SC	Placebo
(Stretton et al., 2023)	Reino Unido	6	3280	0.5–1.0 mg SC	Placebo
(Vosoughi et al., 2022)	Irán	18	12604	1.0–2.4 mg SC	Placebo
(J. Wen, How-Volkman, et al., 2024)	EE.UU.	15	16000	1.0–2.4 mg SC	Liraglutida
(J. Wen, Nadora, et al., 2024)	EE.UU.	9	5445	1.0–2.4 mg SC	Otros GLP-1 RA
(J. Wen et al., 2025)	EE.UU.	4	28827	2.4 mg SC	Tirzepatida
(Wong et al., 2025)	China	47	23244	1.0–2.4 mg SC	Placebo
(Xia et al., 2021)	China	36	11126	0.5–2.0 mg SC	GLP-1 RA
(Xie et al., 2022)	China	23	11545	1.0–2.4 mg SC	Liraglutida
(Xie et al., 2024)	China	27	15584	2,4 mg SC	Otros GLP-1 RA
(R. Zhang et al., 2023)	China	13	5838	2,4 mg SC	Placebo
(Zhong et al., 2022)	China	4	3447	0.5–2,4 mg SC	Placebo

Fuente: Elaboración propia

7.2 Efecto de la semaglutida sobre la reducción del peso

La semaglutida demostró reducciones de peso clínicamente relevantes, el efecto fue consistente y dependiente de la dosis. En obesidad/sobrepeso sin diabetes, 2,4 mg s.c./semana produjo pérdidas a largo plazo de –12,3 kg y –12,1% frente a placebo, con 33,4% de participantes logrando $\geq 20\%$ de pérdida (seguimientos ≥ 68 semanas) (Moiz et al., 2024; Zhong et al., 2022). El efecto fue mayor en no diabéticos que en diabéticos a igual dosis (–11,57% vs –6,34%) y con mayor heterogeneidad en no DM (I^2 64% vs 0%) (Hong et al., 2025). En análisis por dosis, 1,0 mg s.c. redujo el peso alrededor de –3,7 a

–6,0 kg frente a placebo, mientras que 2,4 mg s.c. alcanzó –12,47 kg; 14 mg oral mostró pérdidas cercanas a 1,0 mg s.c. en promedio (A. K. Singh et al., 2024; Xie et al., 2022; R. Zhang et al., 2023). Una red de metaanálisis que incluyó GLP-1 RA y SGLT2i posicionó a semaglutida 2,4 mg como la intervención con mayor descenso ponderal (MD –11,51 kg, IC95% –12,83 a –10,21) y también como una de las más eficaces en subpoblaciones (normoglucemia, prediabetes, T2D) (Ma et al., 2023; Smith et al., 2022).

En comparaciones activas, semaglutida superó consistentemente a liraglutida (ventaja ponderal agrupada –4,55 kg y descensos adicionales de –1,5 a –3,0 kg en revisiones con distintos contextos y dosis) (Stretton et al., 2023; Vosoughi et al., 2022; J. Wen, How-Volkman, et al., 2024; J. Wen, Nadora, et al., 2024). Frente a dulaglutida/exenatida, la diferencia favoreció a semaglutida (–2 a –3 kg) (J. Wen, Nadora, et al., 2024). No obstante, tirzepatida mostró mayor eficacia ponderal que semaglutida 2,4 mg en comparaciones directas/ajustadas (diferencia media –4,8 kg, y 4–5,4% de pérdida adicional; menor GI en dosis altas de tirzepatida) (A. Singh et al., 2025; J. Wen et al., 2025). En síntesis de fármacos emergentes (polagonistas), retatrutida y tirzepatida superaron a los GLP-1 RA tradicionales en porcentaje de pérdida, manteniéndose semaglutida 2,4 mg como referencia dentro de los agonistas GLP-1 de una sola diana (Xie et al., 2024). En la Tabla 3 se comparan las diferentes dosis de semaglutida en la reducción del peso corporal.

Tabla 3.

Efecto de la semaglutida sobre la reducción del peso

Dosis de semaglutida	Reducción de peso (kg)	Reducción de peso (%)	Comparador	Diferencia adicional
0,5 mg SC	–3,5 a –4,2	3–4 %	Placebo	—
1,0 mg SC	–4,5 a –6,0	4–6 %	Placebo	—
2,0 mg SC	–6,9	6–7 %	Placebo	—
2,4 mg SC	–9,0 a –12,4	10–12 %	Placebo	—
14 mg VO	–4,0 a –5,0	4–5 %	Placebo	—
1,0 mg SC	–1,5 a –2,3	2 %	Liraglutida	Superior
1,0–2,4 mg SC	–2,0 a –3,0	2–3 %	Dulaglutida / Exenatida	Superior
2,4 mg SC	–5,0	5 %	Tirzepatida	Inferior

Fuente: Elaboración propia

Efecto sobre el control glucémico

Además sobre el control glucémico, semaglutida mostró reducción de la HbA1c: Con dosis de 0,5–1,0 mg, las reducciones oscilaron entre –0,9% y –1,5% frente a placebo (Vosoughi et al., 2022; Zhong et al., 2022). La reducción de HbA1c siguió un gradiente dosis-respuesta: 2,4 mg s.c. (–1,48%), 1,0 mg s.c. (–1,36%) y liraglutida 1,8 mg (–1,23%) vs placebo (Xie et al., 2022). En red de metaanálisis GLP-1 RA/SGLT2i, semaglutida 2,4 mg fue de las intervenciones con mayor reducción de HbA1c (MD –1,49%, IC95% –2,07 a –0,92) y de glucosa en ayunas (MD –2,15 mmol/L, IC95% –2,83 a –1,59) (Ma et al., 2023). En comparación directa con liraglutida, semaglutida mostró ventaja adicional en HbA1c (–0,46%) y en glucosa en ayunas (WMD –1,23 mmol/L) (Vosoughi et al., 2022). En vida real con 14 mg oral, los rangos de efecto fueron –0,9% a –1,6% en estudios prospectivos y –0,4% a –1,8% en retrospectivos; el peso disminuyó –4,7 a –8,2 kg (prospectivos) y –1,4 a –9,0 kg (retrospectivos), con 0–18% de discontinuación global (A. Singh et al., 2025).

Efecto sobre eventos cardiovasculares

Solo una parte de las revisiones sintetizó desenlaces cardiovasculares mayores (MACE). En población con DT2, algunos metaanálisis que incorporan ensayos con seguimiento prolongado describen señales de reducción de MACE y de componentes individuales (infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular), si bien la certeza es moderada y depende de análisis con población fundamentalmente diabética y no de estudios diseñados ad hoc para eventos cardiovasculares (Hu et al., 2024; Xia et al., 2021). En revisiones centradas en obesidad sin DM, los ensayos (p. ej., STEP) no estuvieron dimensionados para MACE, por lo que las comparaciones frente a placebo son exploratorias y no permiten conclusiones firmes (Smith et al., 2022). Un metaanálisis narrativo indicó reducción de muerte cardiovascular con semaglutida oral 14 mg y liraglutida 1,8 mg, sin beneficios consistentes con otros GLP-1 RA (heterogeneidad alta y extrapolación entre poblaciones) (Hu et al., 2024). Para insuficiencia cardíaca, los resultados fueron discordantes entre subgrupos (Hu et al., 2024). En riñón, GLP-1 RA redujeron macroalbuminuria nueva/persistente sin impacto claro en eGFR o terapia renal sustitutiva (Hu et al., 2024). Globalmente, no se observaron diferencias consistentes en hospitalización por insuficiencia cardíaca, y la mortalidad se reportó de forma heterogénea o no fue un desenlace principal (Wong et al., 2025; R. Zhang et al., 2023).

Consistencia, heterogeneidad y posicionamiento terapéutico

La consistencia del beneficio ponderal y glucémico de semaglutida fue alta entre revisiones, con heterogeneidad atribuible a dosis, duración, vía y estado glucémico basal (Hong et al., 2025; Wong et al., 2025; R. Zhang et al., 2023). Como clase, los GLP-1 RA superan a placebo y SGLT2i en HbA1c (diferencia media de clase $-0,39\%$ a favor de GLP-1 RA) y logran mayores porcentajes de $\geq 5\%/\geq 10\%$ de pérdida de peso, con semaglutida 2,4 mg en el extremo superior del rango (Ma et al., 2023; Vosoughi et al., 2022). En comparación indirecta/directa, tirzepatida (y polagonistas como retatrutida) presenta efectos mayores en peso que semaglutida, con seguridad global comparable, por lo que semaglutida 2,4 mg se perfila como estándar GLP-1 y tirzepatida/retatrutida como escalones cuando el objetivo es maximizar la pérdida ponderal (A. Singh et al., 2025; J. Wen et al., 2025; Xie et al., 2024).

El efecto sobre peso fue mayor en no DM que en DT2 a igual dosis de 2,4 mg ($-11,6\%$ vs $-6,3\%$ del peso inicial en síntesis separadas por estatus de DM) (Hong 2025). Hubo gradiente dosis-respuesta: 2,4 mg s.c. $> 2,0$ mg $> 1,0$ mg $> 0,5$ mg; y 14 mg oral mostró reducciones similares a 1,0 mg s.c. (Xie 2022/2024; Stretton 2023). Frente a liraglutida, semaglutida obtuvo descensos adicionales de 1,5–3,0 kg; frente a dulaglutida/exenatida, diferencias de 2–3 kg a favor de semaglutida (Wen 2024; Xia 2021). En comparaciones directas, tirzepatida superó a semaglutida (diferencia de medias en peso 4,8 kg a favor de tirzepatida), manteniendo una seguridad global comparable (Wen 2025).

7.3 Calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas

La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas fue evaluada con la herramienta AMSTAR-2, que considera 16 dominios críticos y no críticos. En general, se observó una variabilidad considerable en el nivel de confianza de los hallazgos, con predominio de revisiones de calidad alta y moderada, aunque también se identificaron revisiones con limitaciones sustanciales.

De los veinte estudios analizados, siete revisiones alcanzaron una calificación global de alta calidad, cumpliendo de manera consistente con los dominios críticos (p. ej., registro prospectivo de protocolo, búsqueda bibliográfica exhaustiva, evaluación del riesgo de sesgo con herramientas apropiadas, y aplicación de métodos estadísticos adecuados). Asimismo, cinco revisiones se clasificaron como de calidad moderada, principalmente debido a la ausencia de lista de estudios excluidos o la omisión parcial de análisis de

sensibilidad y evaluación del sesgo de publicación. Por otro lado, seis revisiones presentaron un nivel de confianza críticamente bajo, afectadas por múltiples deficiencias críticas, como la falta de registro de protocolo, estrategias de búsqueda limitadas y ausencia de evaluación formal del riesgo de sesgo o del sesgo de publicación. Finalmente, dos revisiones fueron evaluadas como de calidad baja, al incumplir al menos un dominio crítico, aunque mantuvieron cierta coherencia metodológica en otros aspectos.

En términos de dominios específicos, las debilidades más frecuentes se relacionaron con la ausencia de registro previo en PROSPERO (D2), la no provisión de listas de estudios excluidos con justificación (D7), la evaluación insuficiente del sesgo de publicación (D15) y la falta de reporte sobre las fuentes de financiamiento de los estudios primarios (D10). Estas limitaciones se concentraron especialmente en revisiones publicadas antes de 2023 o en aquellas que incluyeron estudios observacionales o síntesis narrativas sin metaanálisis. Por el contrario, las fortalezas más consistentes se evidenciaron en la definición clara de la pregunta PICO (D1), la descripción detallada de los estudios incluidos (D8) y el uso de herramientas apropiadas para la evaluación del riesgo de sesgo (D9).

En síntesis, aunque la mayoría de las revisiones sistemáticas sobre semaglutida en personas con T2D y obesidad/sobrepeso presentan un nivel aceptable de rigor metodológico, la existencia de varias revisiones con baja o críticamente baja calidad resalta la necesidad de interpretar los resultados con cautela. Esto enfatiza la importancia de priorizar la evidencia derivada de revisiones de alta calidad metodológica para sustentar la práctica clínica y la elaboración de guías.

Figura 2.

Evaluación de la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas según la herramienta AMSTAR-2.

Estudio	Dimensión evaluada en AMSTAR-2																Global
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15	D16	
Ding et al. 2020	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	?	-	+	●
Hashmi et al. 2025	+	+	+	+	+	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	●
Hong et al. 2025	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	?	+	+	-	+	●
Hu et al. 2024	+	-	-	-	-	-	-	+	?	+	+	-	-	+	+	+	●
Ma et al. 2023	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+	+	+	+	+	+	●
Moiz et al. 2023	+	+	+	?	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	●
Singh et al. 2024	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	N/A	-	-	N/A	-	+	●
Singh et al. 2025	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-	?	-	-	-	-	+	●
Smith et al. 2024	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+	+	+	+	●
Stretton et al. 2023	+	+	+	?	+	+	-	+	+	-	N/A	N/A	+	N/A	-	+	●
Vosoughi et al. 2022	+	-	+	+	+	+	-	+	?	-	+	+	+	+	-	+	●
Wen et al. 2024a	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	-	?	+	+	+	●
Wen et al. 2024b	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	-	+	●
Wen et al. 2025	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	?	+	+	-	+	●
Wong et al. 2025	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+	+	+	+	+	+	●
Xia et al. 2021	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	●
Xie et al. 2022	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	●
Xie et al. 2024	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	●
Zhang et al. 2023	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	-	+	●
Zhong et al. 2022	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	-	+	+	-	+	●

Evaluación de los dominios: Sí(+), Parcial (?), No (-), N/A (no aplica)

Nivel de confianza: ● Alto; ● Medio; ● Bajo; ● Críticamente Bajo

D1: Pregunta de investigación y criterios de inclusión bien definidos; D2: Justificación de los diseños de estudio incluidos; D3: Exhaustividad de la búsqueda bibliográfica; D4: Estrategia de búsqueda adecuada; D5: Selección de estudios en duplicado; D6: Extracción de datos en duplicado; D7: Lista de estudios excluidos y justificación; D8: Descripción de los estudios incluidos; D9: Evaluación adecuada del riesgo de sesgo de los estudios incluidos; D10: Información sobre fuentes de financiación de los estudios primarios; D11: Métodos adecuados para la síntesis estadística (si hay meta-análisis); D12: Consideración del riesgo de sesgo en la interpretación de los resultados; D13: Consideración de la calidad metodológica en la discusión de los resultados; D14: Evaluación de la heterogeneidad y métodos para explicarla; D15: Evaluación del sesgo de publicación y discusión de su impacto; D16: Declaración de conflictos de interés y fuentes de financiación de la revisión

7.4 Seguridad y efectos adversos asociados al uso de semaglutida

Los eventos gastrointestinales (GI) fueron los más frecuentes con semaglutida, con un patrón dependiente de dosis y predominantemente leve a moderado (náusea, diarrea, vómito). En seguimiento prolongado sin DM, el perfil mostró un aumento de GI vs placebo (RR 1,47, IC95% 1,28–1,68), mayormente leves-moderados y rara vez conducen a suspensión (Moiz et al., 2024). En red de 8 GLP-1 RA, los retiros por EA fueron más probables con semaglutida 1 mg s.c. y semaglutida 14 mg oral que con otras opciones, sin diferencias relevantes en hipoglucemia frente a placebo para la formulación oral (y baja incidencia en monoterapia) (Xia et al., 2021). La hipoglucemia aumenta con sulfonilureas/insulina (Xia et al., 2021), y en una revisión de proporciones se observó asociación entre náuseas y mayor pérdida de peso (Vosoughi et al., 2022). El abandono por EA tendió a ser mayor con 2,4 mg s.c. (12–17%) que con 1,0 mg s.c./14 mg oral (10–14%), manteniendo una relación beneficio-riesgo favorable por la magnitud del efecto ponderal y metabólico (A. K. Singh et al., 2024; Smith et al., 2022) El resumen de los efectos adversos se presentan el a Tabla 4.

Calidad de vida y cardiometabólicos

Semaglutida mejoró calidad de vida (p. ej., IWQOL-Lite, SF-36) en paralelo a la pérdida ponderal y redujo IMC, cintura y TA. En red GLP-1 vs SGLT2i, semaglutida 2,4 mg disminuyó TAS (MD -4,89 mmHg) y TAD (MD -1,59 mmHg) (Ma et al., 2023); metaanálisis de clase mostró reducciones medias de peso (-4,57 kg), IMC (-2,07 kg/m²) y cintura (-4,55 cm) con mayor beneficio en no DM, mujeres, más jóvenes, mayor IMC/peso basal y tratamientos más prolongados (Wong et al., 2025). Un metaanálisis por subgrupos confirmó que dosis altas, duración larga y obesidad clase II potencian el efecto; el esquema semanal presentó menos EA totales que la administración diaria en análisis de interacción (R. Zhang et al., 2023).

Tabla 4.

Síntesis de hallazgos clave sobre eficacia y seguridad de semaglutida en revisiones sistemáticas.

Dominio	Hallazgo principal	Magnitud resumida	Población/Dosis	Fuentes
MACE	Señales de reducción en DT2; no concluyente en obesidad sin DM	Efecto favorable, certeza moderada	DT2; 0,5–1,0 mg; seguimientos >1 año	Hu 2024; Xia 2021/2024; Smith 2024
Hospitalización por IC	Sin diferencias consistentes	–	Mixto	Wong 2025
EA GI (náusea, diarrea, vómito)	↑ vs placebo; leves–moderados	RR 1,47 (1,28–1,68)	2,4 mg s.c.	Moiz 2024
Hipoglucemia	Baja en monoterapia; ↑ con SU/insulina	<2% en mono; ↑ en combinación	0,5–1,0–2,4 mg	Vosoughi 2022
Abandono por EA	↑ con dosis altas	12–17% (2,4 mg); 10–14% (1,0 mg/14 mg VO)	Mixto	Smith 2024; Singh 2025; Singh 2024; Stretton 2023
CVRS (SF-36/IWQOL-Lite)	Mejora en vitalidad y funcionamiento	Efecto moderado, acorde a pérdida de peso	2,4 mg s.c.; seguimientos prolongados	Smith 2024; Zhong 2022

Fuente: Elaboración propia

8. DISCUSIÓN

Los hallazgos de esta revisión son consistentes en dos ejes: un efecto robusto sobre la pérdida ponderal con gradiente dosis–respuesta, y una mejora sustancial del control glucémico. A la vez, emergen discrepancias relevantes en la magnitud de los efectos, en su traslación a resultados cardiovasculares y en el perfil de tolerabilidad según dosis, vía y contexto clínico. Las estimaciones más sólidas indican que la formulación subcutánea semanal de 2,4 mg produce pérdidas de peso clínicamente relevantes y sostenidas (-12 kg y -12 % frente a placebo en seguimientos ≥ 68 semanas), con un tercio de los pacientes logrando ≥ 20 % de reducción (Moiz et al., 2024). La magnitud del efecto es menor en DT2 que en no diabéticos a igualdad de dosis ($-6,3$ % vs $-11,6$ %), con heterogeneidad baja en DT2 y moderada en no DM (Hong et al., 2025). La semaglutida 1,0 mg semanal y la formulación oral de 14 mg muestran pérdidas intermedias (-4 a -6 kg), y existe un claro gradiente dosis–respuesta (Xie et al., 2024; R. Zhang et al., 2023). En comparaciones activas, semaglutida supera de forma consistente a liraglutida y a dulaglutida en pérdida ponderal y, con menor consistencia, en HbA1c (Hashmi et al., 2025; J. Wen, Nadora, et al., 2024). Sin embargo, tirzepatida muestra superioridad frente a semaglutida tanto en peso (diferencia promedio $-4,8$ kg) como en HbA1c (diferencia $-0,4$ %), con tasas de eventos gastrointestinales comparables o ligeramente menores según la síntesis (A. Singh et al., 2025; J. Wen et al., 2025).

Con respecto a la magnitud de la pérdida de peso, a pesar de que el efecto se muestra sostenido, siempre favorable a semaglutida, aún hay variaciones en cuanto al tamaño. Estas diferencias podrían explicarse por factores como la población. Se encontró que la población no diabética pierde más que aquellos con T2D, probablemente por un entorno hormonal menos insulínico y menos uso concomitante de fármacos que favorecen la ganancia de peso; Otro factor es la dosis/duración (2,4 mg y seguimiento ≥ 1 año maximizan el efecto); y la vía de administración, el efecto de la vía oral (14 mg) se aproxima al mismo que 1,0mg s.c. en promedio). En la práctica, esto conlleva una estrategia escalonada: en DT2 con obesidad y necesidad de optimización glucémica, 1,0 mg s.c. u oral 14 mg proporcionan beneficios clínicamente relevantes; cuando el objetivo prioritario es la reducción ponderal máxima (p. ej., obesidad grado II/III o preparación para cirugía), 2,4 mg s.c. ofrece la mayor probabilidad de alcanzar pérdidas ≥ 10 – 15 %. En pacientes con DT2 cuyo objetivo principal es peso y riesgo cardiometabólico, la

semaglutida no tiene mejores resultados que tirzepatida (A. Singh et al., 2025; J. Wen et al., 2025).

Por otra parte con respecto al control glucémico, la semaglutida reduce HbA1c en rangos clínicamente significativos ($-0,9\%$ a $-1,5\%$ frente a placebo), con efectos concordantes en glucosa en ayunas (Hashmi et al., 2025; Ma et al., 2023). La cuestión práctica es si 2,4 mg añade control glucémico más allá de 1,0 mg. Algunas síntesis muestran un gradiente adicional (Xie et al., 2022), mientras otras sugieren que el beneficio sobre HbA1c se satura y el salto de 1,0 mg a 2,4 mg añade sobre todo más pérdida ponderal (Wong et al., 2025). En la práctica clínica, esto sugiere individualizar si el objetivo primario es glucemia ($\text{HbA1c} > 8,5\%$), 1,0 mg suele ser suficiente y mejor tolerado; si el objetivo es obesidad, 2,4 mg aporta mayor beneficio.

Con respecto a otros desenlaces, como resultados cardiovasculares y renales, los GLP-1 han mostrado beneficios CV en ECA dedicados; sin embargo, en estas revisiones centradas en peso/glucemia, la evidencia específica para MACE con semaglutida es heterogénea. Algunos análisis narrativos sugieren reducción de muerte CV con semaglutida oral 14 mg y liraglutida 1,8 mg, pero la certeza es moderada y dependiente de poblaciones muy seleccionadas (Hu et al., 2024). En obesidad sin DM, los ensayos STEP no estaban dimensionados para MACE, por lo que las inferencias deben considerarse exploratorias (Smith et al., 2022). En riñón, se confirma la reducción de macroalbuminuria sin efecto consistente sobre eGFR o terapia de reemplazo (Hu et al., 2024). Si se pone en perspectiva de la práctica clínica, en DT2 con alto riesgo CV, la elección de semaglutida se justifica por beneficios ponderales y glucémicos y posibles ventajas CV; aun así, la toma de decisiones debe integrar el conjunto de evidencias CV de la clase y del paciente (antecedentes de ECV, IC, ERC) y no solo extrapolar desde ensayos de peso.

En cuanto a la seguridad y tolerabilidad, el costo biológico de la mayor potencia se traduce en eventos gastrointestinales dosis-dependientes (náuseas, diarrea, vómitos). Con 2,4 mg s.c., el riesgo relativo frente a placebo aumenta (1,47), aunque la mayoría son leves-moderados y transitorios con adecuada titulación (Moiz et al., 2024). La hipoglucemia es rara en monoterapia, pero aumenta en tratamientos combinados con sulfonilureas o insulina, lo que obliga a reducir la dosificación de estos fármacos al iniciar semaglutida (Xia et al., 2021). Dos puntos se observaron como síntomas importantes de

efectos adversos, la náusea se asocia a mayor pérdida de peso (Vosoughi et al., 2022), lo que no implica aceptarla sin tratamiento, pero sí anticiparla y manejarla mediante titulación lenta, educación dietética, antieméticos puntuales; la frecuencia semanal muestra menos efectos adversos totales que la administración diaria en análisis de interacción (R. Zhang et al., 2023), apoyando preferir esquemas semanales cuando sea posible. Respecto a abandono por efectos adversos, las tasas son mayores con 2,4 mg (12–17 %) que con 1,0 mg/14 mg (10–14 %); en vida real con 14 mg oral, la discontinuación total osciló 0–18 % (A. K. Singh et al., 2024).

En DT2 con obesidad, semaglutida ofrece la mejor combinación de pérdida de peso significativa y control glucémico entre los GLP-1 monodiana, superando a liraglutida y dulaglutida (Hashmi et al., 2025; J. Wen, Nadora, et al., 2024). Si el objetivo primario es máxima pérdida ponderal (p. ej., esteatohepatitis, apneas, pre-bariátrica), tirzepatida ofrece una ventaja cuantitativa (4–5 % de peso adicional) con tolerabilidad comparable (A. Singh et al., 2025; J. Wen et al., 2025). En pacientes con preferencia por vía oral, semaglutida 14 mg es una alternativa razonable con efectos cercanos a 1,0 mg s.c. (A. K. Singh et al., 2024), siempre que se adopten medidas de adherencia y manejo de efectos gastrointestinales.

En DT2 con polifarmacia o riesgo de hipoglucemia, conviene iniciar con 0,25–0,5 mg y escalar a 1,0 mg optimizando metformina y SGLT2i, reduciendo SU/insulina. En obesidad clase II/III o cuando se buscan ≥ 15 % de pérdida, planificar la ruta hacia 2,4 mg con titulación lenta y soporte médico-nutricional. Los pacientes con patología gastrointestinal previa, trastornos de la conducta alimentaria o fragilidad requieren una evaluación más cuidadosa del balance beneficio–riesgo.

Calidad de la evidencia, heterogeneidad y solapamiento. Varias revisiones reportan heterogeneidad moderada-alta atribuida a diferencias de dosis, duración y población; además, existe solapamiento importante de ECA (STEP/SUSTAIN) entre revisiones, lo que puede inflar la certeza aparente. Este contexto no invalida la conclusión central semaglutida es eficaz pero modula la precisión de las estimaciones y aconseja prudencia al comparar cifras puntuales entre metaanálisis.

9. LIMITACIONES

Esta umbrella review presenta varias limitaciones que condicionan la interpretación de los hallazgos. En primer lugar, existe un solapamiento considerable de evidencia primaria entre las revisiones incluidas (especialmente ensayos STEP/SUSTAIN), lo que podría conducir a incurrir en doble conteo y sobrestimar el efecto de la semaglutida. También se observa heterogeneidad clínica y metodológica sustancial al combinar poblaciones con y sin diabetes, diferentes dosis y vías de administración (1,0 mg vs 2,4 mg; subcutánea vs oral), duraciones dispares y comparadores heterogéneos (placebo, otros GLP-1 RA, SGLT2i, tirzepatida), lo que podría limitar la comparabilidad entre estudios. Con respecto a la calidad de las revisiones, según AMSTAR-2, parece desigual. Una fracción relevante careció de protocolo prospectivo, presentó búsquedas no exhaustivas, no reportó listas de excluidos y evaluó de forma incompleta el sesgo de publicación, de modo que la síntesis puede heredar estos sesgos. Los desenlaces de seguridad mostraron definiciones no estandarizadas y escasa presentación de medidas pragmáticas, dificultando la comparación entre revisiones. Por otra parte, las conclusiones cardiovasculares derivan de subpoblaciones y análisis exploratorios en ensayos no dimensionados para MACE, por lo que su aplicabilidad en obesidad sin diabetes podría ser incierta. Por último, el posible sesgo de patrocinio en ensayos primarios, sesgo de disponibilidad vinculado al corte temporal de la búsqueda podrían mencionarse como restricciones adicionales.

Implicaciones para la práctica clínica

Si predomina la hiperglucemia, 1,0 mg s.c. (o 14 mg oral) ofrece la mejor relación eficacia/tolerabilidad; si predomina la obesidad severa o se busca pérdida $\geq 15\%$, 2,4 mg s.c. considerar tirzepatida. Se debe planificar titulación y manejo proactivo de efectos gastrointestinales, ajustando concomitantes hipoglucemiantes para minimizar hipoglucemia. Además, se deben establecer expectativas: el beneficio ponderal es mayor en no DM y con exposiciones prolongadas; las metas deben revisarse a 3–6 meses. En caso de alto riesgo CV, integrar el conjunto de evidencias de GLP-1 RA y SGLT2i, considerando semaglutida por su doble impacto peso–glucosa y señales CV favorables. A pesar de todos los beneficios demostrados siempre monitorizar eventos emergentes y calidad de vida: el beneficio en factores de riesgo cardiovascular es un objetivo legítimo y frecuente.

Futuras líneas deberían considerar ensayos individualizados de larga duración entre semaglutida 2,4 mg y polagonistas, estudios centrados en MACE en obesidad sin DM, y evaluaciones pragmáticas de secuenciación (p. ej., 1,0 mg → 2,4 mg → tirzepatida) con desenlaces duros y de costo-efectividad. También son necesarias comparaciones entre vías (oral vs s.c.) que incorporen adherencia y preferencia del paciente, y metaanálisis que ajusten el solapamiento de ECA para estimaciones más estables.

La semaglutida ocupa un lugar central en el manejo del paciente con DT2 y obesidad por su potente efecto ponderal y mejora glucémica, con perfil de seguridad predecible y manejable. La personalización por objetivos, dosis, vía y contexto clínico junto con la consideración de alternativas más potentes como tirzepatida cuando el objetivo es maximizar la pérdida de peso representa la vía más razonable para traducir esta evidencia a la práctica cotidiana.

Heterogeneidad, solapamiento y sesgo de publicación

Varias revisiones reportaron heterogeneidad moderada-alta atribuible a diferencias en dosis, vía, duración y características basales. Por ejemplo, la heterogeneidad en obesidad sin DM fue mayor que en DM (I^2 64% vs 0%) (Hong 2025), mientras que en obesidad no DM de seguimiento prolongado fue baja a moderada y estable en análisis de sensibilidad (Moiz 2024). La evaluación formal de sesgo de publicación (Egger/funnel plot) se reportó de forma intermitente; cuando estuvo disponible, no modificó las conclusiones principales (Xie 2024; Zhang 2023). El solapamiento de ensayos STEP/SUSTAIN entre revisiones fue alto, lo que aconseja interpretar las estimaciones integradas con cautela.

10. CONCLUSIONES

La presente umbrella review sintetiza la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la semaglutida en adultos con T2D, sobrepeso u obesidad. Los hallazgos se condensan en las siguientes conclusiones:

- La semaglutida logra una reducción de peso clínicamente significativa, dependiente de la dosis: 4–6 % con 1,0 mg y hasta 12 % con 2,4 mg semanal, con mayor efecto en personas sin diabetes.
- Produce una mejora relevante del control glucémico, con descensos de HbA1c entre –0,9 % y –1,8 % y reducciones en glucosa en ayunas.
- Es superior a liraglutida y dulaglutida en pérdida de peso y control glucémico, mientras que tirzepatida muestra mayor eficacia global.
- El perfil de seguridad se caracteriza por efectos gastrointestinales dosis-dependientes, generalmente leves y transitorios, principales responsables del abandono; la hipoglucemia es rara y se asocia al uso concomitante de sulfonilureas o insulina.
- Se han reportado señales emergentes de seguridad (disfunción eréctil, neuropatía óptica isquémica), aunque con evidencia limitada.
- En desenlaces cardiovasculares, muestra reducción de algunos eventos mayores en subpoblaciones específicas, pero la certeza es moderada y requiere confirmación en estudios en obesidad sin diabetes.
- Contribuye a la mejora de la calidad de vida, asociada a la reducción ponderal y al bienestar metabólico.

11. RECOMENDACIONES

Para la práctica clínica:

- Utilizar semaglutida como tratamiento de primera línea en pacientes con T2D y obesidad que requieren simultáneamente reducción de peso y control glucémico.
- Considerar la dosis de 1,0 mg subcutánea u oral 14 mg para pacientes cuyo objetivo principal sea glucémico, y la dosis de 2,4 mg subcutánea semanal para aquellos con obesidad severa o en quienes la prioridad sea la pérdida ponderal máxima.
- Implementar un plan de titulación gradual y manejo proactivo de efectos gastrointestinales para mejorar la adherencia y minimizar la discontinuación.
- Evitar el uso concomitante de sulfonilureas o reducir dosis de insulina para prevenir hipoglucemias.
- En pacientes con alto riesgo cardiovascular o enfermedad renal, considerar semaglutida dentro del esquema terapéutico, integrando la evidencia de beneficios metabólicos en desenlaces cardiovasculares y renales.
- Evaluar periódicamente la calidad de vida y los posibles efectos adversos emergentes, con especial atención a la tolerancia a largo plazo.

Para la investigación futura:

- Desarrollar ensayos head-to-head de larga duración entre semaglutida 2,4 mg y agonistas multirreceptor (p. ej., tirzepatida, retatrutide), centrados en desenlaces clínicos duros.
- Profundizar en estudios de subgrupos (por sexo, edad, IMC, estado diabético) para personalizar mejor la prescripción.
- Evaluar con mayor robustez los desenlaces cardiovasculares y renales en población no diabética con obesidad, dado que los ensayos actuales no están dimensionados para estos eventos.
- Estandarizar la medición de calidad de vida y desenlaces centrados en el paciente, dado que son relevantes para la toma de decisiones y aún poco explorados.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ahmad, A., Lim, L.-L., Morieri, M. L., Tam, C. H., Cheng, F., Chikowore, T., Dudenhöffer-Pfeifer, M., Fitipaldi, H., Huang, C., Kanbour, S., Sarkar, S., Koivula, R. W., Motala, A. A., Tye, S. C., Yu, G., Zhang, Y., Provenzano, M., Sherifali, D., de Souza, R. J., ... Mathioudakis, N. (2024). Precision prognostics for cardiovascular disease in Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Communications Medicine*, 4(1), 11. <https://doi.org/10.1038/s43856-023-00429-z>

Ahrén, B., Atkin, S. L., Charpentier, G., Warren, M. L., Wilding, J. P. H., Birch, S., Holst, A. G., & Leiter, L. A. (2018). Semaglutide induces weight loss in subjects with type 2 diabetes regardless of baseline BMI or gastrointestinal adverse events in the SUSTAIN 1 to 5 trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 20(9), 2210-2219. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6099440/>

Alexander, J. T., Staab, E. M., Wan, W., Franco, M., Knitter, A., Skandari, M. R., Bolen, S., Maruthur, N. M., Huang, E. S., Philipson, L. H., Winn, A. N., Thomas, C. C., Zeytinoglu, M., Press, V. G., Tung, E. L., Gunter, K., Bindon, B., Jumani, S., & Laiteerapong, N. (2022). The Longer-Term Benefits and Harms of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of General Internal Medicine*, 37(2), 415-438. <https://doi.org/10.1007/s11606-021-07105-9>

Alkhalifah, M., Afsar, H., Shams, A., Blaibel, D., Chandrabalan, V., & Pappachan, J. M. (2024). Semaglutide for the management of diabetes: The real-world experience. *World Journal of Methodology*, 14(3). <https://doi.org/10.5662/wjm.v14.i3.91832>

American Diabetes Association. (2024). 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes–2024. *Diabetes Care*, 47(Supplement_1), S145-S157. <https://doi.org/10.2337/dc24-S008>

American Diabetes Association, N. A., Aleppo, G., Aroda, V. R., Bannuru, R. R., Brown, F. M., Bruemmer, D., Collins, B. S., Hilliard, M. E., Isaacs, D., Johnson, E. L., Kahan, S., Khunti, K., Leon, J., Lyons, S. K., Perry, M. L., Prahalad, P., Pratley, R. E., Seley, J. J., Stanton, R. C., ... American Diabetes Association. (2022). 8. Obesity and Weight Management for the

Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*, 46(Supplement_1), S128-S139.

<https://doi.org/10.2337/dc23-S008>

American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. (2025). Type 2 Diabetes and Metabolic Surgery. *American Society for Metabolic and Bariatric Surgery*. <https://asmbs.org/resources/type-2-diabetes-and-metabolic-surgery-fact-sheet/>

Andreadis, P., Karagiannis, T., Malandris, K., Avgerinos, I., Liakos, A., Manolopoulos, A., Bekiari, E., Matthews, D. R., & Tsapas, A. (2018). Semaglutide for type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 20(9), 2255-2263.

<https://doi.org/10.1111/dom.13361>

Apolzan John, LaRose Jg, Anton Sd, Beyl Ra, Greenway Fl, Wickham Ep, Lanoye A, Harris Mn, Martin Ck, Bullard T, Foster Gd, & Cardel Mi. (2023). A scalable, virtual weight management program tailored for adults with type 2 diabetes: Effects on glycemic control. *PubMed*.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37024467/>

Aromataris, E., Lockwood, C., Porritt, K., Pilla, B., & Jordan, Z. (Eds.). (2024). *JBIManual for Evidence Synthesis*. JBI.

<https://doi.org/10.46658/jbimes-24-01>

Bando, H. (2024). Possible Adverse Effects (AEs) of Semaglutide (Ozempic) Administration for the Latest Investigation. *Diabetes Research: Open Access*, 5(1), 17. <https://doi.org/10.36502/2024/droa.6189>

Bosch-Sierra, N., Grau-del Valle, C., Hermenejildo, J., Hermo-Argibay, A., Salazar, J. D., Garrido, M., Navajas-Porras, B., Sáez, G., Morillas, C., & Bañuls, C. (2024). The Impact of Weight Loss on Inflammation, Oxidative Stress, and Mitochondrial Function in Subjects with Obesity. *Antioxidants*, 13(7), 870. <https://doi.org/10.3390/antiox13070870>

Boyd, K., Medeiros, K., Kramer, D., Celio, C., Ryan, D., & Kenyon, I. (2023). Real-World Outcomes Using Medication and Intensive Lifestyle Intervention to Treat Obesity and Improve Diabetes at Scale. *Diabetes*, 72(Supplement_1), 1716-P. <https://doi.org/10.2337/db23-1716-P>

Chen, B., Tao, L., Tian, M., & Ji, Z. (2025). Efficacy and safety of combination of semaglutide and basal insulin in patients with of type 2 diabetes

mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition ESPEN*, 66, 564-572. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2025.01.056>

Collins, L., & Costello, R. A. (2025). Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. En *StatPearls*. StatPearls Publishing.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551568/>

Davidson, L. E. (2024). Weight Loss and Physical Activity for Cardiovascular Protection Among Patients With Diabetes. *JAMA Network Open*, 7(2), e240226. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.0226>

Davies, M., Færch, L., Jeppesen, O. K., Pakseresht, A., Pedersen, S. D., Perreault, L., Rosenstock, J., Shimomura, I., Viljoen, A., Wadden, T. A., & Lingvay, I. (2021). Semaglutide 2·4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 397(10278), 1-984. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00213-0/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00213-0/abstract)

Davies, M. J., D'Alessio, D. A., Fradkin, J., Kernan, W. N., Mathieu, C., Mingrone, G., Rossing, P., Tsapas, A., Wexler, D. J., & Buse, J. B. (2018). Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 41(12), 2669-2701. <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>

Dhar, D., Packer, J., Michalopoulou, S., Cruz, J., Stansfield, C., Viner, R. M., Mytton, O. T., & Russell, S. J. (2025). Assessing the evidence for health benefits of low-level weight loss: A systematic review. *International Journal of Obesity*, 49(2), 254-268. <https://doi.org/10.1038/s41366-024-01664-7>

Ding, L., Sun, B., & Xiao, X. (2020). Comparing the Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists with Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Obese Type 2 Diabetes Patients Uncontrolled on Metformin: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *International Journal of Endocrinology*, 2020. Scopus. <https://doi.org/10.1155/2020/1626484>

Dutta, A., Mahendru, S., Sharma, R., & Mithal, A. (2024). Effectiveness of Oral Semaglutide in Management of Type 2 Diabetes: A Real-World Study

from India. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 28(6), 653.
https://doi.org/10.4103/ijem.ijem_266_24

Eliaschewitz, F. G., & Canani, L. H. (2021). Advances in GLP-1 treatment: Focus on oral semaglutide. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 13(1), 99. <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00713-9>

ElSayed, N. A., Aleppo, G., Aroda, V. R., Bannuru, R. R., Brown, F. M., Bruemmer, D., Collins, B. S., Hilliard, M. E., Isaacs, D., Johnson, E. L., Kahan, S., Khunti, K., Leon, J., Lyons, S. K., Perry, M. L., Prahalad, P., Pratley, R. E., Seley, J. J., Stanton, R. C., & Gabbay, R. A. (2022). 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*, 46(Supplement_1), S140-S157. <https://doi.org/10.2337/dc23-S009>

Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>

Guthold, R., Stevens, G. A., Riley, L. M., & Bull, F. C. (2020). Global trends in insufficient physical activity among adolescents: A pooled analysis of 298 population-based surveys with 1·6 million participants. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 4(1), 23-35. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30323-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30323-2)

Hashmi, T. M., Ahmed, M., Haider, A., Naseem, S., Jafar, U., Hussain, M., Iqbal, J., Ali, W., & Ahmed, R. (2025). Once-Weekly Semaglutide Versus Once-Daily Liraglutide for Weight Loss in Adults: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clinical and Translational Science*, 18(2), e70127. <https://doi.org/10.1111/cts.70127>

Hong, B., Kim, H., Lee, D., & Kim, K. (2025). Weight Loss Effects of Once-Weekly Semaglutide 2.4 mg in Adults with and Without Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 18(7), 1058. <https://doi.org/10.3390/ph18071058>

Hu, E.-H., Tsai, M.-L., Lin, Y., Chou, T.-S., & Chen, T.-H. (2024). A Review and Meta-Analysis of the Safety and Efficacy of Using Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 60(3), 357. <https://doi.org/10.3390/medicina60030357>

Husain, M., Bain, S. C., Jeppesen, O. K., Lingvay, I., Sørrig, R., Treppendahl, M. B., & Vilsbøll, T. (2020). Semaglutide (SUSTAIN and PIONEER) reduces cardiovascular events in type 2 diabetes across varying cardiovascular risk. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 22(3), 442-451.

<https://doi.org/10.1111/dom.13955>

International Diabetes Federation. (2025). *Global Diabetes Data & Statistics*. <https://Diabetesatlas.Org/>. <https://diabetesatlas.org/>

Isaacs, D. M., Kruger, D. F., & Spollett, G. R. (2021). Optimizing Therapeutic Outcomes With Oral Semaglutide: A Patient-Centered Approach. *Diabetes Spectrum*, 34(1), 7-19. <https://doi.org/10.2337/ds20-0016>

Kalra, S., & Sahay, R. (2020). A Review on Semaglutide: An Oral Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist in Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Therapy*, 11(9), 1965-1982. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00894-y>

Kan, H., Bengston, L., Ahmad, nadia, Bae, J., Gronross, N., Landis, C., Chintammit, C., Owora, A., Gletsu, N., & Dunn, J. (2023). Magnitude of Intentional Weight Reduction and Associated Clinical Outcomes. *Diabetes*, 72(Supplement_1), 1246-P. <https://doi.org/10.2337/db23-1246-P>

Karagiannis, T., Malandris, K., Avgerinos, I., Stamati, A., Kakotrichi, P., Liakos, A., Vasilakou, D., Kakaletsis, N., Tsapas, A., & Bekiari, E. (2024). Subcutaneously administered tirzepatide vs semaglutide for adults with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia*, 67(7), 1206-1222. <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06144-1>

Khater, A., Al-Badri, M., Salah, T., Dhaver, S., Kibba, K., Mccarragher, R., & Hamdy, O. (2023). Long-Term Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Real-World Clinical Practice on Cardiometabolic Outcomes in Patients with Diabetes—A 15-Year Longitudinal Study. *Diabetes*, 72(Supplement_1), 441-P. <https://doi.org/10.2337/db23-441-P>

Kobo, O., Cavender, M. A., Jensen, T. J., Kuhlman, A. B., Rasmussen, S., & Verma, S. (2024). Once-weekly semaglutide reduces the risk of cardiovascular events in people with type 2 diabetes and polyvascular disease: A post hoc analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 26(3), 1129-1132. <https://doi.org/10.1111/dom.15396>

Lecube, A. (2024). Impacto de la obesidad y la diabetes en la salud y en la enfermedad cardiovascular. *Atencion Primaria*, 56(12), 103045.

<https://doi.org/10.1016/j.aprim.2024.103045>

Lee, S.-H., Park, S.-Y., & Choi, C. S. (2021). Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes & Metabolism Journal*, 46(1), 15-37. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0280>

Li, A., Su, X., Hu, S., & Wang, Y. (2023). Efficacy and safety of oral semaglutide in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 198, 110605.

<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110605>

Li, Y., Lv, C., Cao, L., Lihua, S., & Ma, Y. (2024). *Semaglutide and major adverse cardiovascular events in patients with and without DM: A systematic review and meta-analysis*. Research Square.

<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-5687083/v1>

Ma, H., Lin, Y.-H., Dai, L.-Z., Lin, C.-S., Huang, Y., & Liu, S.-Y. (2023). Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists versus SGLT-2 inhibitors in overweight/obese patients with or without diabetes mellitus: A systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*, 13(3), e061807.

<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-061807>

Marso, S. P., Bain, S. C., Consoli, A., Eliaschewitz, F. G., Jódar, E., Leiter, L. A., Lingvay, I., Rosenstock, J., Seufert, J., Warren, M. L., Woo, V., Hansen, O., Holst, A. G., Pettersson, J., & Vilsbøll, T. (2016). Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 375(19), 1834-1844.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoal607141>

Mateo-Gavira, I., Sánchez-Toscano, E., Mayo-Ossorio, M. Á., Pacheco-García, J. M., Prada-Oliveira, J. A., & Vílchez-López, F. J. (2021). Evaluation of Clinical Factors Predictive of Diabetes Remission Following Bariatric Surgery. *Journal of Clinical Medicine*, 10(9), 1945.

<https://doi.org/10.3390/jcm10091945>

McGlone, E. R., Carey, I., Veličković, V., Chana, P., Mahawar, K., Batterham, R. L., Hopkins, J., Walton, P., Kinsman, R., Byrne, J., Somers, S., Kerrigan, D., Menon, V., Borg, C., Ahmed, A., Sgromo, B., Cheruvu, C., Bano, G., Leonard, C., ... Khan, O. A. (2020). Bariatric surgery for patients with type

2 diabetes mellitus requiring insulin: Clinical outcome and cost-effectiveness analyses. *Plos Medicine*. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003228>

Moiz, A., Levett, J. Y., Filion, K. B., Peri, K., Reynier, P., & Eisenberg, M. J. (2024). Long-Term Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide for Weight Loss in Patients Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *The American Journal of Cardiology*, 222, 121-130. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2024.04.041>

NCD Risk Factor Collaboration. (2024). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: A pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *PubMed*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38432237/>

Nianogo, R. A., & Arah, O. A. (2022). Frontiers | Forecasting Obesity and Type 2 Diabetes Incidence and Burden: The ViLA-Obesity Simulation Model. *Frontiers in Public Health*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.818816>

Pillarisetti, L., & Agrawal, D. K. (2025). Semaglutide: Double-edged Sword with Risks and Benefits. *Archives of Internal Medicine Research*, 8(1), 1-13. <https://doi.org/10.26502/aimr.0189>

Pratley R, Amod A, Hoff St, Kadowaki T, Lingvay I, Nauck M, Pedersen Kb, Saugstrup T, & Meier Jj. (2019). Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): A randomised, double-blind, phase 3a trial. *PubMed*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31186120/>

Rawshani, A., Rawshani, A., Franzén, S., Sattar, N., Eliasson, B., Svensson, A.-M., Zethelius, B., Miftaraj, M., McGuire, D. K., Rosengren, A., & Gudbjörnsdottir, S. (2018). Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 379(7), 633-644. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800256>

Rinaldi, E., Zenti, M. G., Trombetta, M., Ceradini, G., Altomari, A., Boselli, M. L., Santi, L., Battistoni, M., Bonadonna, R. C., & Bonora, E. (2020). Changes induced by metabolic surgery on the main components of glucose/insulin system in patients with diabetes and obesity. *Acta Diabetologica*, 58(4), 513-516. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01633-2>

Rodríguez Jiménez, B., Rodríguez de Vera Gómez, P., Belmonte Lomas, S., Mesa Díaz, Á. M., Caballero Mateos, I., Galán, I., Morales Portillo, C., &

Martínez-Brocca, M. A. (2024). Transforming body composition with semaglutide in adults with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Frontiers in Endocrinology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1386542>

Rossing, P., Bain, S. C., Bosch-Traberg, H., Sokareva, E., Heerspink, H. J. L., Rasmussen, S., & Mellbin, L. G. (2023). Effect of semaglutide on major adverse cardiovascular events by baseline kidney parameters in participants with type 2 diabetes and at high risk of cardiovascular disease: SUSTAIN 6 and PIONEER 6 post hoc pooled analysis. *Cardiovascular Diabetology*, 22(1), 220. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01949-7>

Ryan, D. H., Lingvay, I., Deanfield, J., Kahn, S. E., Barros, E., Burguera, B., Colhoun, H. M., Cercato, C., Dicker, D., Horn, D. B., Hovingh, G. K., Jeppesen, O. K., Kokkinos, A., Lincoff, A. M., Meyhöfer, S. M., Oral, T. K., Plutzky, J., van Beek, A. P., Wilding, J. P. H., & Kushner, R. F. (2024). Long-term weight loss effects of semaglutide in obesity without diabetes in the SELECT trial. *Nature Medicine*, 30(7), 2049-2057. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02996-7>

Ryan, D. H., & Yockey, S. R. (2017). Weight Loss and Improvement in Comorbidity: Differences at 5%, 10%, 15%, and Over. *Current obesity reports*, 6(2), 187-194. <https://doi.org/10.1007/s13679-017-0262-y>

Shah, R., Harrison, D., Nguyen, T., Kavanaugh, M., Mahler, R., Alford, N., & Hansen, B. (2023). Long Term Effects on Metabolic Parameters of Significant Weight Reduction (>25%) by Very Low Calorie Diet Compared to Roux-en-Y Gastric Bypass in Diabetic Obese vs Obese Without Diabetes (Patients vs Nonhuman Primates). *Physiology*, 38(S1), 5731774. <https://doi.org/10.1152/physiol.2023.38.S1.5731774>

Shea Bj, Reeves Bc, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, & Henry Da. (2017). AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *PubMed*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28935701/>

Shen, Y., Zhang, B., Hu, X., Zhang, N., Huang, Y., Han, T., Sun, X., Xiang, X., Bi, Y., Tang, W., & Feng, W. (2024). Metabolic surgery results in greater metabolic benefits in patients who achieve healthy weight. *Surgery for*

Obesity and Related Diseases, 20(10), 925-934.

<https://doi.org/10.1016/j.soard.2024.04.013>

Singh, A. K., Singh, R., Singh, A., & Misra, A. (2024). Efficacy and safety of oral semaglutide in type 2 diabetes: A systematic review of real-world evidence. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 18(5), 103024.

<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2024.103024>

Singh, A., Singh, A. K., Singh, R., & Misra, A. (2025). Comparative efficacy and safety of semaglutide 2.4 mg and tirzepatide 5-15 mg in obesity with or without type 2 diabetes: A systematic review of Phase 3 clinical trials. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 19(3), 103212.

<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2025.103212>

Smith, I., Hardy, E., Mitchell, S., & Batson, S. (2022). Semaglutide 2.4 Mg for the Management of Overweight and Obesity: Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 15, 3961-3987. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S392952>

Smits, M. M., & Van Raalte, D. H. (2021). Corrigendum: Safety of Semaglutide. *Frontiers Endocrinology*, 12.

<https://doi.org/10.3389/fendo.2021.786732>

Stretton, B., Kovoov, J., Bacchi, S., Chang, S., Ngoi, B., Murray, T., Bristow, T. C., Heng, J., Gupta, A., Ovenden, C., Maddern, G., Thompson, C. H., Heilbronn, L., Boyd, M., Rayner, C., Talley, N. J., & Horowitz, M. (2023). Weight loss with subcutaneous semaglutide versus other glucagon-like peptide 1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review. *Internal Medicine Journal*, 53(8), 1311-1320. <https://doi.org/10.1111/imj.16126>

Tahrani, A. A., & Morton, J. (2022). Benefits of weight loss of 10% or more in patients with overweight or obesity: A review. *Obesity (Silver Spring)*, 30(4), 802-840. <https://doi.org/10.1002/oby.23371>.

Taylor, R. (2020). Remission of type 2 diabetes by weight loss in a non-white population. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 8(6), 458-459. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30147-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30147-9)

Tuttle Kr, Bosch-Traberg H, Cherney Dzi, Hadjadj S, Lawson J, Mosenzon O, Rasmussen S, & Bain Sc. (2023). Post hoc analysis of SUSTAIN 6 and PIONEER 6 trials suggests that people with type 2 diabetes at high cardiovascular risk treated with semaglutide experience more stable kidney

function compared with placebo. *PubMed*, 103(4), 772-781.

<https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.12.028>

Vosoughi, K., Salman Roghani, R., & Camilleri, M. (2022). Effects of GLP-1 agonists on proportion of weight loss in obesity with or without diabetes: Systematic review and meta-analysis. *Obesity Medicine*, 35. Scopus.

<https://doi.org/10.1016/j.obmed.2022.100456>

Wang, S., Wang, S., Wang, Y., & Luan, J. (2024). Glycemic Control, Weight Management, Cardiovascular Safety, and Cost-Effectiveness of Semaglutide for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Rapid Review and Meta-analysis of Real-World Studies. *Diabetes Therapy*, 15(2), 497-519.

<https://doi.org/10.1007/s13300-023-01520-3>

Wen, J., How-Volkman, C., Truong, A., Nadora, D., Bernstein, E. M., Akhtar, M., Puglisi, J., & Frezza, E. (2024). Comparative Efficacy of Semaglutide Versus Liraglutide or Efinopegdutide on Weight Loss in Obese Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*, 16(12), e75304.

<https://doi.org/10.7759/cureus.75304>

Wen, J., Nadora, D., Bernstein, E., How-Volkman, C., Truong, A., Akhtar, M., Prakash, N. A., Puglisi, J., & Frezza, E. (2024). Semaglutide Versus Other Glucagon-Like Peptide-1 Agonists for Weight Loss in Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*, 16(9), e69008.

<https://doi.org/10.7759/cureus.69008>

Wen, J., Syed, B., Nadora, D., How-Volkman, C., Bernstein, E., Truong, A., Akhtar, M., Razick, A., Puglisi, J., & Frezza, E. (2025). Tirzepatide Versus Semaglutide on Weight Loss in Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Direct Comparative Studies. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*, 8(3), e70045. <https://doi.org/10.1002/edm2.70045>

Wen, Z., Sun, W., Wang, H., Chang, R., Wang, J., Song, C., Zhang, S., Ni, Q., & An, X. (2025). Comparison of the effectiveness and safety of GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes mellitus patients with overweight/obesity: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 222. Scopus. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2025.111999>

Wiggins, T., Guidozzi, N., Welbourn, R., Ahmed, A. R., & Markar, S. R. (2020). Association of bariatric surgery with all-cause mortality and incidence of obesity-related disease at a population level: A systematic review and meta-

analysis. *Plos Medicine*, 17(7), e1003206.

<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003206>

Wong, H. J., Sim, B., Teo, Y. H., Teo, Y. N., Chan, M. Y., Yeo, L. L. L., Eng, P. C., Tan, B. Y. Q., Sattar, N., Dalakoti, M., & Sia, C.-H. (2025). Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists on Weight Loss, BMI, and Waist Circumference for Patients With Obesity or Overweight: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression of 47 Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care*, 48(2), 292-300. <https://doi.org/10.2337/dc24-1678>

World Health Organization. (2025). *Obesity and overweight*. Who.Int. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight?utm_source=chatgpt.com

Xia, L., Shen, T., Dong, W., Su, F., Wang, J., Wang, Q., Niu, S., & Fang, Y. (2021). Comparative efficacy and safety of 8 GLP-1RAs in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 177, 108904. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108904>

Xie, Z., Yang, S., Deng, W., Li, J., & Chen, J. (2022). Efficacy and Safety of Liraglutide and Semaglutide on Weight Loss in People with Obesity or Overweight: A Systematic Review. *Clinical Epidemiology*, 14, 1463-1476. Scopus. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S391819>

Xie, Z., Zheng, G., Liang, Z., Li, M., Deng, W., & Cao, W. (2024). Seven glucagon-like peptide-1 receptor agonists and polyagonists for weight loss in patients with obesity or overweight: An updated systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 161, 156038. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2024.156038>

Yanai, H., Hakoshima, M., Adachi, H., & Katsuyama, H. (2022). A Significant Effect of Oral Semaglutide on Cardiovascular Risk Factors in Patients With Type 2 Diabetes | Yanai | Cardiology Research. *Cardiology Research*, 13(5), 303-308. <https://doi.org/10.14740/cr1441>

Yang, L., Duan, X., Hua, P., Wu, S., & Liu, X. (2024). Effectiveness and safety of semaglutide in overweight/obese adults with or without type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Research in Medical Sciences*, 29(1), 60. https://doi.org/10.4103/jrms.jrms_693_23

Yang, X.-D., & Yang, Y.-Y. (2024). Clinical Pharmacokinetics of semaglutide | DDDT. *Drug Design, Development and Therapy*, 18, 2555-2570. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S470826>

Zhang, L., Hua, Z., Fang, Z., Wei, J., & Lin, Y. (2024). Efficacy and Safety of Oral Semaglutide in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Pharmacology*, 64(10), 1312-1325. <https://doi.org/10.1002/jcph.2483>

Zhang, R., Hou, Q., Li, B., Deng, L., Yang, Y., Li, T., Yao, X., Yang, L., Lin, X., Liao, Y., Wang, L., Liu, Y., Tan, J., Wan, Z., & Shuai, P. (2023). Efficacy and safety of subcutaneous semaglutide in adults with overweight or obese: A subgroup meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers Endocrinology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1132004>

Zhong, P., Zeng, H., Huang, M., Fu, W., & Chen, Z. (2022). Efficacy and safety of once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity: A meta-analysis. *Endocrine*, 75(3), 718-724. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02945-1>

Zhou, B., Rayner, A. W., Gregg, E. W., Sheffer, K. E., Carrillo-Larco, R. M., Bennett, J. E., Shaw, J. E., Paciorek, C. J., Singleton, R. K., Pires, A. B., Stevens, G. A., Danaei, G., Lhoste, V. P., Phelps, N. H., Heap, R. A., Jain, L., Brisis, Y. D. D., Galeazzi, A., Kengne, A. P., ... Ezzati, M. (2024). Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: A pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants. *The Lancet*, 404(10467), 2077-2093. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)02317-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02317-1)