



**UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA**

PAPEL DOS AGONISTAS DA GLP-1 NO TRATAMENTO DA OBESIDADE: SEMAGLUTIDO

[Role of GLP-1 Agonist in the treatment of obesity: Semaglutide]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Rui Salvador Pais Pereira

Orientador:

Doutora Carla Manuela Soares de Matos

Janeiro 2025

PAPEL DOS AGONISTAS DA GLP-1 NO TRATAMENTO DA OBESIDADE: SEMAGLUTIDO

[Role of GLP-1 Agonist in the treatment of obesity: Semaglutide]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Rui Salvador Pais Pereira

Orientador:

Doutora Carla Manuela Soares de Matos

Janeiro 2024

“Deus quer, o homem sonha, a obra nasce.”

Fernando Pessoa

Agradecimentos

Quero agradecer a todos que fizeram parte deste percurso acadêmico ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Gostaria de agradecer a todos os docentes do mestrado por criarem um ambiente propício à aprendizagem, por partilharem os seus conhecimentos e experiências e por demonstrarem um interesse genuíno pelo nosso sucesso e desenvolvimento tanto pessoal como profissional.

Um agradecimento especial à minha orientadora, a Doutora Carla Matos, pelo suporte e orientação durante este trabalho, bem como pela partilha de conhecimentos ao longo deste percurso acadêmico.

Como não poderia deixar de ser um agradecimento à minha família. Gostaria de agradecer aos meus pais todos os sacrifícios que fazem e por todo o apoio incondicional que me dão, sem eles não conseguiria alcançar os meus objetivos. Ao meu irmão obrigado pelas discussões, pelas brincadeiras, pelos conselhos e principalmente por estares sempre comigo.

À minha noiva Rita Oliveira, obrigada pela paciência, carinho e apoio que ao longos destes anos me deste e por acreditares em mim mesmo quando eu não acreditava.

Por fim um agradecimento aos meus amigos, aqueles que independentemente do que acontece estão sempre presentes com palavras de apoio e incentivo.

A todos muito obrigado!

Resumo

Esta revisão aborda o papel do semaglutido, um agonista do recetor GLP-1, no tratamento da obesidade e das suas comorbilidades. Originalmente desenvolvido para a diabetes tipo 2, o semaglutido demonstrou uma eficácia significativa na redução de peso, com resultados superiores em comparação com outros tratamentos da mesma classe. Os seus efeitos incluem a supressão do apetite, aumento da saciedade e melhorias nos parâmetros cardiovasculares, renais e metabólicos. Estudos como o SUSTAIN, PIONEER e STEP destacam a sua superioridade em relação a outros agonistas do recetor GLP-1 e medicamentos anti-obesidade. A forma de administração mais comum é a subcutânea. A formulação oral apresentou resultados iniciais promissores, com doses mais altas (50 mg) mostrando perdas de peso comparáveis à administração subcutânea. Apesar dos seus benefícios, ainda existem alguns desafios, como a recuperação de peso após a cessação do tratamento, efeitos adversos gastrointestinais e variabilidade na resposta. Estudos futuros devem explorar estratégias para mitigar estes efeitos, identificar fatores preditivos de eficácia e expandir as indicações terapêuticas para outras condições relacionadas com a obesidade e a resistência à insulina. A constante inovação nesta classe de medicamentos reforça o potencial do semaglutido para transformar os protocolos de tratamento de doenças crónicas relacionadas com o excesso de peso.

Palavras-chave: semaglutido; agonista dos recetores do GLP-1; péptido semelhante ao glucagon; obesidade; perda de peso.

Abstract

This review addresses the role of semaglutide, a GLP-1 receptor agonist, in the treatment of obesity and its comorbidities. Originally developed for type 2 diabetes, semaglutide has shown significant efficacy in weight reduction, with superior results compared to other treatments in the same class. Its effects include appetite suppression, increased satiety and improvements in cardiovascular, renal and metabolic parameters. Studies such as SUSTAIN, PIONEER and STEP highlight its superiority compared to other GLP-1 receptor agonists and anti-obesity drugs. The most common administration is via subcutaneous. The oral formulation showed promising initial results, with higher doses (50 mg) showing weight losses comparable to subcutaneous administration. Despite its benefits, there are still some challenges, such as weight regain after cessation of treatment, gastrointestinal adverse effects and variability of response. Future studies should explore strategies to mitigate these effects, identify predictive factors of efficacy and expand therapeutic indications to other conditions related to obesity and insulin resistance. The constant innovation in this class of drugs reinforces the potential of semaglutide to transform treatment protocols for chronic weight-related diseases.

Keywords: semaglutide; GLP-1 receptor agonist; glucagon-like peptide; obesity; weight loss.

Índice Geral

| | |
|---|------|
| Agradecimentos..... | v |
| Resumo..... | xi |
| Abstract..... | xiii |
| Índice de Figuras..... | xvii |
| Índice de Tabelas..... | xix |
| Lista de Abreviaturas..... | xxi |
| 1. Introdução..... | 1 |
| 1.1 Motivação..... | 5 |
| 1.2 Objetivos..... | 5 |
| 1.3 Metodologia..... | 5 |
| 2. Agonistas do recetor do GLP-1..... | 9 |
| 2.1. Principais estudos e resultados do semaglutido para a perda de peso..... | 12 |
| 2.1.1. Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes (SUSTAIN)..... | 15 |
| 2.1.2. Peptide InnOvatioN for Early diabetes tReatment (PIONEER)..... | 20 |
| 2.1.3. Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity (STEP)..... | 27 |
| 2.1.4. Switching to Semaglutide (SWITCH-SEMA)..... | 35 |
| 2.1.5. Oral Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity (OASIS)..... | 36 |
| 2.1.6. Benefícios do semaglutido no sistema cardiovascular..... | 37 |
| 2.1.7. Outros estudos relevantes do semaglutido..... | 38 |
| 2.2. Relevância clínica..... | 40 |
| 2.3. Limitações da revisão e da literatura..... | 42 |
| 2.4. Direções futuras..... | 44 |
| 3. Conclusão..... | 49 |
| 4. Referencias Bibliográficas..... | 51 |

Índice de Figuras

| | |
|--|-----------|
| <i>Figura 1 Efeitos dos agonistas dos recetores do GLP-1 nos diversos tecidos.....</i> | <i>11</i> |
|--|-----------|

Índice de Tabelas

| | |
|---|-----------|
| <i>Tabela 1-Classificação do IMC.....</i> | <i>2</i> |
| <i>Tabela 2- Resultados dos estudos randomizados controlados iniciais do semaglutido (fase 2 e fase 3a).....</i> | <i>14</i> |
| <i>Tabela 3-Resultados dos principais estudos randomizados controlados do semaglutido subcutâneo nos estudos SUSTAIN em doentes com diabetes tipo 2.....</i> | <i>17</i> |
| <i>Tabela 4- Resultados dos principais estudos randomizados controlados do semaglutido oral nos estudos PIONEER em doentes com diabetes tipo 2.</i> | <i>22</i> |
| <i>Tabela 5- Resultados dos principais estudos randomizados controlados do semaglutido subcutânea nos estudos STEP em indivíduos obesos ou com excesso de peso associado a comorbilidades.</i> | <i>30</i> |

Lista de Abreviaturas

DPP-4i- Inibidor da dipeptidil peptidase-4

DHGNA- Doença hepática gordurosa não alcoólica

EMA- Agência Europeia de Medicamentos (do anglo-saxónico “*European Medicines Agency*”)

FDA- *Food and Drug Administration*

GLP-1- *Glucagon like peptide -1*

HbA_{1c} – Hemoglobina glicada

IMC- Índice de Massa Corporal

Infarmed- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.

OMS- Organização Mundial de Saúde

1.Introdução

A obesidade é considerada uma doença crónica, complexa e multifatorial (GBD & Collaborators, 2020). A Organização Mundial de Saúde (OMS) define excesso de peso e obesidade como acumulação anormal ou excessiva de tecido adiposo, que represente risco para a saúde (WHO, 2024).

O tecido adiposo cumpre um papel fundamental na regulação do metabolismo energético e na homeostasia corporal, armazenando e mobilizando energia e excretando hormonas e citocinas que afetam processos como imunidade, inflamação, controle da glicose, regulação da pressão arterial, e proteção de órgãos internos (Wronska & Kmiec, 2012). No entanto o seu excesso, principalmente na zona da cintura, traduz-se no aumento do risco de diversas doenças crónicas não transmissíveis, nomeadamente doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, hipertensão, dislipidemia, resistência à insulina, apneia de sono, esteatose hepática, algumas formas de cancro, depressão e outras comorbilidades, afetando a qualidade de vida de quem sofre desta doença (Pedrosa et al., 2022; Whitlock et al., 2009).

Segundo a OMS, a obesidade atingiu proporções epidémicas estimando que mais de mil milhões de adultos em todo mundo serão obesos até 2030 (WHO, 2022). A prevalência da obesidade tem vindo a aumentar rapidamente nos últimos anos, tendo duplicado desde 1980. Mais de um terço da população mundial é atualmente classificada como obesa ou com excesso de peso (Bluher, 2019; Lim et al., 2020).

O primeiro Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico (INSEF) (2015) decorrido em Portugal refere que a prevalência de excesso de peso era de 38,9% e da obesidade de 28,7% em adultos entre 25 e 74 anos. Neste estudo verificou-se que enquanto o sexo masculino apresentava uma maior prevalência de excesso de peso (45,4%), o sexo feminino revelava uma maior prevalência de obesidade (32,1%) (Gaio et al., 2018).

Como referido anteriormente, a obesidade está associada a uma série de comorbilidades que tem um impacto significativo no aumento da taxa de mortalidade (Carmienke et al., 2013; Flegal et al., 2013; Kitahara et al., 2014; Mehta et al., 2014) e nos custos diretos e indiretos para os indivíduos e para os serviços de saúde (Dee et al., 2014; Kim & Basu, 2016; Nagi et al., 2024). Estudos indicam que indivíduos com obesidade apresentam uma maior frequência de utilização dos serviços de saúde, são submetidos a mais procedimentos cirúrgicos e necessitam de um maior número de fármacos

comparativamente com indivíduos em que o Índice de Massa Corporal (IMC) se encontra dentro dos parâmetros normais (Kleinman et al., 2014; OECD, 2019). Estima-se que indivíduos obesos detêm custos médicos 30% superiores quando comparados com aqueles com IMC normal. Para além disso, a obesidade afeta a produtividade laboral e aumenta as taxas de absentismo, associando-se a uma menor qualidade de vida (Hruby & Hu, 2015; Lin & Li, 2021).

O IMC, medida internacional utilizada para estimar a gordura corporal nos adultos, juntamente com a medição do perímetro da cintura ajudam a diagnosticar a obesidade e prever o risco de desenvolver comorbidades a longo prazo relacionadas com a obesidade. Indivíduos com IMC superior a 25 Kg/m² são classificados como tendo excesso de peso, e superior a 30 Kg/m² como tendo obesidade (Tabela 1) (WHO, 2024).

Tabela 1- Classificação do IMC

| Classificação | IMC (Kg/m ²) |
|-----------------|--------------------------|
| Baixo peso | < 18,5 |
| Peso normal | 18,5-24,9 |
| Excesso de peso | 25-29,9 |
| Obesidade | ≥30 |
| grau 1 | 30-34,9 |
| grau 2 | 35-39,9 |
| grau 3 | ≥40 |

A perda de peso é recomendada a todos indivíduos com obesidade ou excesso de peso com comorbidades associadas, tais como diabetes, hipertensão e dislipidemias (Gadde et al., 2018). O objetivo terapêutico para a maioria dos indivíduos deve ser uma perda ponderal de 5 a 10% do peso corporal ao longo de 6 a 12 meses (Cornier, 2022).

Tendo em consideração diversas *guidelines* internacionais, a abordagem terapêutica deve ser multidisciplinar, contemplando alterações do estilo de vida, nomeadamente a adoção de uma dieta alimentar saudável com restrição energética, aumento da atividade física e estratégias para a modificação do comportamento. Assim sendo, o tratamento deve ter em consideração o estilo de vida, o ambiente socioeconómico e as preferências culturais, devendo este ser individualizado com o intuito de promover o aumento da adesão e consequente sucesso da terapêutica (Semlitsch et al., 2019).

No entanto, embora as mudanças no estilo de vida mostrem resultados positivos a curto prazo, a maioria dos indivíduos tende a recuperar o peso perdido a longo prazo (Paixao et al., 2020). Esta recuperação está relacionada com a dificuldade em manter a adesão às modificações do estilo de vida, bem como a adaptação fisiológica do corpo em resposta à perda de peso (Gadde et al., 2018).

Por esta razão, a terapêutica farmacológica pode ser ponderada como complemento as alterações do estilo de vida em indivíduos com $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ ou $IMC \geq 27 \text{ Kg/m}^2$ e pelo menos uma comorbilidade associada (Tchang et al., 2000), que manifestam dificuldade na adesão do tratamento e que não consigam obter a perda ponderal necessária (>5% do peso inicial) (Jensen et al., 2014) após 6 meses de intervenções de mudança de estilo de vida (Apovian et al., 2015; Garvey et al., 2016; Jensen et al., 2014; NIH, 2000). Nos casos em que a opção farmacológica é indicada, os riscos e os benefícios são avaliados cuidadosamente para cada um dos fármacos antes da sua iniciação. Este tratamento deve ser reavaliado caso os indivíduos não apresentem, pelo menos, 5% de perda de peso corporal após 3 a 4 meses. Na maioria dos indivíduos que não obtenham estes resultados, deve ser considerada a interrupção da terapia farmacológica, exceto quando há uma melhoria significativa das comorbilidades (Tchang et al., 2000), apesar da perda de peso ter sido reduzida (Gadde et al., 2018).

A cirurgia bariátrica, segundo as diretrizes, é recomendada quando todas as opções não cirúrgicas falharam em produzir resultados clinicamente relevantes. A cirurgia é uma opção de último recurso, que deve ser equacionada em indivíduos com $IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$ ou $IMC \geq 35 \text{ Kg/m}^2$ com complicações associadas (Semlitsch et al., 2019).

Até recentemente, as opções farmacológicas foram pautadas por resultados heterogêneos e variabilidade entre indivíduos (Tchang et al., 2000). Desta forma, avanços científicos são constantes, com cada vez mais fármacos aprovados para a perda de peso em indivíduos obesos com comorbilidades (Tchang et al., 2000).

Os fármacos aprovados pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) como coadjuvantes para a perda de peso, disponíveis em Portugal são: o orlistato, a combinação de naltrexona/bupropiom (Mysimba®), o liraglutido (Saxenda®) e a tirzepatida (Mounjaro®).

O liraglutido pertence a categoria dos agonistas do recetor do *glucagon like peptide -1* (GLP-1), que são fármacos antidiabéticos utilizados em monoterapia ou em adição a outros medicamentos para tratamento da diabetes (Marre et al., 2009).

Nos últimos anos, o interesse pelos agonistas do recetor GLP-1 tem aumentado substancialmente, impulsionado pelos resultados positivos no controlo glicémico, bem como pelos efeitos na perda de peso em indivíduos com diabetes tipo 2 e outras condições metabólicas (Grunvald et al., 2022), sendo já vários os fármacos aprovados pertencentes a esta classe.

Este trabalho irá focar-se no semaglutido e nos seus resultados na perda de peso em indivíduos com ou sem diabetes e outras comorbilidades.

1.1 Motivação

A crescente procura e utilização dos agonistas do recetor do GLP-1 como tratamento da diabetes e obesidade aumenta a necessidade de que os farmacêuticos conheçam o mecanismo de ação destas terapêuticas, bem como as suas contra-indicações, efeitos adversos e principais resultados, de forma a prestar um melhor aconselhamento farmacêutico e promover ainda o seu uso racional. Dada a emergência das terapêuticas GLP-1 em Portugal, decidi fazer-se uma revisão dos principais estudos disponíveis na literatura que reportem os resultados da perda de peso corporal após a administração do semaglutido subcutâneo ou oral.

1.2 Objetivos

Este trabalho tem como objetivo descrever o efeito do semaglutido (subcutâneo ou oral) na perda de peso corporal, expandindo o conhecimento acerca desta terapia farmacológica e do seu possível papel na redução do peso corporal, seja em indivíduos com diabetes, obesidade ou excesso de peso com comorbilidades, e potencialmente expandir o seu uso para outras indicações clínicas que poderão beneficiar da redução de peso corporal.

1.3 Metodologia

Foi realizada uma revisão da literatura de forma a encontrar e seleccionar artigos científicos relevantes descrevendo os efeitos do semaglutido no peso corporal.

A pesquisa bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed. Foi inicialmente feita uma pesquisa mais abrangente sobre o tópico, para melhor compreender a temática em análise. Esta pesquisa inicial foi realizada sem qualquer restrição de data de publicação ou língua usando os termos GLP-1 e obesidade e combinando os termos com os operadores booleanos “AND” e “OR”: ((“glp-1 agonist”[Title/Abstract] OR “GLP 1 agonist”[Title/Abstract] OR “Glucagon-like peptide 1 agonist”[Title/Abstract]) AND (obesity[Title/Abstract] OR obese[Title/Abstract] OR overweight[Title/Abstract] OR “weight loss”[Title/Abstract] OR “body weight”[Title/Abstract])) – pesquisa efetuada na data 31/10/2024 que resultou num total de 261 artigos. De seguida, com base na pesquisa inicial, foi realizada uma nova pesquisa mais focada no GLP-1 de interesse – o semaglutido – com o objetivo de identificar os principais estudos (randomizados

controlados ou com um grupo ativo de comparação) que investigassem o efeito do semaglutido no peso corporal. A pesquisa foi realizada no dia 02 de novembro de 2024 aplicando a seguinte estratégia de pesquisa: (("ozempic"[Title/Abstract] OR "wegovy"[Title/Abstract] OR "Rybelsus" [Title/Abstract] OR "semaglutide"[Title/Abstract]) AND ("obesity"[Title/Abstract] OR "obese"[Title/Abstract] OR "overweight"[Title/Abstract] OR "weight loss"[Title/Abstract] OR "body weight"[Title/Abstract])). De seguida foram aplicados filtros relacionados com o desenho de estudo para melhor filtrar os resultados de acordo com os estudos que se esperavam incluir. Os filtros aplicados foram os seguintes: "Clinical Study", "Clinical Trial", "Clinical Trial, Phase I", "Clinical Trial, Phase II", "Clinical Trial, Phase III", "Clinical Trial, Phase IV", "Comparative Study", "Controlled Clinical Trial", "Multicenter Study", "Randomized Controlled Trial". Com base na estratégia de pesquisa e utilizando os filtros mencionados acima, foram encontrados um total de 197 resultados. Foram apenas incluídos estudos randomizados controlados (ou com um grupo ativo de comparação) realizados em humanos (adolescentes ou adultos, de ambos os sexos), que avaliassem os resultados do semaglutido na perda de peso.

Para além desta estratégia de pesquisa na PubMed, após a identificação dos principais estudos, foi realizada uma pesquisa mais focada para identificar potenciais estudos relevantes que pudessem ter sido perdidos na pesquisa da PubMed. Estas pesquisas focadas foram realizadas com base nas seguintes estratégias: (i) foi lida a lista de referencias de cada estudo incluído para identificar outros potenciais estudos prévios; (ii) os estudos incluídos foram procurados no Google Scholar e feita uma pesquisa prospetiva de estudos mais recentes que citassem os estudos incluídos; (iii) a lista de referencias de alguns artigos de revisão de estudos de semaglutido foi lida para identificar outros estudos que pudessem ter escapado na PubMed e nas estratégias adicionais "i" e "ii"; (iv) foram realizadas várias pesquisas adicionais com base termos específicos relacionados com grupos de estudos do semaglutido (por exemplo, SUSTAIN ou PIONEER). Foi também realizada uma pesquisa no website clinicaltrial.gov para procurar por estudos relevantes que estejam em desenvolvimento que utilizem o semaglutido.

Os estudos mais relevantes do semaglutido foram selecionados e analisados de acordo com o tamanho da amostra incluída por grupo de intervenção, presença de doença ou comorbilidades, características da intervenção de semaglutido, placebo ou comparador ativo (dosagem, frequência e duração), e principais resultados significativos na perda de

peso. Para o tamanho da amostra foi recolhido o número de participantes que terminaram o estudo e dados disponíveis para a análise principal de peso corporal, e não do total daqueles que iniciaram o estudo. Quando o estudo reportava vários grupos ou subgrupos de semaglutido ou comparador, estes grupos foram convergidos em apenas um grupo na tabela; no entanto, os resultados na perda de peso eram recolhidos para cada subgrupo no caso de existir um efeito dose-dependente. Para os resultados do peso corporal foram priorizadas a redução do peso em quilogramas (kg) e a proporção de participantes de cada grupo com uma redução do peso superior a 5% (comparado com o início do estudo). Na eventualidade de não ser possível recolher a perda de peso em quilogramas, a métrica era recolhida com percentagem de peso perdido (comparado com o início do estudo).

2. Agonistas do recetor do GLP-1

Inicialmente desenvolvidos para o tratamento da diabetes tipo 2, os agonistas do recetor do GLP-1 não só melhoram o controlo glicémico, como também demonstram efeitos significativos na redução de peso. A sua ação multifacetada inclui o atraso do esvaziamento gástrico, a supressão do apetite através de sinais hipotalâmicos e o aumento da sensação de saciedade, o que os torna promissores na gestão da obesidade em indivíduos com ou sem diabetes (Pedrosa et al., 2022). Medicamentos como o exenatido, liraglutido, dulaglutido e semaglutido têm revolucionado a prática clínica ao proporcionar benefícios metabólicos e cardiovasculares que vão além do controlo glicémico.

O exenatido (Byetta®) foi o primeiro medicamento da classe dos miméticos das incretinas a ser indicado e implementado para tratamento da diabetes tipo 2. O exenatido foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) em abril de 2005 para o controlo glicémico adjuvante em doentes com diabetes tipo 2 que estejam a tomar metformina, sulfonilureia ou uma combinação de metformina e uma sulfonilureia (Bond, 2006). Os primeiros estudos em que investigaram a administração de exenatido uma vez por semana mostraram que a intervenção era segura e resultava em melhorias significativas no controlo glicémico e perda de peso em indivíduos com diabetes tipo 2 (Murphy, 2012; Nikfar et al., 2012). O exenatido evoluiu mais tarde para uma administração com liberação prolongada onde demonstrou bons resultados em indivíduos com diabetes tipo 2 (Bonora et al., 2019; Syed & McCormack, 2015), mas também foram expandidas as indicações do exenatido para o controlo de peso em indivíduos com obesidade ou excesso de peso sem diabetes (Su et al., 2016). Os resultados de longo prazo do exenatido uma vez por semana (até 6 anos de seguimento) mostraram a segurança deste medicamento, mas também o controlo glicémico significativo e persistente, com perda moderada de peso e baixo risco de hipoglicemia (Genovese et al., 2017; Henry et al., 2016).

O liraglutido seguiu o exenatido como medicamento da classe dos miméticos das incretinas a ser indicado e implementado para tratamento da diabetes tipo 2. O liraglutido (Victoza®) foi aprovado pela FDA em janeiro 2010 para o controlo glicémico adjuvante em doentes com diabetes tipo 2. Já em 2009, foi publicado um artigo de consenso conjunto da Associação Americana de Diabetes e Associação Europeia para o Estudo da Diabetes que recomendou o uso de agonistas do recetor do GLP-1 em doentes em que a hipoglicemia era particularmente indesejável ou a promoção da perda de peso era uma consideração importante (Nathan et al., 2009). Os estudos iniciais reportaram reduções

de 0,8 a 1,5% da concentração de hemoglobina glicada (HbA_{1c}) após administração de liraglutido (1,2 e 1,8 mg por dia), acompanhadas por baixas taxas de hipoglicemia e alguma perda de peso (Barnett, 2012; Buse et al., 2009; Garber et al., 2009; Marre et al., 2009; Montanya & Sesti, 2009; Nauck et al., 2009; Russell-Jones et al., 2009; Zinman et al., 2009). No seguimento dos resultados promissores do liraglutido (Victoza®) no tratamento da diabetes tipo 2 associada a perda de peso, foi lançado o liraglutido (Saxenda®) com um aumento da dose para 3,0 mg aprovada em 2014 pela FDA e em 2015 pela EMA para a perda de peso em indivíduos obesos ou com excesso de peso associado a comorbilidades. Desde então, o liraglutido (Saxenda®) tem demonstrados bons resultados na perda de peso em indivíduos obesos ou com excesso de peso associado a diabetes ou outras comorbilidades (Alsanea et al., 2024; Shamim et al., 2024; Sun et al., 2015; Zhang et al., 2015).

No seguimento dos excelentes resultados do exenatido e liraglutido, outros medicamentos baseados no mecanismo de ação de agonistas do recetor do GLP-1 têm vindo a ser desenvolvidos, como é o caso do dulaglutido (Gurung et al., 2015), lixisenatido, semaglutido (Lau et al., 2015) e tirzepatida (Tall Bull et al., 2022). O semaglutido demonstra ser um dos medicamentos mais promissores dada a sua eficácia superior no controle glicémico e na redução de peso em comparação com outros agonistas do recetor do GLP-1 (Ding et al., 2024; Shamim et al., 2024; Shi et al., 2024; Yao et al., 2024), diversidade na formulação (subcutâneo ou oral) e variedade de dosagem, menor risco de eventos cardiovasculares (Qiu et al., 2021), e a vasta investigação a demonstrar a eficácia do semaglutido na esteatose hepática (García de Lucas et al., 2023; Katsuyama et al., 2024; Soto-Catalán et al., 2024), na apneia do sono (Kushner et al., 2020; O'Neil & Rubino, 2022), na insuficiência cardíaca relacionada com a obesidade com fração de ejeção preservada (Kosiborod, Abildstrøm, Borlaug, Butler, Rasmussen, et al., 2023; Kosiborod, Petrie, et al., 2024; Schou et al., 2024), e na prevenção do diabetes tipo 2 em indivíduos pré-diabéticos (McGowan et al., 2024; Perreault et al., 2022).

O semaglutido foi aprovado em dezembro de 2017 pela FDA e fevereiro de 2018 pela EMA para o tratamento da diabetes tipo 2 (Ozempic®). Neste seguimento, o semaglutido foi também aprovado para o controlo de peso em indivíduos adultos obesos ou com excesso de peso associado a comorbilidades (Wegovy®) em junho de 2021 pela FDA e janeiro de 2022 pela EMA. O semaglutido (Ozempic®) foi disponibilizado em Portugal em 2018 autorizado pela Infarmed (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de

Saúde) após a aprovação da EMA. O semaglutido (Wegovy), embora já aprovado pela EMA em 2022, ainda está em processo de introdução no mercado português, uma vez que Portugal ainda enfrenta limitações de distribuição e disponibilidade do medicamento de semaglutido, principalmente devido à alta procura e questões de fornecimento.

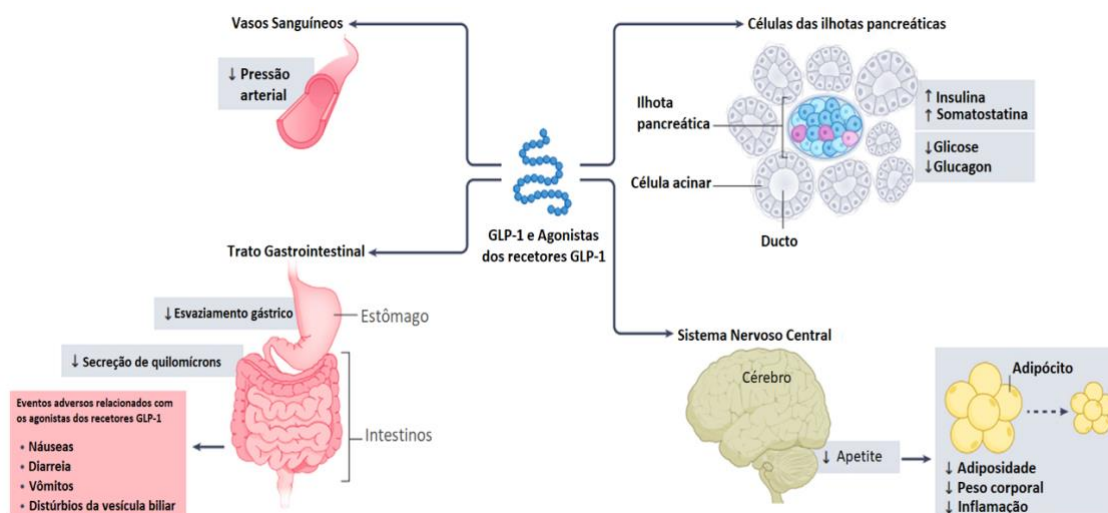
O semaglutido é administrado por injeção subcutânea semanal em doses de 0,25 mg, 0,5 mg, 1,0 mg, 1,7 mg e 2,4 mg. Alternativamente poderá ser administrado diariamente por via oral (Ribelsus®) em doses de 3 mg, 7 mg ou 14 mg.

Mecanismo de ação do semaglutido

O semaglutido é um análogo do peptídeo GLP-1, com 94% de homologia da sequência de aminoácidos, desenvolvido para o tratamento de diabetes tipo 2 e obesidade. Mimetiza os efeitos fisiológicos do GLP-1 endógeno, proporcionando benefícios tanto no controle glicêmico quanto na regulação do peso corporal (Lau et al., 2015). O GLP-1 é uma incretina naturalmente presente no organismo, libertada pelo trato gastrointestinal, que melhora a resposta de secreção de insulina dependente da glicose (Drucker, 1998).

O semaglutido atua como um agonista seletivo dos receptores do GLP-1, que são amplamente expressos em órgãos como pâncreas, trato gastrointestinal e sistema nervoso central. Essa interação desencadeia várias respostas fisiológicas que contribuem para o efeito terapêutico (Figura 1).

Figura 1 Efeitos dos agonistas dos receptores do GLP-1 nos diversos tecidos.



Adaptado de “Glucagon-like peptide-1 receptor agonist use in pregnancy: a review.” de R.F. Drummond, K.E. Seif, E.A. Reece, 2024, p. 4 (<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2024.08.024>). Copyright 2024 dos autores.

No pâncreas, o semaglutido potencia a secreção de insulina pelas células beta de forma dependente da concentração de glicose no sangue (Secher et al., 2014). Esse mecanismo minimiza o risco de hipoglicemia, um efeito adverso comum em outros agentes antidiabéticos. Simultaneamente, o semaglutido inibe a liberação de glucagon pelas células alfa do pâncreas, contribuindo para a redução da produção hepática de glicose (Blundell et al., 2017; Donath & Burcelin, 2013), verificando um controle glicêmico mais eficaz.

No trato gastrointestinal, o semaglutido diminui a velocidade do esvaziamento gástrico, reduzindo os picos de glicose pós-prandiais e promovendo uma maior sensação de saciedade após as refeições (Drucker, 1998).

Por meio da penetração parcial da barreira hematoencefálica, o semaglutido interage com receptores localizados em regiões hipotalâmicas responsáveis pela regulação do apetite, como o núcleo arqueado. Essa interação resulta na redução da fome e do desejo por alimentos altamente energéticos, além de aumentar a sensação de saciedade, contribuindo para a perda de peso (Blundell et al., 2017; Secher et al., 2014).

O semaglutido apresenta modificações estruturais que lhe conferem um tempo de semi-vida de aproximadamente uma semana. Isso é alcançado pela substituição de aminoácidos e pela ligação de um ácido gordo à sua cadeia peptídica, permitindo uma maior afinidade para a albumina e proteção contra a degradação pela dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4) (Donath & Burcelin, 2013; Lau et al., 2015). Como resultado, o semaglutido é administrado de forma semanal, o que melhora a adesão ao tratamento.

2.1. Principais estudos e resultados do semaglutido para a perda de peso

Os primeiros estudos do semaglutido (fase 2 e fase 3a) foram desenvolvidos para a dose ideal de semaglutido subcutâneo comparado com placebo ou liraglutido (Nauck et al., 2016) e para avaliar a segurança e eficácia do semaglutido subcutâneo e oral comparado com placebo (Davies et al., 2017) em indivíduos com diabetes tipo 2. O primeiro estudo (fase 2) demonstrou que o efeito do semaglutido era dose-dependente sem preocupações inesperadas de segurança ou tolerabilidade, estabelecendo para os estudos de fase 3 que as doses semanais de semaglutido subcutânea deveriam ser de 0,5 e 1,0 mg com progressão da dose a cada 4 semanas (Nauck et al., 2016). O segundo estudo (fase 3a) demonstrou que os eventos adversos eram mais frequentes com o semaglutido do que

com sitagliptina, mas que o perfil de segurança era semelhante ao de outros agonistas do recetor do GLP-1 (Davies et al., 2017). Ambos os estudos demonstraram uma redução estatisticamente significativa do peso do semaglutido quando comparado com o placebo ou liraglutido (Tabela 2).

Os estudos clínicos mais relevantes do semaglutido são agrupados pelos principais programas de estudos, os quais ajudaram a estabelecer a eficácia e segurança do semaglutido por via subcutânea (Ozempic®) e oral (Rybelsus®) no tratamento da diabetes tipo 2. Mais tarde, as indicações do semaglutido subcutâneo (Wegovy®) foram expandidas para a perda de peso em indivíduos com obesidade ou excesso de peso associado a comorbilidades (diabetes, hipertensão, dislipidemia, apneia obstrutiva do sono, doença cardiovascular, ou osteoartrose do joelho) onde a redução da massa gorda desempenha um papel fundamental no tratamento e prevenção secundária destas condições.

Outros grupos de estudos subsequentes investigaram o efeito do semaglutido no sistema renal e cardiovascular, como também procuraram expandir as indicações clínicas para cada vez mais subpopulações que possam beneficiar de um melhor controlo glicémico e de uma perda de peso significativa

Tabela 2- Resultados dos estudos randomizados controlados iniciais do semaglutido (fase 2 e fase 3a).

| Referência | Desenho de estudo | População | Intervenção | Resultados no peso corporal |
|-----------------------------|---|---------------------------|---|--|
| Nauck et al. (2016) | Estudo randomizado placebo-controlado, duplo cego | n=270 com diabetes tipo 2 | Semaglutido 0,1 a 0,8 mg por semana ou dose progressiva até 1,2 a 1,6 mg por semana (subcutâneo) durante 12 semanas | A redução do peso corporal foi significativamente maior para o semaglutido 0,8–1,6 mg (variação de -3,4 a -4,8 kg) comparado com placebo (-1,2 kg). |
| | | n=46 com diabetes tipo 2 | Placebo Dose semanal (subcutâneo) durante 12 semanas | A redução do peso corporal foi maior para o semaglutido 0,8 e 1,6 mg vs. liraglutido 1,8 mg (-2,6 kg) e para o semaglutido 0,8 mg, e 1,6 mg vs. liraglutido 1,2 mg (-1,9 kg). |
| | | n=95 com diabetes tipo 2 | Liraglutido Dose progressiva até 1,2 a 1,8 mg por dia (subcutâneo) durante 12 semanas | A proporção de doentes que atingiram uma redução de peso $\geq 5\%$ aumentou de forma dose-dependente (2%, 7%, 13%, 38%, 51% e 64% com semaglutido 0,1–1,6 mg) em comparação com 18% e 14% daqueles com liraglutido de 1,2 a 1,8 mg, e em comparação com 13% após placebo, |
| Davies et al. (2017) | Estudo randomizado placebo-controlado | n=69 com diabetes tipo 2 | Semaglutido 1,0 mg por semana (subcutâneo) durante 26 semanas | A redução do peso corporal foi significativamente maior com semaglutido oral (variação de -2,1 kg a -6,9 kg, de acordo a dosagem) e semaglutido subcutânea (-6,4 kg) comparado com placebo (-1,2 kg). |
| | | n=350 com diabetes tipo 2 | Semaglutido 2,5 a 40 mg por dia com ou sem dose progressiva (oral) durante 26 semanas | A redução do peso corporal foi significativamente maior para dosagens de semaglutido oral de 10 mg ou mais comparado placebo (variação de -0,9 a -5,7 kg, de acordo com dosagem). |
| | | n=71 com diabetes tipo 2 | Placebo Dose diária (oral) durante 26 semanas | |

2.1.1. Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes (SUSTAIN)

O primeiro grupo de estudos clínicos foi o *Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes* (SUSTAIN) que avaliou a administração subcutânea semanal de semaglutido em indivíduos com diabetes tipo 2 (Aroda, Ahmann, et al., 2019; DeSouza et al., 2020; Jendle et al., 2019). O estudo SUSTAIN 1 (Sorli et al., 2017) demonstrou a eficácia do semaglutido (doses de 0,5 mg e 1 mg) em comparação com o placebo na melhoria da HbA_{1c} em doentes com diabetes tipo 2. A dose inicial era 0,25 mg por semana, com dose duplicada a cada 4 semanas até atingir 0,5 a 1,0 mg por semana.

Os estudos SUSTAIN foram concebidos para avaliar a eficácia e segurança do semaglutido em comparação com placebo ou outros medicamentos (incluindo outros medicamentos de agonistas do recetor do GLP-1) em pacientes com diabetes tipo 2 (Aroda, Ahmann, et al., 2019). De facto, estes estudos demonstraram que para além do semaglutido ser eficaz na redução e controlo da HbA_{1c}, tiveram também um efeito estatisticamente significativo na perda de peso (Tabela 3). Doses superiores (1,0 mg vs 0,5 mg) permitiram uma maior perda de peso (Ahrén et al., 2017; Aroda et al., 2017; Marso et al., 2016; Rodbard et al., 2018; Sorli et al., 2017). A perda de peso foi independente da raça/etnia (DeSouza et al., 2020), faixa etária ou IMC inicial (Ahrén et al., 2018), mas a descontinuação da intervenção com semaglutido foi mais elevada em indivíduos idosos (Warren et al., 2018). Foi relatada uma proporção relevante (15-27%) de indivíduos com náusea ou vómitos após a toma do semaglutido, mas este efeito adverso teve uma contribuição menor para a perda de peso (Ahrén et al., 2018). Para além da perda de peso, foi reportada uma satisfação geral após a toma de semaglutido que era superior quando comparada com outras medicações ou placebo (Jendle et al., 2019).

Quando comparado o semaglutido com outros medicamentos agonistas do recetor do GLP-1 (exenatido de libertação prolongada, dulaglutido e liraglutido), o semaglutido demonstrou uma maior perda de peso (Ahmann et al., 2018; Capehorn et al., 2020; Pratley et al., 2018). Com base em modelos de simulação, estimou-se que a substituição do tratamento de liraglutido, dulaglutido ou exenatido de libertação prolongada pelo semaglutido (Ozempic®) resultou em reduções adicionais no peso corporal entre 2% a 4% (Overgaard et al., 2019).

O SUSTAIN 6 (Marso et al., 2016) demonstrou a segurança do semaglutido em relação a eventos cardiovasculares e outros resultados relevantes a longo prazo em doentes com diabetes tipo 2 que apresentavam um risco cardiovascular elevado. O grupo de estudos SUSTAIN foi fundamental para a aprovação do semaglutido (Ozempic®) para o tratamento da diabetes tipo 2.

Tabela 3-Resultados dos principais estudos randomizados controlados do semaglutido subcutâneo nos estudos SUSTAIN em doentes com diabetes tipo 2.

| Referência | Desenho de estudo | População | Dosagem | Resultados na massa gorda |
|--|---|---------------------------|--|--|
| Sorli et al. (2017) [SUSTAIN 1] | Estudo randomizado placebo-controlado, duplo cego | n=242 com diabetes tipo 2 | Semaglutido Dose inicial de semaglutido 0,25 mg, com dose duplicada a cada 4 semanas até 0,5 a 1,0 mg por semana (subcutâneo) durante 30 semanas | A redução do peso corporal foi significativamente maior para o semaglutido (-3,7 e -4,5 kg) comparado com placebo (-1,0 kg). A proporção de doentes que atingiram uma redução de peso $\geq 5\%$ foi maior para o semaglutido (37% e 45%) em comparação com 7% após placebo. |
| | | n=129 com diabetes tipo 2 | Placebo Dose semanal (subcutâneo) durante 30 semanas | |
| Ahrén et al. (2017) [SUSTAIN 2] | Estudo clínico randomizado, duplo cego | n=818 com diabetes tipo 2 | Semaglutido Dose inicial de semaglutido 0,25 mg, com dose duplicada a cada 4 semanas até 0,5 a 1,0 mg por semana (subcutâneo) durante 56 semanas | A redução do peso corporal foi significativamente maior para o semaglutido (-4,3 e -6,1 kg) comparado com sitagliptina (-1,9 kg). A proporção de doentes que atingiram uma redução de peso $\geq 5\%$ foi maior para o semaglutido (46% e 62%) em comparação com 18% após sitagliptina. |
| | | n=407 com diabetes tipo 2 | Sitagliptina 100 mg por dia (oral) durante 56 semanas | |
| Ahmann et al. (2018) [SUSTAIN 3] | Estudo clínico randomizado | n=404 com diabetes tipo 2 | Semaglutido Dose inicial de semaglutido 0,25 mg, com dose duplicada a cada 4 semanas até 1,0 mg por semana (subcutâneo) durante 56 semanas | A redução do peso corporal foi significativamente maior para o semaglutido (-5,6 kg) comparado com exenatido (-1,9 kg). A proporção de doentes que atingiram uma redução de peso $\geq 5\%$ foi maior para o semaglutido (52%) em comparação com 17% após exenatido. |
| | | n=405 com diabetes tipo 2 | Exenatido (libertação prolongada) 2 mg por semana (subcutâneo) durante 56 semanas | |
| Aroda et al. (2017) [SUSTAIN 4] | Estudo clínico randomizado | n=618 com diabetes tipo 2 | Semaglutido Dose inicial de semaglutido 0,25 mg, com dose duplicada a cada 4 semanas até 0,5 a 1,0 mg por semana (subcutâneo) durante 30 semanas | A redução do peso corporal foi significativamente maior para o semaglutido (-3,5 e -5,2 kg) comparado com insulina glargina (+1,2 kg). |
| | | n=324 com diabetes tipo 2 | Insulina glargina (IGlar) | |

Papel dos agonistas da GLP-1 no tratamento da obesidade: Semaglutido

| | | | | |
|---|---|----------------------------|--|--|
| | | | 10 IU por dia (subcutâneo) durante 30 semanas | A proporção de doentes que atingiram uma redução de peso $\geq 5\%$ foi maior para o semaglutido (37% e 51%) em comparação com 5% após insulina glargina. |
| Rodbard et al. (2018) [SUSTAIN 5] | Estudo randomizado placebo-controlado, duplo cego | n=263 com diabetes tipo 2 | Semaglutido Dose inicial de semaglutido 0,25 mg, com dose duplicada a cada 4 semanas até 0,5 a 1,0 mg por semana (subcutâneo) como complemento à insulina basal durante 30 semanas | A redução do peso corporal foi significativamente maior para o semaglutido (-3,7 e -6,4 kg) comparado com placebo (-1,4 kg). A proporção de doentes que atingiram uma redução de peso $\geq 5\%$ foi maior para o semaglutido (42% e 66%) em comparação com 11% após placebo. |
| | | n=133 com diabetes tipo 2 | Placebo Dose equivalente (subcutâneo) como complemento à insulina basal durante 30 semanas | |
| Marso et al. (2016) [SUSTAIN 6] | Estudo randomizado placebo-controlado | n=1648 com diabetes tipo 2 | Semaglutido Dose inicial de semaglutido 0,25 mg, com dose duplicada a cada 4 semanas até 0,5 a 1,0 mg por semana (subcutâneo) durante 104 semanas | A redução do peso corporal foi significativamente maior para o semaglutido (-3,6 e -4,9 kg) comparado com placebo (-0,7 e 0,5 kg). |
| | | n=1649 com diabetes tipo 2 | Placebo Dose inicial de placebo 0,25 mg, com dose duplicada a cada 4 semanas até 0,5 a 1,0 mg por semana (subcutâneo) durante 104 semanas | |
| Pratley et al. (2018) [SUSTAIN 7] | Estudo clínico randomizado | n=601 com diabetes tipo 2 | Semaglutido Dose inicial de semaglutido 0,25 mg, com dose duplicada a cada 4 semanas até 0,5 a 1,0 mg por semana (subcutâneo) durante 40 semanas | A redução do peso corporal foi maior para o semaglutido 0,5 e 1,0 mg vs. dulaglutido 0,75 e 1,5 mg (-0,4 e -0,4 kg) A proporção de doentes que atingiram uma redução de peso $\geq 5\%$ foi maior para o semaglutido de 0,5 a 1,0 mg (44% e 63%) em comparação com 23% e 30% daqueles com dulaglutido de 0,75 a 1,5 mg. |
| | | n=598 com diabetes tipo 2 | Dulaglutido 0,75 a 1,5 mg por semana (subcutâneo) durante 40 semanas | |
| Lingvay et al. (2019) | | n=367 com diabetes tipo 2 | Semaglutido | A redução do peso corporal foi significativamente maior para o semaglutido (-5,3 kg) comparado com canagliflozina (-4,2 kg). |

| | | | | |
|--|--|---------------------------|--|---|
| [SUSTAIN 8] | Estudo randomizado -controlado, duplo cego | | Dose progressiva até 1,0 mg por semana (às 8 semanas) (subcutâneo) durante 52 semanas | A proporção de doentes que atingiram uma redução de peso $\geq 15\%$ (super-respondedores) para a semaglutido foi de 7%. |
| n=372 com diabetes tipo 2 | Canagliflozina Dose progressiva até 300 mg por semana (às 8 semanas) (oral) durante 52 semanas | | | |
| Zinman, Bhosekar, et al. (2019) [SUSTAIN 9] | Estudo randomizado placebo-controlado, duplo cego | n=147 com diabetes tipo 2 | Semaglutido Dose inicial de semaglutido 0,25 mg, com dose duplicada a cada 4 semanas até 1,0 mg por semana (subcutâneo) durante 30 semanas | A redução do peso corporal foi significativamente maior para o semaglutido (-4,7 kg) comparado com placebo (-0,9 kg). A proporção de doentes que atingiram uma redução de peso $\geq 5\%$ foi maior para o semaglutido (50%) em comparação com 8% após placebo. |
| n=147 com diabetes tipo 2 | Placebo Dose inicial de placebo 0,25 mg, com dose duplicada a cada 4 semanas até a 1,0 mg por semana (subcutâneo) durante 30 semanas | | | |
| Capehorn et al. (2020) [SUSTAIN 10] | Estudo clínico randomizado | n=287 com diabetes tipo 2 | Semaglutido Dose inicial de semaglutido 0,25 mg, com dose duplicada a cada 4 semanas até 1,0 mg por semana (subcutâneo) durante 30 semanas | A redução do peso corporal foi significativamente maior para o semaglutido (-5,8 kg) comparado com liraglutido (-1,9 kg). A proporção de doentes que atingiram uma redução de peso $\geq 5\%$ foi maior para o semaglutido (56%) em comparação com 18% após liraglutido. |
| n=282 com diabetes tipo 2 | Liraglutido Dose progressiva até 1,2 mg por semana alcançado em uma a duas semanas (subcutâneo) durante 30 semanas | | | |
| Kellerer et al. (2022) [SUSTAIN 11] | Estudo clínico randomizado | n=806 com diabetes tipo 2 | Semaglutido 1,0 mg por semana (subcutâneo) durante 52 semanas, em adição de metformina (1500-3000 mg) | A redução do peso corporal foi significativamente maior para o semaglutido (-4,1 kg) comparado com insulina aspártica (+2,8 kg). |
| n=831 com diabetes tipo 2 | Insulina aspártica 3 vezes por dia (subcutâneo) até um total de 100 U/ml por semana durante 52 semanas, em adição de metformina (1500-3000 mg) | | | |

2.1.2. Peptide InnOvation for Early diabetes tReatment (PIONEER)

O segundo grupo de estudos clínicos foi o *Peptide InnOvation for Early diabetes tReatment* (PIONEER) que investigou o semaglutido oral (Rybelsus®) para o tratamento de diabetes tipo 2. O Rybelsus (3 mg, 7 mg ou 14 mg por dia) foi o primeiro agonista oral do recetor GLP-1. O semaglutido oral foi geralmente iniciado com uma dose de 3 mg, sendo depois aumentada para 7 mg em 4 semanas e 14 mg em 8 semanas. O uso da progressão de dose tinha como objetivo melhorar a tolerabilidade gastrointestinal, uma vez que estudos iniciais encontraram efeitos adversos gastrointestinais em altas doses (Davies et al., 2017). O toma do Rybelsus era feita pela manhã em jejum com até meio copo de água (aproximadamente 120 mL), 30 minutos antes de qualquer outro alimento, bebida ou outro medicamento oral, uma vez que a absorção do semaglutido oral é afetada por alimentos e fluidos no estômago.

Este grupo de estudos PIONEER foi importante para demonstrar que o semaglutido oral é eficaz para controlar a glicemia e reduzir peso em pacientes com diabetes tipo 2 (Aroda, Rosenstock, et al., 2019; Ji et al., 2024; Mosenzon et al., 2019; Pieber et al., 2019; Rodbard et al., 2018; Rosenstock et al., 2019; Wang et al., 2024; Zinman, Aroda, et al., 2019), e como uma opção não inferior em comparação com os injetáveis no controlo da glicemia (Pratley et al., 2019; Yabe et al., 2020; Yamada et al., 2020).

O estudo PIONEER 7 (Pieber et al., 2019) fez uma extensão *cross-over* para avaliar a eficácia em passar da medicação com sitagliptina para o semaglutido oral em doentes com diabetes tipo 2. Em suma, a primeira parte do PIONEER 7 durou 52 semanas onde os participantes foram randomizados para toma de semaglutido (até 3 mg, 7 mg, ou 14 mg por dia) ou sitagliptina (100 mg por dia). Ambos os grupos continuaram com a medicação prévia para controlar a glicose. Na segunda parte do estudo (Buse et al., 2020), foi avaliado efeito da mudança de sitagliptina para semaglutido oral, numa extensão de mais 52 semanas de estudo. Os participantes do grupo de sitagliptina foram randomizados para receberem semaglutido oral ou continuarem com sitagliptina (seguindo o mesmo protocolo e dosagem do estudo anterior). O estudo demonstrou que mudar da sitagliptina para o semaglutido oral manteve as reduções de HbA_{1c}, ajudou mais doentes a atingir os objetivos de HbA_{1c} com menos utilização de medicamentos adicionais para a redução da glicose, resultando em reduções adicionais do peso corporal.

O estudo PIONEER 6 (Husain et al., 2019) investigou o efeito do semaglutido oral em indivíduos com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular ou renal crónica. Este estudo focou nos resultados cardiovasculares e mostrou que o semaglutido oral estava associado a uma redução do risco de eventos cardiovasculares adversos importantes.

O grupo de estudos PIONEER mostrou que o semaglutido oral foi eficaz na redução do peso corporal, com um efeito dose-dependente, onde doses mais elevadas surtiam um efeito maior na perda de peso (Tabela 4). Mais recentemente, foi publicado uma extensão dos estudos PIONEER, intitulada PIONEER PLUS (Aroda et al., 2023), que comparou semaglutido oral uma vez ao dia 14 mg, 25 mg ou 50 mg durante 68 semanas. O semaglutido oral com dose mais elevadas (25 mg e 50 mg) foi superior à dose de 14 mg na redução do peso corporal. Distúrbios gastrointestinais, que foram em sua maioria leves a moderados, ocorreram mais frequentemente com semaglutido oral 25 mg e 50 mg do que com a dose de 14 mg, mas sem gerarem preocupação com potenciais riscos de segurança.

Os estudos PIONEER foram fundamentais para a aprovação do semaglutido oral (Rybelsus) para o tratamento de diabetes tipo 2.

Tabela 4- Resultados dos principais estudos randomizados controlados do semaglutido oral nos estudos PIONEER em doentes com diabetes tipo 2.

| Referência | Desenho de estudo | População | Dosagem | Resultados na massa gorda |
|---|---|----------------------------|--|--|
| Aroda, Rosenstock, et al. (2019) [PIONEER 1] | Estudo randomizado placebo-controlado, duplo cego | n=525 com diabetes tipo 2 | Semaglutido Dose progressiva desde 3 mg (aumenta a cada 4 semanas) até 3 mg, 7 mg ou 14 mg por dia (oral) durante 26 semanas | A redução do peso corporal foi significativamente maior para o semaglutido (-1,5 a -3,7 kg) comparado com placebo (-1,4 kg). A proporção de doentes que atingiram uma redução de peso $\geq 5\%$ foi maior para o semaglutido (20 a 41%) em comparação com 15% após placebo. |
| | | n=178 com diabetes tipo 2 | Placebo Dose diária (oral) durante 26 semanas | |
| Rodbard et al. (2019) [PIONEER 2] | Estudo clínico randomizado | n=400 com diabetes tipo 2 | Semaglutido Dose progressiva (aumenta de 3 mg, para 7 mg às 4 semanas, e 14 mg às 8 semanas) até 14 mg por dia (oral) durante 52 semanas | A redução do peso corporal foi significativamente maior para o semaglutido (-4,7 kg) comparado com empagliflozina (-3,8 kg). A proporção de doentes que atingiram uma redução de peso $\geq 5\%$ foi semelhante para o semaglutido (47%) em comparação com 42% após placebo. |
| | | n=387 com diabetes tipo 2 | Empagliflozina Dose inicial de 10 mg por dia e aumentado para 25 mg por dia às 8 semanas (oral) durante 52 semanas | |
| Rosenstock et al. (2019) [PIONEER 3] | Estudo clínico randomizado, duplo cego | n=1396 com diabetes tipo 2 | Semaglutido Dose progressiva desde 3 mg (aumenta a cada 4 semanas) até 3 mg, 7 mg ou 14 mg por dia (oral) durante 78 semanas, em adição de metformina e em metade dos casos de sulfonilureia | A redução do peso corporal foi significativamente maior para o semaglutido comparado com sitagliptina com diferenças entre grupos de -0,8 kg para dose de 3 mg, -1,7 kg para dose de 7 mg, e -2,1 kg para dose de 14 mg A proporção de doentes que atingiram uma redução de peso $\geq 5\%$ foi maior para o semaglutido (23% a 36%) em comparação com 15% após sitagliptina. |
| | | n=467 com diabetes tipo 2 | Sitagliptina 100 mg por dia (oral) durante 78 semanas, em adição de metformina e em metade dos casos de sulfonilureia | |
| Pratley et al. (2019) [PIONEER 4] | Estudo randomizado placebo-controlado, duplo cego | n=241 com diabetes tipo 2 | Semaglutido Dose progressiva (aumenta de 3 mg, para 7 mg às 4 semanas, e 14 mg às 8 semanas) até 14 mg por dia (oral) | A redução do peso corporal foi significativamente maior para o semaglutido (-5,0 kg) comparado com liraglutido (-3,1 kg) ou placebo (-1,2 kg). |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | durante 52 semanas, em adição de metformina (≥ 1500 mg) | A proporção de doentes que atingiram uma redução de peso $\geq 5\%$ foi significativamente maior com semaglutido (49%) em comparação com 26% após liraglutido e 12% após placebo. |
| | | n=248 com diabetes tipo 2 | Liraglutido Dose progressiva de 0,6 mg por dia até 1,2 mg por dia após uma semana e 1,6 mg às duas semanas (subcutâneo) durante 52 semanas, em adição de metformina (≥ 1500 mg) | |
| | | n=125 com diabetes tipo 2 | Placebo Doses equivalentes o semaglutido (oral) e liraglutido (subcutâneo) durante 52 semanas, em adição de metformina (≥ 1500 mg) | |
| Mosenzon et al. (2019) [PIONEER 5] | Estudo randomizado placebo-controlado, duplo cego | n=133 com diabetes tipo 2 | Semaglutido Dose progressiva (aumenta de 3 mg, para 7 mg às 4 semanas, e 14 mg às 8 semanas) até 14 mg por dia (oral) durante 26 semanas, em adição de metformina ou sulfonilureia | A redução do peso corporal foi significativamente maior para o semaglutido (-3,7 kg) comparado com placebo (-1,1 kg). A proporção de doentes que atingiram uma redução de peso $\geq 5\%$ foi maior para o semaglutido (36%) em comparação com 10% após placebo. |
| | | n=141 com diabetes tipo 2 | Placebo Doses equivalentes (oral) durante 26 semanas, em adição de metformina ou sulfonilureia | |
| Husain et al. (2019) [PIONEER 6] | Estudo randomizado placebo-controlado, duplo cego | n=1347 com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular ou renal crónica | Semaglutido Dose progressiva (aumenta de 3 mg, para 7 mg às 4 semanas, e 14 mg às 8 semanas) até 14 mg por dia (oral) durante uma mediana de 69 semanas | A redução do peso corporal foi significativamente maior para o semaglutido (-4,2 kg) comparado com placebo (-0,8 kg). |
| | | n=1435 com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular ou renal crónica | Placebo Doses equivalentes (oral) durante uma mediana de 69 semanas | |

| | | | | |
|---|---|---------------------------|--|---|
| Pieber et al. (2019) [PIONEER 7] | Estudo clínico randomizado | n=211 com diabetes tipo 2 | Semaglutido Dose progressiva a iniciar em 3 mg por dia (oral) e progride a 8 semanas com base nos níveis de HbA _{1c} (até 3 mg, 7 mg, ou 14 mg) durante 52 semanas, em adição de medicação prévia para controlar a glicose | A redução do peso corporal foi significativamente maior para o semaglutido (-2,9 kg) comparado com sitagliptina (-0,8 kg). |
| | | n=228 com diabetes tipo 2 | Sitagliptina 100 mg por dia (oral) durante 52 semanas, em adição de metformina e em metade dos casos de sulfonilureia, em adição de medicação prévia para controlar a glicose | |
| Buse et al. (2020) [PIONEER 7] | Estudo clínico randomizado (cross-over) | n=100 com diabetes tipo 2 | Semaglutido e sitagliptina Seguimento do estudo anterior por mais 52 semanas, onde foram randomizados 198 pacientes com sitagliptina para receberem semaglutido ou continuarem com sitagliptina (seguindo o mesmo protocolo e dosagem) | A redução do peso corporal foi significativamente maior para os pacientes que trocaram para semaglutido (-2,9 kg) comparado com os que continuaram com sitagliptina (-1,0 kg). |
| | | n=98 com diabetes tipo 2 | | |
| Zinman, Aroda, et al. (2019) [PIONEER 8] | Estudo randomizado placebo-controlado, duplo cego | n=546 com diabetes tipo 2 | Semaglutido Doses entre de 3 mg, 7 mg e 14 mg (com doses progressivas até 7 mg às 4 semanas e 14 mg às 8 semanas) por dia (oral) durante 52 semanas, com ou sem adição de metformina | A redução do peso corporal foi significativamente maior para o semaglutido (dose-dependente progressiva de -1,0 a 4,1 kg) comparado com placebo (+0,6 kg). A proporção de doentes que atingiram uma redução de peso $\geq 5\%$ aumentou de forma dose-dependente (25%, 36% e 49% com semaglutido) em comparação com 5% após placebo. |
| | | n=184 com diabetes tipo 2 | Placebo Doses equivalentes (oral) durante 52 semanas, com ou sem adição de metformina | |
| Yamada et al. (2020) | Estudo randomizado placebo-controlado, | n=146 com diabetes tipo 2 | Semaglutido Doses entre de 3 mg, 7 mg e 14 mg (com doses progressivas até 7 mg às | A redução do peso corporal foi significativamente maior para o semaglutido (dose-dependente de -1,1 a -1,8 kg) comparado com |

| | | | | |
|--|--|---------------------------|---|---|
| [PIONEER 9] | duplo cego (para semaglutido e placebo, e open-label para liraglutido) | | 4 semanas e 14 mg às 8 semanas) por dia (oral) durante 52 semanas | placebo (-0,4 kg), mas não estatisticamente diferente comparado com liraglutido (-1,4 kg). A proporção de doentes que atingiram uma redução de peso $\geq 5\%$ foi maior com doses mais elevadas de semaglutido (38% para 7 mg e 12% para 14 mg) em comparação com 7% após liraglutido e 8% após placebo. No entanto, a proporção de doentes que atingiram uma redução de peso $\geq 5\%$ para a dose mais baixa de semaglutido (3 mg) foi apenas de 4%. |
| | | n=48 com diabetes tipo 2 | Liraglutido Dose progressiva de 0,3 mg por dia até 0,9 mg por dia às duas semanas (subcutâneo) durante 52 semanas | |
| | | n=49 com diabetes tipo 2 | Placebo Doses equivalentes a semaglutido (oral) durante 52 semanas | |
| Yabe et al. (2020) [PIONEER 10] | Estudo clínico randomizado | n=362 com diabetes tipo 2 | Semaglutido Doses entre de 3 mg, 7 mg e 14 mg (com doses progressivas até 7 mg às 4 semanas e 14 mg às 8 semanas) por dia (oral) durante 52 semanas | A redução do peso corporal foi significativamente maior para o semaglutido com doses mais elevadas de semaglutido (-1,0 kg para 7 mg e -1.9 kg para 14 mg) em comparação com +1,1 kg após dulaglutido. Doses mais baixas de semaglutido (3 mg) não tiveram um resultado significativo ou clinicamente relevante (+0,1 kg). A proporção de doentes que atingiram uma redução de peso $\geq 5\%$ foi maior com doses mais elevadas de semaglutido (17% para 7 mg e 25% para 14 mg) em comparação com 7% após dulaglutido. No entanto, a proporção de doentes que atingiram uma redução de peso $\geq 5\%$ para a dose mais baixa de semaglutido (3 mg) foi apenas de 5%. |
| | | n=61 com diabetes tipo 2 | Dulaglutido 0,75 mg por semana (subcutâneo) durante 52 semanas | |
| Wang et al. (2024) [PIONEER 11] | Estudo randomizado placebo-controlado, duplo cego | n=361 com diabetes tipo 2 | Semaglutido Doses entre de 3 mg, 7 mg e 14 mg (com doses progressivas até 7 mg às 4 semanas e 14 mg às 8 semanas) por dia (oral) durante 26 semanas | A redução do peso corporal foi significativamente maior para o semaglutido com doses mais elevadas de semaglutido (-2,6 kg para 7 mg e -3,6 kg para 14 mg) comparado com placebo (-1,0 kg). Doses mais baixas de semaglutido (3 mg) não foram significativamente diferente do placebo (-1,3 kg). A proporção de doentes que atingiram uma redução de peso $\geq 5\%$ aumentou de forma dose-dependente (15%, 24% e 36% com semaglutido) em comparação com 9% após placebo. |
| | | n=121 com diabetes tipo 2 | Placebo Doses equivalentes (oral) durante 26 semanas | |

Papel dos agonistas da GLP-1 no tratamento da obesidade: Semaglutido

| | | | | |
|--|--|----------------------------|---|--|
| Ji et al. (2024) [PIONEER 12] | Estudo clínico randomizado, duplo cego | n=1082 com diabetes tipo 2 | Semaglutido Doses entre de 3 mg, 7 mg e 14 mg (com doses progressivas até 7 mg às 4 semanas e 14 mg às 8 semanas) por dia (oral) durante 26 semanas, e em alguns casos com a continuidade de metformina | A redução do peso corporal foi significativamente maior para o semaglutido comparado com sitagliptina com diferenças entre grupos de -0,9 kg para dose de 3 mg, -2,2 kg para dose de 7 mg, e -3,0 kg para dose de 14 mg A proporção de doentes que atingiram uma redução de peso $\geq 5\%$ foi maior para o semaglutido (dose-dependente de 16% a 45%) em comparação com 8% após sitagliptina. |
| | | n=359 com diabetes tipo 2 | Sitagliptina 100 mg por dia (oral) durante 26 semanas, e em alguns casos com a continuidade de metformina | |

2.1.3. Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity (STEP)

Na sequência dos bons resultados dos estudos SUSTAIN (semaglutido subcutâneo) no controlo da HbA_{1c} e especialmente com a subsequente perda de peso, surgiu a necessidade de expandir as indicações do semaglutido para além do tratamento de diabetes tipo 2. Neste contexto, surgiu o grupo de estudos *Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity* (STEP) teve como objetivo expandir as indicações do semaglutido ao investigar o efeito de uma nova dose de semaglutido de 2,4 mg (Wegovy®) em indivíduos com obesidade ou excesso de peso associado a comorbilidades.

Nos estudos STEP o semaglutido (2,4 mg por semana, Wegovy®) foi administrado em conjunto com terapia comportamental intensiva (sessões a cada 4 semanas) com o objetivo de perda de peso. O semaglutido foi administrado semanalmente por via subcutânea, com doses iniciais de 0,25 mg, as quais eram duplicadas a cada 4 semanas até a dose desejada de 1 mg ou 2,4 mg por semana. A dose subcutânea aplicada nos estudos STEP (2,4 mg) é superior àquela que foi administrada nos estudos SUSTAIN (0,5 mg a 1,0 mg).

Os estudos STEP 1, STEP 3-6 e STEP 8 envolveram participantes com obesidade ou excesso de peso associado a comorbilidades (maioritariamente hipertensão, dislipidemia, apneia obstrutiva do sono ou doença cardiovascular), e demonstraram a superioridade do semaglutido na redução de peso em comparação com placebo (Garvey et al., 2022; Kadowaki et al., 2022; Qin et al., 2024; Rubino et al., 2021; Rubino et al., 2022; Wadden et al., 2021; Wilding et al., 2021). Em particular, o estudo STEP 1 que durou originalmente 68 semanas, realizou uma extensão do estudo por mais 52 semanas onde removeram a medicação (semaglutido ou placebo) e investigaram o efeito *wash-off* da medicação (Wilding et al., 2022). Enquanto que os participantes do grupo placebo voltaram a ganhar a totalidade do peso, os participantes do grupo com semaglutido embora tenham ganho +12,0 kg às 120 semanas (comparado com as 68 semanas que tinham perdido -18,1 kg), o resultado final ainda assim foi de uma perda de peso de -6,1 kg. O estudo STEP 4 (Rubino et al., 2021) teve um design *cross-over*, onde às 20 semanas ocorreu uma nova randomização, onde os participantes do grupo original de semaglutido foram selecionados aleatoriamente (numa proporção de 2:1) para continuar com semaglutido ou receber placebo e seguidos por mais 48 semanas. O grupo de semaglutido perdeu inicialmente -11,2 kg após as primeiras 20 semanas, e após a randomização os participantes que mantiveram o semaglutido perderam mais -7,1 kg enquanto os que

passaram para placebo ganharam +6,1 kg. O estudo STEP 8 mostrou que o semaglutido para além de superior ao placebo, era também superior à administração diária de liraglutido para a perda de peso (Rubino et al., 2022). O estudo STEP 5 (Wharton et al., 2023) mostrou que além da perda de peso, o semaglutido foi eficaz no controlo da saciedade ao reduzir desejos por comida.

Em particular, o estudo STEP 2 (Davies et al., 2021) avaliou os efeitos do semaglutido (em comparação com placebo) no peso corporal em indivíduos com diabetes tipo 2 e obesidade ou excesso de peso, o STEP 7 (Mu et al., 2024) em indivíduos com obesidade ou excesso de peso e pelo menos uma comorbilidade (incluindo ou não diabetes tipo 2), e o STEP 10 (McGowan et al., 2024) em indivíduos com obesidade e pré-diabetes. Os três estudos mostraram que o semaglutido era superior ao placebo na redução do peso corporal (Tabela 5).

Uma análise posterior combinada dos estudos STEP 1-4 mostrou que os eventos adversos gastrointestinais (náusea, vômitos, diarreia e obstipação) foram mais comuns com semaglutido do que com placebo, mas tipicamente leves a moderados e transitórios, sendo a perda de peso amplamente independente dos eventos adversos gastrointestinais (Wharton et al., 2022). Para além disso, outra análise posterior dos estudos STEP 1-4 comprovaram que a perda de peso estaria associada a uma melhoria na qualidade de vida relacionada com a saúde (Bjorner et al., 2023).

O grupo STEP ainda realizou outros dois estudos em subpopulações com obesidade. O STEP 9 (Bliddal et al., 2024) investigou o efeito do semaglutido (Wegovy®) em indivíduos com obesidade e osteoartrose do joelho, onde a perda de peso desempenha um papel crucial (Lim et al., 2022). Este estudo demonstrou que a redução percentual do peso corporal foi significativamente superior com semaglutido quando comparada com placebo (Bliddal et al., 2024). O estudo STEP TEENS (Kelly et al., 2023) avaliou o efeito do semaglutido (versus placebo) em adolescentes com obesidade. O estudo mostrou que a proporção de adolescentes que atingiram peso normal ou que desceram de obesidade para excesso de peso foram superiores entre aqueles que receberam semaglutido, resultando também numa melhoria de pelo menos uma categoria de IMC em quase 3 em 4 adolescentes que receberam semaglutido. Este estudo foi importante no contexto da elevada prevalência de obesidade na população adolescente (Hu & Staiano, 2022; Zhang et al., 2024) e pela relevância de implementar um tratamento precoce eficaz em idade infantil, a qual demonstra um risco aumentado de continuidade da obesidade para a

adolescência e idade adulta (Freedman et al., 2018; Geserick et al., 2018; Simmonds et al., 2015). Apesar das recomendações de primeira linha para o tratamento da obesidade em crianças e adolescentes envolverem modificações multifatoriais no estilo de vida (dieta e aumento da atividade física) e componentes de mudança comportamental que visam sustentar essas modificações (Di Figlia-Peck et al., 2020; Grossman et al., 2017; Kelly et al., 2013; Styne et al., 2017), estas têm-se mostrado pouco eficazes a longo prazo para uma redução clinicamente significativa e duradoura do peso corporal e melhoria do IMC (Al-Khudairy et al., 2017; Kelly et al., 2013; Reinehr et al., 2009). Neste contexto, o semaglutido pode desempenhar um papel relevante ao auxiliar na perda de peso associada a intervenções convencionais.

Em suma, os estudos STEP foram importantes para confirmar a eficácia do semaglutido na perda de peso em indivíduos com obesidade ou excesso de peso associado a comorbilidades (Tabela 5), levando à aprovação da indicação do semaglutido 2,4 mg (Wegovy®) para a perda de peso nesta subpopulação.

Tabela 5- Resultados dos principais estudos randomizados controlados do semaglutido subcutânea nos estudos STEP em indivíduos obesos ou com excesso de peso associado a comorbilidades.

| Referência | Desenho de estudo | População | Dosagem | Resultados na massa gorda |
|---------------------------------------|--|--|---|--|
| Wilding et al. (2021) [STEP 1] | Estudo randomizado placebo-controlado, duplo cego | n=1059 com obesidade ou excesso de peso com comorbilidade associada* | Semaglutido 2,4 mg por semana (subcutâneo) durante 68 semanas | A redução do peso corporal foi significativamente maior para o semaglutido (-4,7 kg) comparado com placebo (-0,9 kg). A proporção de doentes que atingiram uma redução de peso $\geq 5\%$ foi maior para o semaglutido (92%) em comparação com 33% após placebo. |
| | | n=499 com obesidade ou excesso de peso com comorbilidade associada* | Placebo Doses equivalentes (subcutâneo) durante 68 semanas | |
| Wilding et al. (2022) [STEP 1] | Estudo randomizado placebo-controlado, duplo cego (cross-over) | n=197 com obesidade ou excesso de peso com comorbilidade associada* | Semaglutido e placebo Seguimento do estudo anterior por mais 52 semanas, onde foram removidas as intervenções (<i>wash-off</i>) | Subgrupos com maiores perdas de peso da semana 0 à semana 68 tenderam a ter ganhos de peso numericamente maiores da semana 68 à semana 120, mas mantiveram perdas de peso numericamente maiores da semana 0 à semana 120. Os pacientes que estavam no grupo de semaglutido tenderam a reganhar o peso às 120 semanas (+12,0 kg comparado com as 68 semanas que tinha -18,1 kg, mantendo ainda assim uma perda de peso de -6,1 kg). O grupo placebo voltou a ganhar a totalidade do peso (-2,2 kg as 68 semanas e +2,0 kg às 120 semanas). |
| | | n=57 com obesidade ou excesso de peso com comorbilidade associada* | | |
| Davies et al. (2021) [STEP 2] | Estudo randomizado placebo-controlado, duplo cego | n=781 com diabetes tipo 2 e obesidade ou excesso de peso | Semaglutido Dose inicial de semaglutido 0,25 mg, com dose duplicada a cada 4 semanas até 1 mg ou 2,4 mg por | A redução do peso corporal foi significativamente maior para o semaglutido (dose-dependente de -6,9 kg e -9,7 kg) comparado com placebo (-3,5 kg). |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|--|---|---|
| | | | semana (subcutâneo) durante 68 semanas | A proporção de doentes que atingiram uma redução de peso $\geq 5\%$ foi maior para o semaglutido (dose-dependente de 59% e 73%) em comparação com 28% após placebo. |
| | | n=383 com diabetes tipo 2 e obesidade ou excesso de peso | Placebo Doses equivalentes (subcutâneo) durante 68 semanas | |
| (Wadden et al., 2021) [STEP 3] | Estudo randomizado placebo-controlado, duplo cego | n=407 com obesidade ou excesso de peso com pelo menos uma comorbilidade* | Semaglutido Dose inicial de semaglutido 0,25 mg, com dose duplicada a cada 4 semanas até 2,4 mg por semana (subcutâneo) durante 68 semanas, combinado com terapia comportamental intensiva (30 sessões) | A redução do peso corporal foi significativamente maior para o semaglutido (-16,8 kg) comparado com placebo (-6,2 kg). A proporção de doentes que atingiram uma redução de peso $\geq 5\%$ foi maior para o semaglutido (87%) em comparação com 6% após placebo. |
| | | n=204 com obesidade ou excesso de peso com pelo menos uma comorbilidade* | Placebo Doses equivalentes (subcutâneo) durante 68 semanas, combinado com terapia comportamental intensiva (30 sessões) | |
| (Rubino et al., 2021) [STEP 4] | Estudo randomizado placebo-controlado, duplo cego (cross-over) | n=407 com obesidade ou excesso de peso com pelo menos uma comorbilidade* | Semaglutido Todos os pacientes receberam uma dose inicial de semaglutido 0,25 mg, com dose duplicada a cada 4 semanas até 2,4 mg por semana (subcutâneo) durante 20 semanas; às 20 semanas, foram randomizados (2:1) para continuar com semaglutido ou receber placebo e seguidos por mais 48 semanas | Nas primeiras 20 semanas, a redução do peso corporal foi para o semaglutido foi de -11,2 kg. Após a randomização intermédia, às 68 semanas, o grupo de semaglutido perdeu mais -7,1 kg enquanto os que passaram para placebo ganharam +6,1 kg. Às 68 semanas, a proporção de doentes que atingiram uma redução de peso $\geq 5\%$ foi maior para o semaglutido (89%) em comparação com 48% daqueles que trocaram para o placebo às 20 semanas. |
| | | n=204 com obesidade ou excesso de peso com pelo menos | Placebo Doses equivalentes (subcutâneo) da semana 20 à semana 68. | |

Papel dos agonistas da GLP-1 no tratamento da obesidade: Semaglutido

| | | | | |
|---|--|--|--|---|
| | | uma comorbilidade* | | |
| (Garvey et al., 2022) [STEP 5] | Estudo randomizado placebo-controlado, duplo cego (cross-over) | n=148 com obesidade ou excesso de peso com pelo menos uma comorbilidade* | Semaglutido Dose inicial de semaglutido 0,25 mg, com dose duplicada a cada 4 semanas até 2,4 mg por semana (subcutâneo) durante 104 semanas | A redução do peso corporal foi significativamente maior para o semaglutido (-16,1 kg) comparado com placebo (-3,2 kg). A proporção de doentes que atingiram uma redução de peso $\geq 5\%$ foi maior para o semaglutido (77%) em comparação com 34% após placebo. |
| | | n=134 com obesidade ou excesso de peso com pelo menos uma comorbilidade* | Placebo Doses equivalentes (subcutâneo) durante 104 semanas | |
| (Kadowaki et al., 2022) [STEP 6] | Estudo randomizado placebo-controlado, duplo cego | n=291 com obesidade ou excesso de peso com pelo menos uma comorbilidade* | Semaglutido Dose inicial de semaglutido 0,25 mg, com dose duplicada a cada 4 semanas até 1,7 mg ou 2,4 mg por semana (subcutâneo) durante 68 semanas | A redução do peso corporal foi significativamente maior para o semaglutido (-9,6% a 13,2%) comparado com placebo (-2,1%). A proporção de doentes que atingiram uma redução de peso $\geq 5\%$ foi maior para o semaglutido (72% e 83%) em comparação com 21% após placebo. |
| | | n=100 com obesidade ou excesso de peso com pelo menos uma comorbilidade* | Placebo Doses equivalentes (subcutâneo) durante 68 semanas | |
| (Mu et al., 2024) [STEP 7] | Estudo randomizado placebo-controlado, duplo cego | n=291 com obesidade ou excesso de peso com pelo menos uma | Semaglutido Dose inicial de semaglutido 0,25 mg, com dose duplicada a cada 4 semanas até 2,4 mg por semana (subcutâneo) durante 44 semanas | A redução do peso corporal foi significativamente maior para o semaglutido (-12,1%) comparado com placebo (-3,6%). |

| | | | | |
|--|---|---|--|---|
| | | comorbilidade* (com ou sem diabetes tipo 2†) | | A proporção de doentes que atingiram uma redução de peso $\geq 5\%$ foi maior para o semaglutido (77%) em comparação com 34% após placebo. |
| | | n=100 com obesidade ou excesso de peso com pelo menos uma comorbilidade* (com ou sem diabetes tipo 2†) | Placebo Doses equivalentes (subcutâneo) durante 44 semanas | |
| (Rubino et al., 2022) [STEP 8] | Estudo randomizado placebo-controlado, duplo cego | n=126 com obesidade ou excesso de peso com pelo menos uma comorbilidade* | Semaglutido Dose inicial de semaglutido 0,25 mg, com dose duplicada a cada 4 semanas até 2,4 mg por semana (subcutâneo) durante 68 semanas | A redução do peso corporal foi significativamente maior para o semaglutido (-15,3 kg) comparado com liraglutido (-6,4 kg) e placebo (-1,4 kg). A proporção de doentes que atingiram uma redução de peso $\geq 5\%$ foi maior para o semaglutido (87%) em comparação com 58% após liraglutido e 30% após placebo. |
| | | n=127 com obesidade ou excesso de peso com pelo menos uma comorbilidade* | Liraglutido Dose inicial diária de 0,6 mg, com dose progressiva até 3,0 mg alcançado em quatro semanas (subcutâneo) durante 68 semanas | |
| | | n=125 com obesidade ou excesso de peso com pelo menos uma comorbilidade* | Placebo Doses equivalentes (subcutâneo) durante 68 semanas | |
| (Bliddal et al., 2024) [STEP 9] | | n=271 com obesidade e | Semaglutido Dose inicial de semaglutido 0,25 mg, com dose duplicada a cada 4 | A redução do peso corporal foi significativamente maior para o semaglutido (-13,7%) comparado com placebo (-3,2%). |

| | | | | |
|--|---|--|--|--|
| | Estudo randomizado placebo-controlado, duplo cego | osteoartrite do joelho n=136 com obesidade e osteoartrite do joelho | semanas até 2,4 mg por semana (subcutâneo) durante 68 semanas Placebo Doses equivalentes (subcutâneo) durante 68 semanas | |
| (McGowan et al., 2024) [STEP 10] | Estudo randomizado placebo-controlado, duplo cego | n=129 com obesidade e pré-diabetes | Semaglutido Dose inicial de semaglutido 0,25 mg, com dose duplicada a cada 4 semanas até 2,4 mg por semana (subcutâneo) durante 52 semanas | A redução do peso corporal foi significativamente maior para o semaglutido (-15,2 kg) comparado com placebo (-2,8 kg). No seguimento às 80 semanas (28 semanas após término da intervenção), a redução do peso corporal reduziu, mas continuou maior para o semaglutido (-8,7 kg) comparado com placebo (-1,2 kg). A proporção de doentes que atingiram uma redução de peso $\geq 5\%$ foi maior para o semaglutido (86%) em comparação com após placebo (26%) após as 52 semanas de intervenção. |
| | | n=66 com obesidade e pré-diabetes | Placebo Doses equivalentes (subcutâneo) durante 52 semanas | |
| (Kelly et al., 2023) [STEP TEENS] | Estudo randomizado placebo-controlado, duplo cego | n=119 adolescentes com obesidade [‡] | Semaglutido Dose inicial de semaglutido 0,25 mg, com dose duplicada a cada 4 semanas até 2,4 mg por semana (subcutâneo) durante 68 semanas | As proporções de pacientes que atingiram peso normal ou excesso de peso foram maiores entre aqueles que receberam semaglutido versus placebo (42,3% vs 12,9%). Melhoria de pelo menos uma categoria de IMC foi maior no semaglutido (73,7%) do que com placebo (19,0%). |
| | | n=60 adolescentes com obesidade [‡] | Placebo Doses equivalentes (subcutâneo) durante 68 semanas | |

Legenda: IMC = índice de massa corporal

* Comorbilidades relacionadas com massa gorda: hipertensão, dislipidemia, apneia obstrutiva do sono ou doença cardiovascular; exceto diabetes.

† Diabetes tipo 2 excluindo aqueles com HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) ou que a diabetes esteja descontrolada e instabilidade com retinopatia diabética ou maculopatia.

‡ IMC \geq percentil 95% ou IMC \geq percentil 85% com pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso (incluindo hipertensão, dislipidemia, apneia obstrutiva do sono ou diabetes tipo 2)

2.1.4. Switching to Semaglutide (SWITCH-SEMA)

Os estudos *Switching to Semaglutide* (SWITCH-SEMA) investigaram os efeitos da substituição de outros tratamentos para diabetes, especificamente outros agonistas do recetor GLP-1 ou medicamentos para diabetes, para semaglutido. Os estudos SWITCH-SEMA foram significativos para compreender os benefícios da troca para semaglutido, particularmente em termos de eficácia, segurança e tolerabilidade do semaglutido em comparação com a medicação anterior.

O estudo SWITCH-SEMA 1 (Takahashi et al., 2023) randomizou 110 participantes com diabetes tipo 2 que recebiam 0.9-1.8 mg/dia de liraglutido ou 0.75 mg/semana de dulaglutido, para continuarem o seu protocolo de tratamento ou mudarem para semaglutido subcutâneo (1,0 mg por semana). Este estudo demonstrou que trocar para o semaglutido melhorou o controlo glicémico e satisfação com o tratamento, com uma redução superior no peso corporal. Uma sub-análise deste estudo incluindo 58 participantes com suspeita de terem doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), realçou que a mudança para semaglutido poderia ser benéfica através da redução do índice de fígado gordo (Nomoto et al., 2023).

O estudo SWITCH-SEMA 2 (Furusawa et al., 2024) randomizou 174 participantes com diabetes tipo 2 que recebiam medicação com inibidor da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4i), para que continuassem o seu protocolo com DPP-4i, ou que mudassem para semaglutido oral (doses iniciais de 3 mg a progredirem para 14 mg por dia). Este estudo mostrou que, embora tenha existido um risco de desenvolvimento de sintomas gastrointestinais após o início de semaglutido (7 participantes saíram do estudo devida a sintomas gastrointestinais), a mudança de DPP-4is para semaglutido oral teve um resultado mais significativo na perda de peso, mas pode também ser benéfica no controlo glicémico e anomalias metabólicas em pessoas com diabetes tipo 2 associado a níveis elevados de HbA_{1c} e resistência à insulina. Uma sub-análise deste estudo incluindo 146 participantes mostrou que a mudança para o semaglutido teve um impacto clinicamente relevante na função das células beta do pâncreas (responsáveis por produzir e libertar insulina), que os autores estimam que tenha sido presumivelmente através de comunicação intercelular entre o tecido do fígado e as células beta (Nomoto et al., 2024).

2.1.5. Oral Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity (OASIS)

O estudo *Oral Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity* (OASIS) foi implementado em indivíduos com obesidade ou excesso de peso associado a comorbidades comparando o semaglutido oral (n=320) contra placebo (n=307) ao longo de 68 semanas (Knop et al., 2023). A inovação deste estudo em relação aos estudos PIONEER é que aumentam a dosagem de 3-14 mg diárias para uma dose diária mais elevada de 50 mg. A dose é progressivamente aumentada a cada quatro semanas desde 3 mg por dia para 7 mg, 14 mg, 25 mg, até um total 50 mg por volta da décima-sexta semana. Os resultados iniciais mostraram que o semaglutido alcançou uma redução significativamente superior do peso corporal médio (-15,5 kg e -15,1%) em comparação com o placebo (-2,5 kg e -2,4%). A redução de pelo menos 5% do peso foi alcançada em 85% dos que receberam semaglutido, em comparação com apenas 26% no grupo placebo. Estes resultados da perda de peso com semaglutido oral de 50,0 mg são ainda superiores aqueles reportados em doses inferiores de semaglutido oral (estudos PIONEER) e semelhantes ao semaglutido subcutâneo de 2,4 mg (Wegovy; estudos STEP). O semaglutido oral 50 mg mostrou um perfil de segurança consistente com os dados prévios do semaglutido subcutâneo para obesidade (STEP) (Bergmann et al., 2023) e com a classe dos agonistas do recetor de GLP-1 (Shetty et al., 2022). Desta forma, o semaglutido oral 50 mg parece representar uma opção eficaz para o tratamento da obesidade. Neste momento encontram-se mais estudos do grupo OASIS em desenvolvimento que poderão trazer novos resultados na perda de peso. O OASIS 2 (NCT05132088) compara eficácia e segurança do semaglutido oral 50 mg diário contra placebo durante 68 semanas, incluindo 198 adultos do Leste Asiático (incluindo Japão) com obesidade ou excesso de peso e pelo menos uma comorbidade. O estudo OASIS 3 (NCT05890976) compara a eficácia e segurança do semaglutido oral 50 mg diário contra placebo durante 44 semanas, incluindo 200 adultos chineses com obesidade ou excesso de peso e pelo menos uma comorbidade. Por fim, o estudo OASIS 4 (NCT05564117) compara a eficácia e segurança do semaglutido oral 25 mg diário contra placebo durante 64 semanas, incluindo 300 adultos com obesidade ou excesso de peso e pelo menos uma comorbidade.

2.1.6. Benefícios do semaglutido no sistema cardiovascular

Embora seja amplamente reconhecido que a obesidade é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares (Afshin et al., 2017; Jensen et al., 2014; Poirier et al., 2006), intervenções que consigam alcançar uma perda de peso eficaz e duradoura e que permitam concomitantemente reduzir o risco cardiovascular são ainda limitadas e desafiantes de implementar de forma consistente. Em vez disso, o progresso na redução do risco cardiovascular tem sido alcançado através de medicamentos indicados para o controle da dislipidemia, da hiperglicemia, da pressão arterial, da insuficiência cardíaca, da inflamação e/ou da trombose (Ryan et al., 2020). Desta forma, torna-se importante compreender se o semaglutido poderá, para além da perda de peso, ter também algum impacto benéfico no risco de doença ou eventos cardiovasculares.

Em paralelo com os estudos STEP, foram também conduzidos os estudos *Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People with Overweight or Obesity* (SELECT) para avaliar os benefícios cardiovasculares em indivíduos com obesidade ou excesso de peso. O semaglutido já demonstrou que promove a redução do peso corporal, melhora a glicemia, diminui os eventos cardiovasculares em pessoas com diabetes (estudos SUSTAIN e PIONEER) e podem ainda resultar em efeitos cardioprotetores adicionais (Kristensen et al., 2019). Os estudos SELECT mostraram que o semaglutido (Wegovy®) em adição à significativa perda de peso de -10% a longo prazo (208 semanas) em indivíduos obesos ou excesso de peso sem diabetes e com doença cardiovascular pré-existente (Ryan et al., 2024), permite ainda reduzir em 20% o risco de morte por causas cardiovasculares, infarte do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal (Lincoff et al., 2023), que era independente da HbA_{1c} basal ou alteração da HbA_{1c} durante o estudo (Lingvay et al., 2024). Foi ainda demonstrado que o semaglutido diminui em 22% a incidência de fatores relacionados com a saúde renal (Colhoun et al., 2024). Os estudos SELECT foram importantes para mostrar que 2,4 mg de semaglutido subcutânea (Wegovy®) pode influenciar os resultados cardiovasculares a longo prazo, fortalecendo o seu papel na redução de risco cardiovascular para além da perda de peso.

Os estudos *Semaglutide Treatment Effect in People with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction* (STEP-HFpEF) foram também realizados em paralelo com os estudos STEP, mas com o objetivo de avaliar o efeito do semaglutido num subgrupo de indivíduos com obesidade e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. Os estudos “STEP-HFpEF DM” incluem indivíduos obesos e insuficiência cardíaca, mas também

com diabetes tipo 2 (Kosiborod, Abildstrøm, Borlaug, Butler, Christensen, et al., 2023). Ambos os grupos de estudos mostram uma redução do peso corporal superior com o semaglutido comparado com o placebo (Butler et al., 2024; Kosiborod, Deanfield, et al., 2024). Para além disso, estes estudos mostraram que 2,4 mg de semaglutido subcutâneo (Wegovy®) permitia melhorar a remodelação cardíaca, reduzir os sintomas cardiovasculares e inflamação, e diminuir as limitações físicas (Kosiborod, Abildstrøm, Borlaug, Butler, Rasmussen, et al., 2023; Kosiborod, Petrie, et al., 2024; Petrie et al., 2024; Schou et al., 2024; Verma, Butler, Borlaug, Davies, Kitzman, Petrie, et al., 2024; Verma, Petrie, et al., 2024). Estes estudos permitiram expandir as indicações do semaglutido para indivíduos obesos (com ou sem diabetes tipo 2) com insuficiência cardíaca e fração de ejeção preservada. Os efeitos na perda de peso foram maiores nas mulheres (Verma, Butler, Borlaug, Davies, Kitzman, Shah, et al., 2024) e os restantes benefícios mais pronunciados naqueles que recebiam diuréticos de ansa antes da administração do semaglutido (Shah et al., 2024).

2.1.7. Outros estudos relevantes do semaglutido

Para além do sistema cardiovascular, foram também realizados estudos que investigaram o efeito de 1,0 mg de semaglutido subcutâneo (comparado com placebo) no sistema renal em indivíduos com diabetes tipo 2 e doença renal crónica – estudos *Evaluate Renal Function with Semaglutide Once Weekly* (FLOW) (Rossing et al., 2023). Os estudos FLOW mostraram que o semaglutido reduz significativamente os eventos adversos cardiovasculares e renais, independentemente do histórico de insuficiência cardíaca, severidade inicial da doença renal ou do uso concomitante de inibidores do cotransportador 2 da Glicose Sódica (SGLT2) (Mahaffey et al., 2024; Mann et al., 2024; Perkovic et al., 2024; Pratley et al., 2024). Os estudos FLOW tiveram autorização para terminar precocemente dado os bons resultados obtidos (Gragnano et al., 2024) e realçaram o potencial de expandir as indicações do semaglutido para indivíduos com diabetes tipo 2 e doença renal crónica para a prevenção de eventos renais clinicamente relevantes.

Neste contexto, foram ainda realizados alguns estudos que investigaram o efeito do semaglutido subcutâneo (comparado com placebo) em indivíduos com doença hepática gordurosa não alcoólica ou esteatohepatite não alcoólica. O semaglutido demonstrou

benefícios no tratamento de pacientes com esteatohepatite não alcoólica, incluindo maior taxa de resolução da doença em comparação com placebo, mas sem diferença significativa na melhoria do estágio de fibrose (Newsome et al., 2021). Quando combinada com firsocostat e/ou cilofexor, o semaglutido apresentou benefícios adicionais, especialmente na esteatose hepática e parâmetros bioquímicos (Alkhoury et al., 2022). Em pacientes com cirrose compensada, o semaglutido não mostrou melhorias na fibrose ou resolução de esteatohepatite não alcoólica (Loomba et al., 2023). Para além destes resultados, houve também melhorias na qualidade de vida relacionada com a saúde e na capacidade física (Romero-Gómez, Armstrong, et al., 2023). Em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica, embora o semaglutido não tenha mostrado diferença significativa na rigidez hepática, foi capaz de reduzir significativamente a esteatose hepática, o que, quando combinado com melhorias nas enzimas hepáticas e parâmetros metabólicos, sugere um impacto positivo na atividade da doença hepática e no perfil metabólico (Flint et al., 2021). Quando comparado o semaglutido 1,0 mg com efinopegdutida 10 mg, o semaglutido mostrou uma menor redução na gordura hepática (Romero-Gómez, Lawitz, et al., 2023).

Os estudos SURPASS foram realizados para testarem o efeito de outro agonista do recetor GLP-1 – a tirzepatida – em indivíduos com diabetes tipo 2. Em concreto, o estudo SUSPASS 2 (Frías et al., 2021) compara doses de 5 mg, 10 mg, ou 15 mg de tirzepatida subcutânea contra 1 mg de semaglutido subcutâneo durante um período de 40 semanas. Este estudo encontrou uma maior perda do peso corporal com a tirzepatida (-7,6 kg para 5 mg, -9,3 kg para 10 mg, e -11,2 kg para 15 mg) comparado com o semaglutido (-5,7 kg). A proporção de indivíduos com perda de peso acima de 5% foi também superior para a tirzepatida (65-80%) do que com o semaglutido (54%). No entanto, é importante realçar que o estudo foi realizado pela empresa americana Eli Lilly (que produz a tirzepatida) concorrente direta da Novo Nordisk (que produz o semaglutido) podendo originar um risco de viés de financiamento do estudo. Para além disso, as doses utilizadas do semaglutido são inferiores (1,0 mg) às implementadas nos estudos mais recentes (2,4 mg), o que poderá afetar os resultados.

2.2. Relevância clínica

A administração de semaglutido subcutâneo ou oral para além do seu efeito na redução da concentração de HbA_{1c} e em variáveis cardiovasculares, renais e hepáticas, tem um efeito significativo na redução do peso corporal. O efeito na composição corporal demonstrou ser dose-dependente, com doses superiores a terem um efeito superior na perda de peso. O efeito na composição corporal não foi apenas a perda de peso absoluto, mas também na redução do IMC e da circunferência abdominal (Kommu & Berg, 2024; Smith et al., 2022; Yang et al., 2024). Na mesma medida, o semaglutido subcutâneo (2,4 mg) ou oral (50 mg) têm um efeito na redução da ingestão energética *ad libitum*, do apetite e saciedade, e dos desejos por comida, melhorando também o controlo da ingestão alimentar (Friedrichsen et al., 2021; Gabe et al., 2024; Wharton et al., 2023).

Quando comparado com grupos com placebo, o semaglutido subcutâneo ou oral (independentemente da dose) foi sempre significativamente superior na redução do peso corporal. Da mesma forma, o semaglutido foi geralmente significativamente superior na perda de peso quando comparado com outros medicamentos de controlo da glicose (p.e., sitagliptina, insulina glargina ou aspártica, canagliflozina ou empagliflozina) ou outros agonistas do recetor GLP-1 (p.e., exenatido, liraglutido ou dulaglutido). Quando é realizada a transição da medicação de outros agonistas do recetor GLP-1 para semaglutido, é ainda possível alcançar uma perda de peso significativa adicional com o semaglutido (Takahashi et al., 2023). Os mesmos resultados do semaglutido são demonstrados em revisões sistemáticas com meta-análise (Alanazi et al., 2024; Kommu & Berg, 2024; Qin et al., 2024; Smith et al., 2022; Yang et al., 2024) que englobam a maioria dos estudos descritos acima nas tabelas. No entanto, é preciso considerar que a perda de peso poderá ser temporária uma vez que após a cessação da toma de semaglutido, ao final de um ano, uma percentagem substancial do peso perdido é recuperado (Rubino et al., 2021; Wilding et al., 2022).

O semaglutido é originalmente e ainda comumente administrado via subcutânea. Ainda assim, os bons resultados iniciais com a formulação oral (Rybelsus), ainda que com uma perda de peso menor comparada com a administração subcutânea, encorajam que a opção oral poderá ganhar popularidade devido à sua conveniência e facilidade de administração que potenciam a simplicidade logística e integração na rotina, podendo levar a uma maior adesão ao tratamento. No seguimento dos bons resultados dos estudos PIONEER que investigaram a formulação Rybelsus, o estudo OASIS 1 (Knop et al., 2023) encontrou

uma perda de peso superior com doses superiores de semaglutido oral (50 mg) em indivíduos obesos ou com excesso de peso associado a comorbilidades. Estes resultados poderão levar a uma maior adesão à formulação oral do semaglutido e assim aumentar a popularidade deste medicamento, desde que não ocorra um incremento significativo nos efeitos adversos. Neste momento, o estudo OASIS 1 mostrou que o semaglutido oral 50 mg teve um perfil de segurança consistente com aqueles reportados previamente para o semaglutido subcutâneo na obesidade e com outros medicamentos da classe agonista do recetor GLP-1. Os estudos OASIS 2-4 deverão trazer novidades num futuro breve sobre o potencial do semaglutido oral (50 mg).

O uso do semaglutido está indicado essencialmente para o controlo da diabetes tipo 2 (Ozempic®) e da obesidade ou excesso de peso associado a comorbilidades (Wegovy®). No seguimento dos bons resultados nos sistemas cardiovascular, renal e hepático, é provável que as indicações do semaglutido sejam expandidas para o tratamento ou controlo de outras patologias que possam beneficiar da redução do peso corporal. Os bons resultados na redução do IMC em adolescentes demonstrados no estudo STEP TEENS (Kelly et al., 2023) poderá também potenciar a expansão das indicações do semaglutido para adolescentes obesos e assim ajudar a combater a obesidade infantil.

Como em qualquer medicamento, é preciso considerar os potenciais efeitos adversos. Os efeitos adversos mais comuns do semaglutido são náuseas, vômitos, diarreia, colelitíase e obstipação (Kommu & Berg, 2024), que são típicos desta classe de medicamentos (Cacciottolo & Evans, 2021). No entanto, é preciso considerar que estes efeitos adversos são considerados leves a moderados, não sendo reportado uma probabilidade significativa de efeitos adversos graves (Kommu & Berg, 2024), nem de reação adversa ao semaglutido quando comparado a placebo (Yang et al., 2024). Embora o semaglutido e várias outras terapias tenham sido associadas a um risco aumentado de eventos adversos, o semaglutido demonstrou benefícios substancialmente maiores na perda de peso do que outras terapias com um risco semelhante de efeitos adversos (Shi et al., 2024). Ainda assim, é importante realçar que a percentagem de participantes a descontinuar o semaglutido devido a efeitos adversos e efeitos secundários gastrointestinais é estatisticamente significativa quando comparado com placebo (Kommu & Berg, 2024).

O semaglutido oral ou subcutâneo demonstrou ser uma terapia custo-efetiva a longo prazo comparado com outras estratégias não cirúrgicas para a perda de peso ou outros fármacos agonista do recetor GLP-1 (Kim et al., 2022; Risebrough et al., 2021). O semaglutido

subcutâneo (2,4 mg) é custo-efetivo na redução do peso em indivíduos obesos ou com excesso de peso associado a comorbidades quando comparado com um grupo sem tratamento, um grupo com apenas dieta e exercícios, e todos os restantes grupos com outros medicamentos anti-obesidade (liraglutido 3 mg, fentermina-topiramato e naltrexona-bupropiona) (Kim et al., 2022). O semaglutido oral (14 mg) demonstrou benefícios para a saúde semelhantes aos do semaglutido subcutâneo (1,0 mg) e superiores aos do dulaglutido (1,5 mg) e do liraglutido (1,8 mg) em indivíduos com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados com antidiabéticos orais. Para além disso, o semaglutido oral foi menos dispendioso que a formulação subcutânea e os outros medicamentos agonistas do recetor GLP-1 (dulaglutido e liraglutido), sendo por isso uma opção mais custo-efetiva (Risebrough et al., 2021). No seguimento destes resultados que demonstram que o semaglutido é uma abordagem custo-efetiva no tratamento da diabetes tipo 2 e obesidade, será importante que todos os *stakeholders* e decisores políticos considerem a inclusão do semaglutido, tanto na formulação oral quanto subcutânea, como uma opção relevante nos protocolos de tratamento da diabetes tipo 2 e obesidade, assegurando a participação do estado no financiamento do medicamento. Além disso, a acessibilidade financeira e a disponibilização do semaglutido no sistema público de saúde devem ser avaliados, promovendo um impacto positivo na alta utilização de recursos financeiros da sociedade e sustentabilidade dos sistemas de saúde no tratamento da diabetes tipo 2 e obesidade (Bomberg et al., 2023; Ling et al., 2023; Parker et al., 2024; Vesikansa et al., 2023).

2.3. Limitações da revisão e da literatura

A presente tese apresenta uma revisão narrativa da literatura, utilizando a metodologia de pesquisa nas bases de dados utilizada nas revisões sistemáticas para uma identificação mais sistemática dos estudos relevantes. Uma revisão narrativa está inerentemente limitada em relação às revisões sistemáticas, tendo um menor rigor na seleção e inclusão de todos os estudos disponíveis e nas análises de síntese quantitativa que podem ser feitas (Page et al., 2021). Ainda assim, o objetivo desta tese foi sumarizar os resultados para a perda de peso dos principais estudos que investigam o semaglutido. Foi feita uma pesquisa inicial na PubMed e realizadas várias pesquisas complementares para identificar estudos que estivessem omissos na pesquisa inicial na PubMed. Apesar de ter sido incluída uma grande seleção de estudos relevantes, poderão existir outros estudos do

semaglutido que não tenham sido incluídos. No entanto, os resultados apresentados nesta tese estão na mesma linha que aqueles reportados em revisões sistemáticas com meta-análise (Kommu & Berg, 2024; Smith et al., 2022; Yang et al., 2024).

Os estudos incluídos demonstram um baixo risco de viés de seleção devido à alocação aleatória dos participantes entre os diferentes grupos (Sterne et al., 2019). Na mesma medida, a maioria dos estudos demonstrou um baixo risco de viés de deteção na maioria dos estudos uma vez que foi frequentemente implementado um sistema de avaliação duplo cego dos resultados (Sterne et al., 2019), e quando aplicável, também um sistema duplo *dummy*. Para além disso, a maioria dos estudos incluiu um grande número de participantes o que ajuda a aumentar a certeza da evidencia devido a baixo risco de imprecisão (Guyatt et al., 2011). Embora estes pontos positivos, é preciso considerar que muitos estudos demonstraram um alto risco de viés de atrito (Sterne et al., 2019) devido a uma proporção importante de participantes a descontinuarem o uso de semaglutido devido a efeitos adversos gastrointestinais. Apesar de um potencial baixo risco de viés de reporte seletivo (Sterne et al., 2019) uma vez que os estudos tinham registado o protocolo de estudo na base de dados clinicaltrials.gov, poderá existir sempre, embora potencialmente de baixa magnitude, um risco de viés de financiamento (os estudos eram financiados pela empresa Novo Nordisk que comercializa o semaglutido) que poderá potenciar um risco viés de reporte seletivo ou viés de publicação devido a um viés de financiamento (Bero, 2013; Chopra, 2003; Lexchin, 2012; Sismondo, 2008). De facto, os estudos reportavam que o desenho e protocolo de estudo tinha sido desenhado pela Novo Nordisk, mas com a ressalva que a implementação do mesmo e análise dos resultados tinha sido feitas por investigadores independentes para mitigar o risco de viés de financiamento.

Apesar de existirem vários estudos a comparar o semaglutido com outros medicamentos dos agonistas do recetor GLP-1, a literatura neste contexto é ainda parca. Os estudos apresentados nesta tese que mostram superioridade do semaglutido sobre outros agonistas do recetor GLP-1 são financiados pela Novo Nordisk, e os estudos (Azuri et al., 2023; Frías et al., 2021) que mostram superioridade da tirzepatida em relação ao semaglutido são financiados pela Eli Lilly, rival americana da Novo Nordisk na formulação de medicamentos agonistas do recetor GLP-1. Neste sentido, estes estudos não estão isentos de alto risco de viés de financiamento e seria por isso fundamental compreender se estes

resultados são replicáveis por grupos independentes de investigadores que não sejam financiados pela indústria farmacêutica.

Uma outra limitação da literatura é inerente ao tempo limitado em que o semaglutido está disponível no mercado. Apesar de alguns estudos já publicados com 4 anos de seguimento, será preciso mais tempo para compreender melhor se o uso continuado de semaglutido poderá originar efeitos adversos de longo prazo. Por exemplo, a perda de peso com o uso de medicação de agonistas de recetor GLP-1 parece estar associada também a uma perda significativa de massa magra (Conte et al., 2024), o que poderá levar mais tarde a incapacidade física e funcional e até mesmo sarcopenia (Prado et al., 2024). Existem atualmente estudos em curso que exploram estratégias para mitigar a perda muscular com a medicação de agonistas de recetor GLP-1, como o bimagrumab (NCT05616013) e o enobosarm (NCT06282458), que poderão oferecer soluções para preservar a massa muscular em indivíduos submetidos a tratamentos de perda de peso (Prado et al., 2024). Para além disso, em estudos de longo prazo, será importante compreender qual o potencial efeito de retenção da perda de peso uma vez que os poucos estudos realizados neste contexto demonstram que grande parte do peso perdido é recuperado (Rubino et al., 2021; Wilding et al., 2022).

2.4. Direções futuras

No contexto de inovação constante nesta área, têm sido publicados alguns estudos recentes que tentam inovar os medicamentos de agonistas do recetor da GLP-1. Um estudo randomizado duplo cego recente (Frias et al., 2023) avaliou a eficácia e segurança da combinação do semaglutido com o análogo da amilina cagrilintida (CagriSema) em participantes com diabetes tipo 2. Os participantes foram randomizados para receber CagriSema, semaglutido (2,4 mg) ou cagrilintida (2,4 mg) uma vez por semana durante 32 semanas. A formulação combinada CagriSema alcançou maior perda de peso (-15,6%) em comparação com semaglutido (-5,1%) e cagrilintida (-8,1%). Outro estudo randomizado duplo cego recente (Blüher et al., 2024) comparou uma nova formulação de duplo agonista do recetor GLP-1 e glucagon - survodutida - contra 1,0 mg de semaglutido subcutâneo (n=59) e contra placebo (n=50) em indivíduos com diabetes tipo 2. A dose da survodutida foi de 0,3 mg, 0,9 mg, 1,8 mg ou 2,7 mg uma vez por semana, ou 1,2 mg ou 1,8 mg duas vezes por semana, compreendendo um total de 302 participantes, entre 49 a

52 por grupo. O estudo decorreu apenas durante 16 semanas. A redução do peso corporal com survodutida foi dose-dependente e comparável com o semaglutido, sendo que apenas a dose de 1,8 mg duas vezes por semana demonstrou um efeito superior quando comparado com o semaglutido.

Estes dois estudos anteriores mostram um ciclo de inovação constante no desenvolvimento da medição dos agonistas do recetor da GLP-1 que poderá trazer novidades do tratamento da obesidade e outras condições patológicas. De facto, numa pesquisa realizada no website Clinicaltrial.gov (20/11/2024¹) foram encontrados um total de 458 estudos registados para o uso do semaglutido, muitos deles ainda ativos, a recrutar participantes ou que ainda não iniciaram a fase de recrutamento. Esta pesquisa realça que existem vários estudos em desenvolvimento que poderão trazer resultados adicionais na continuação ou replicação do uso do semaglutido em pacientes obesos e/ou diabetes tipo 2, mas também investigar novas combinações (por exemplo, combinação com canabidiol desidratado - NCT06648031), comparado com novos medicamentos (NCT06649344, NCT06604624, NCT06579105, NCT06577090, NCT06497049, NCT06282458 e NCT05616013), e mesmo poderão expandir as indicações para outras condições patológicas (associadas ou não a obesidade ou diabetes tipo 2) como diabetes induzida pelo uso de esteroides (NCT06318442), enfarte agudo do miocárdio (NCT06557811), doença renal policística autossómica dominante (NCT06582875), esteatohepatite associada a disfunção metabólica (NCT06492330 e NCT06374875), asma relacionada com obesidade (NCT05254314), fibrose cística (NCT05788965), doença pulmonar intersticial avançada (NCT05746039), psoríase vulgaris (NCT06475586), esclerodermia sistémica (NCT06149260), hipertensão intracraniana idiopática (NCT06361823 e NCT06027567), pós acidente vascular encefálico agudo (NCT05630586 e NCT05920889), pré-diabetes relacionados com os neurolépticos em indivíduos com esquizofrenia (NCT05193578), Alzheimer (NCT06072963 e NCT05891496), hipogonadismo funcional (NCT06489457), síndrome dos ovários poliquísticos (NCT05646199, NCT05702905, NCT06222437 e NCT05819853), hiperplasia endometrial (NCT05829460), síndrome de Klinefelter (NCT05586802), ou até mesmo na perturbação pelo consumo de álcool (NCT05520775, NCT05891587, NCT05895643 e NCT05892432), por uso de opióides (NCT06548490) ou por uso de cocaína com e sem

¹ <https://clinicaltrials.gov/search?intr=semaglutide&viewType=Table&sort=StudyFirstPostDate>

vírus da imunodeficiência humana (NCT06691243), entre muitas outras potenciais indicações terapêuticas.

Não obstante do constante ciclo inovativo da medição dos agonistas do recetor da GLP-1, e em concreto do semaglutido, existem ainda algumas questões e incertezas que devem ser exploradas em estudos futuros:

(1) Tendo em conta que a obesidade é uma doença crónica, progressiva e recidivante (Bray et al., 2017), é ainda preciso determinar qual a duração ideal da terapia com semaglutido para o controlo do peso e identificar potenciais necessidades de ajustes da medicação com base nas características individuais. São necessários estudos futuros para investigar a durabilidade da retenção da perda de peso e dos benefícios metabólicos, especialmente com base nos resultados menos encorajadores da recuperação do peso perdido (Rubino et al., 2021; Wilding et al., 2022) e não sendo ainda claro se a trajetória de recuperação de peso continua nos anos subsequentes. A recuperação de peso foi mais rápida e significativa em indivíduos que perderam mais peso e quando a intervenção na modificação do estilo de vida foi removida (Wilding et al., 2022). É importante desenvolver estratégias para prevenir ou mitigar este fenómeno de recuperação de peso que podem incluir uma redução gradual da dose de semaglutido, a participação em programas específicos de estilo de vida após a descontinuação do semaglutido, ou ainda na determinação de critérios para novos ciclos de tratamento com semaglutido em caso de recuperação rápida de peso (Tzoulis & Baldeweg, 2024).

(2) Os efeitos adversos gastrointestinais induzidos pelo semaglutido, embora comuns, são transitórios e de gravidade ligeira a moderada. O perfil de segurança do semaglutido em comparação com outras terapêuticas farmacológicas é importante, uma vez que muitas outras terapêuticas têm um perfil de efeitos adversos que contribui para a sua baixa adesão (Cacciottolo & Evans, 2021; Saxon et al., 2019). Este achado será importante dada a descontinuação do semaglutido devido a efeitos adversos gastrointestinais. No contexto da continuidade da toma de semaglutido, é importante compreender o risco de efeitos adversos mais sérios a longo prazo, como o caso de pancreatite, obstrução intestinal e gastroparesia (Sodhi et al., 2023), ou até mesmo o efeito da perda de massa magra (Conte et al., 2024).

(3) É ainda importante investigar os potenciais efeitos do semaglutido na contraceção hormonal, na gravidez ou na amamentação (Nuako et al., 2023). Estudos em animais expostos a agonistas do recetor de GLP-1 durante a gravidez mostraram resultados adversos, como diminuição do crescimento fetal e anomalias, mas estudos em humanos não mostraram um risco significativo de desenvolver malformações congénitas (Dao et al., 2024; Drummond et al., 2024; Garcia-Flores et al., 2018; Muller et al., 2023). Embora a exposição periconcepcional a agonistas do recetor de GLP-1 não tenha mostrado risco aumentado de malformações, faltam dados sobre complicações como restrição de crescimento fetal ou morte embrionária (Drummond et al., 2024).

(4) Dada a variabilidade na perda de peso com o semaglutido, será importante encontrar fatores preditores de prognóstico que identifiquem aqueles que não respondem ao semaglutido (perda inferior a 5% do peso) e aqueles que são super-respondedores (perda acima de 20% do peso) (Tzoulis & Baldeweg, 2024). Neste momento foram já identificados dois fatores, sendo a coexistência de diabetes tipo 2 (Davies et al., 2021; Wilding et al., 2021) e sexo masculino (Jensterle et al., 2023) que parecem diminuir o efeito do semaglutido na perda de peso. Para além disso, a idade poderá ser um fator na descontinuação da intervenção com semaglutido, uma vez que esta é mais elevada em indivíduos idosos (Warren et al., 2018). Será fundamental que estudos futuros consigam explorar outros potenciais fatores preditores como as características demográficas (género, origem étnica, idade), parâmetros metabólicos (IMC inicial, HbA1-C, glicemia em jejum, marcadores de resistência à insulina, perfil lipídico), comportamentos alimentares e o genótipo (Tzoulis & Baldeweg, 2024). O estudo da epigenética para a identificação de genótipos e fenótipos específicos (Acosta et al., 2021; Tahrani et al., 2023) poderão ajudar a determinar algoritmos e modelos preditivos de tomada de decisão personalizada para otimizar o benefício terapêutico e minimizar os riscos associados (Bomberg et al., 2019; Tahrani et al., 2023).

(5) Cirurgia bariátrica é uma opção terapêutica para indivíduos obesos (Altieri et al., 2021), reduzindo a mortalidade por todas as causas a longo prazo e a incidência de doenças relacionadas com a obesidade (Wiggins et al., 2020; Wilson et al., 2023). No entanto, a recuperação de peso após cirurgia bariátrica é comum (King et al., 2018). Estudos retrospectivos comprovam a eficácia e segurança do semaglutido na manutenção da perda de peso após cirurgia bariátrica, com uma redução média de peso corporal de

9,8–10,3% após 6 meses (Jensen et al., 2023; Lautenbach et al., 2022; Murvelashvili et al., 2023). Estudos futuros devem investigar se o semaglutido poderá desempenhar um papel importante como intervenção pré-cirurgia bariátrica ou mesmo quando combinado com terapias bariátricas endoscópicas, como balões intragástricos ou gastrectomia endoscópica sleeve (Imam et al., 2023). Neste momento estão a ser feitos esforços para investigar o papel do semaglutido após a cirurgia bariátrica através do estudo BARI-STEP (NCT05073835) que tem como objetivo determinar o papel do semaglutido em indivíduos que apresentaram perda de peso insuficiente ou ganho de peso excessivo após a cirurgia bariátrica.

3. Conclusão

O semaglutido, nas suas formulações subcutânea (Ozempic) e oral (Rybelsus), demonstrou ser significativamente eficaz no tratamento da diabetes tipo 2. Além de melhorar o controlo glicémico, o semaglutido promove reduções significativas no peso corporal, com benefícios adicionais na saúde cardiovascular e na prevenção de complicações metabólicas. Os resultados promissores na perda de peso com semaglutido em indivíduos com diabetes tipo 2 levou a expansão das indicações para o tratamento da obesidade ou excesso de peso associado a comorbilidades (Wegovy). Os estudos clínicos confirmam a superioridade do semaglutido em relação à maioria dos outros tratamentos da mesma classe de agonistas do recetor do GLP-1, destacando a sua capacidade de induzir perda de peso de forma segura e eficaz, mesmo em populações com comorbilidades.

O semaglutido oral mostrou resultados iniciais menos substanciais na perda de peso, mas as novas formulações com doses de 50 mg demonstraram uma perda de peso significativa e comparável à formulação subcutânea. Estão a decorrer estudos (OASIS) para investigar mais a fundo a dose de 50 mg do semaglutido oral que, na eventualidade de resultados semelhantes à formulação subcutânea na perda de peso e sem um incremento significativo nos efeitos adversos, poderá tornar-se uma opção mais atrativa para uma utilização mais generalizada.

As direções futuras para o uso do semaglutido envolvem expandir a sua aplicação para além do tratamento da diabetes tipo 2 e obesidade, explorando novas indicações terapêuticas e estratégias clínicas. Estudos prospetivos devem investigar o semaglutido em outras indicações patológicas que possam beneficiar da perda de peso, a combinação ou uso sequencial do semaglutido com abordagens emergentes. É ainda importante aprofundar o conhecimento sobre os efeitos a longo prazo do uso continuado do semaglutido, qual a eficácia e duração da retenção da perda de peso e identificar fatores preditivos daqueles que respondem ou não ao semaglutido para criar algoritmos de medicina personalizada.

O semaglutido apresenta ainda um potencial significativo para expandir as suas indicações para além do tratamento da diabetes tipo 2 e obesidade, oferecendo novas possibilidades terapêuticas para patologias associadas à obesidade e à resistência à insulina.

4. Referencias Bibliográficas

- Acosta, A., Camilleri, M., Abu Dayyeh, B., Calderon, G., Gonzalez, D., McRae, A., Rossini, W., Singh, S., Burton, D., & Clark, M. M. (2021). Selection of Antiobesity Medications Based on Phenotypes Enhances Weight Loss: A Pragmatic Trial in an Obesity Clinic. *Obesity (Silver Spring)*, 29(4), 662-671. <https://doi.org/10.1002/oby.23120>
- Afshin, A., Forouzanfar, M. H., Reitsma, M. B., Sur, P., Estep, K., Lee, A., Marczak, L., Mokdad, A. H., Moradi-Lakeh, M., Naghavi, M., Salama, J. S., Vos, T., Abate, K. H., Abbafati, C., Ahmed, M. B., Al-Aly, Z., Alkerwi, A., Al-Raddadi, R., Amare, A. T.,...Murray, C. J. L. (2017). Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*, 377(1), 13-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614362>
- Ahmann, A. J., Capehorn, M., Charpentier, G., Dotta, F., Henkel, E., Lingvay, I., Holst, A. G., Annett, M. P., & Aroda, V. R. (2018). Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*, 41(2), 258-266. <https://doi.org/10.2337/dc17-0417>
- 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 Obes Metab*, 20(9), 2210-2219. <https://doi.org/10.1111/dom.13353>
- Ahrén, B., Masmiquel, L., Kumar, H., Sargin, M., Karsbøl, J. D., Jacobsen, S. H., & Chow, F. (2017). Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 5(5), 341-354. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(17\)30092-x](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30092-x)
- Al-Khudairy, L., Loveman, E., Colquitt, J. L., Mead, E., Johnson, R. E., Fraser, H., Olajide, J., Murphy, M., Velho, R. M., O'Malley, C., Azevedo, L. B., Ells, L. J., Metzendorf, M. I., & Rees, K. (2017). Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese adolescents aged 12 to 17 years. *Cochrane Database Syst Rev*, 6(6), Cd012691. <https://doi.org/10.1002/14651858.Cd012691>
- Alanazi, M., Alshahrani, J. A., Sulayman Aljaberi, A., Alqahtani, B. A. A., & Muammer, M. (2024). Effect of Semaglutide in Individuals With Obesity or Overweight Without Diabetes. *Cureus*, 16(8), e67889. <https://doi.org/10.7759/cureus.67889>
- Alkhoury, N., Herring, R., Kabler, H., Kayali, Z., Hassanein, T., Kohli, A., Huss, R. S., Zhu, Y., Billin, A. N., Damgaard, L. H., Buchholtz, K., Kjær, M. S., Balendran, C., Myers, R. P., Loomba, R., & Nouredin, M. (2022). Safety and efficacy of combination therapy with semaglutide, cilofexor and firsocostat in patients with non-alcoholic steatohepatitis: A randomised, open-label phase II trial. *J Hepatol*, 77(3), 607-618. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.04.003>

- Alsanea, S., Alkofide, H., Almadi, B., Almohammed, O., Alwhaibi, A., Alrabiah, Z., & Kalagi, N. (2024). Liraglutide's Effect on Weight Management in Subjects With Pre-diabetes: A Systematic Review & Meta-Analysis. *Endocr Pract*, 30(8), 737-745. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2024.05.009>
- Altieri, M. S., Irish, W., Pories, W. J., Shah, A., & DeMaria, E. J. (2021). Examining the Rates of Obesity and Bariatric Surgery in the United States. *Obes Surg*, 31(11), 4754-4760. <https://doi.org/10.1007/s11695-021-05628-y>
- Apovian, C. M., Aronne, L. J., Bessesen, D. H., McDonnell, M. E., Murad, M. H., Pagotto, U., Ryan, D. H., & Still, C. D. (2015). Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 100(2), 342-362. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3415>
- Aroda, V. R., Aberle, J., Bardtrum, L., Christiansen, E., Knop, F. K., Gabery, S., Pedersen, S. D., & Buse, J. B. (2023). Efficacy and safety of once-daily oral semaglutide 25 mg and 50 mg compared with 14 mg in adults with type 2 diabetes (PIONEER PLUS): a multicentre, randomised, phase 3b trial. *Lancet*, 402(10403), 693-704. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01127-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01127-3)
- Aroda, V. R., Ahmann, A., Cariou, B., Chow, F., Davies, M. J., Jódar, E., Mehta, R., Woo, V., & Lingvay, I. (2019). Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: Insights from the SUSTAIN 1-7 trials. *Diabetes Metab*, 45(5), 409-418. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.12.001>
- Aroda, V. R., Bain, S. C., Cariou, B., Piletič, M., Rose, L., Axelsen, M., Rowe, E., & DeVries, J. H. (2017). Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naive patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 5(5), 355-366. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(17\)30085-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30085-2)
- Aroda, V. R., Rosenstock, J., Terauchi, Y., Altuntas, Y., Lalic, N. M., Morales Villegas, E. C., Jeppesen, O. K., Christiansen, E., Hertz, C. L., & Haluzík, M. (2019). PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 42(9), 1724-1732. <https://doi.org/10.2337/dc19-0749>
- Azuri, J., Hammerman, A., Aboalhasan, E., Sluckis, B., & Arbel, R. (2023). Tirzepatide versus semaglutide for weight loss in patients with type 2 diabetes mellitus: A value for money analysis. *Diabetes Obes Metab*, 25(4), 961-964. <https://doi.org/10.1111/dom.14940>
- Barnett, A. H. (2012). The role of GLP-1 mimetics and basal insulin analogues in type 2 diabetes mellitus: guidance from studies of liraglutide. *Diabetes Obes Metab*, 14(4), 304-314. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01523.x>
- Bergmann, N. C., Davies, M. J., Lingvay, I., & Knop, F. K. (2023). Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: A review. *Diabetes Obes Metab*, 25(1), 18-35. <https://doi.org/10.1111/dom.14863>

- Bero, L. A. (2013). Why the Cochrane risk of bias tool should include funding source as a standard item. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(12), Ed000075. <https://doi.org/10.1002/14651858.Ed000075>
- Bjorner, J. B., Larsen, S., Lübker, C., & Holst-Hansen, T. (2023). The improved health utility of once-weekly subcutaneous semaglutide 2.4 mg compared with placebo in the STEP 1-4 obesity trials. *Diabetes Obes Metab*, 25(8), 2142-2150. <https://doi.org/10.1111/dom.15090>
- Bliddal, H., Bays, H., Czernichow, S., Uddén Hemmingsson, J., Hjelmæsæth, J., Hoffmann Morville, T., Koroleva, A., Skov Neergaard, J., Vélez Sánchez, P., Wharton, S., Wizert, A., & Kristensen, L. E. (2024). Once-Weekly Semaglutide in Persons with Obesity and Knee Osteoarthritis. *N Engl J Med*, 391(17), 1573-1583. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403664>
- Blüher, M. (2019). Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*, 15(5), 288-298. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>
- Blüher, M., Rosenstock, J., Hoefler, J., Manuel, R., & Hennige, A. M. (2024). Dose-response effects on HbA(1c) and bodyweight reduction of survodutide, a dual glucagon/GLP-1 receptor agonist, compared with placebo and open-label semaglutide in people with type 2 diabetes: a randomised clinical trial. *Diabetologia*, 67(3), 470-482. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-06053-9>
- Blundell, J., Finlayson, G., Axelsen, M., Flint, A., Gibbons, C., Kvist, T., & Hjerpsted, J. B. (2017). Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab*, 19(9), 1242-1251. <https://doi.org/10.1111/dom.12932>
- Bomberg, E. M., Kyle, T., & Stanford, F. C. (2023). Considering Pediatric Obesity as a US Public Health Emergency. *Pediatrics*, 152(4). <https://doi.org/10.1542/peds.2023-061501>
- Bomberg, E. M., Ryder, J. R., Brundage, R. C., Straka, R. J., Fox, C. K., Gross, A. C., Oberle, M. M., Bramante, C. T., Sibley, S. D., & Kelly, A. S. (2019). Precision medicine in adult and pediatric obesity: a clinical perspective. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 10, 2042018819863022. <https://doi.org/10.1177/2042018819863022>
- Bond, A. (2006). Exenatide (Byetta) as a novel treatment option for type 2 diabetes mellitus. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 19(3), 281-284. <https://doi.org/10.1080/08998280.2006.11928181>
- Bonora, B. M., Avogaro, A., & Fadini, G. P. (2019). Effects of exenatide long-acting release on cardiovascular events and mortality in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol*, 56(9), 1051-1060. <https://doi.org/10.1007/s00592-019-01347-0>
- Bray, G. A., Kim, K. K., & Wilding, J. P. H. (2017). Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev*, 18(7), 715-723. <https://doi.org/10.1111/obr.12551>
- Buse, J. B., Bode, B. W., Mertens, A., Cho, Y. M., Christiansen, E., Hertz, C. L., Nielsen, M. A., & Pieber, T. R. (2020). Long-term efficacy and safety of oral semaglutide and the effect of switching from sitagliptin to oral semaglutide in patients with

- type 2 diabetes: a 52-week, randomized, open-label extension of the PIONEER 7 trial. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 8(2). <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001649>
- Buse, J. B., Rosenstock, J., Sesti, G., Schmidt, W. E., Montanya, E., Brett, J. H., Zychma, M., & Blonde, L. (2009). Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*, 374(9683), 39-47. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)60659-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60659-0)
- Butler, J., Shah, S. J., Petrie, M. C., Borlaug, B. A., Abildstrøm, S. Z., Davies, M. J., Hovingh, G. K., Kitzman, D. W., Møller, D. V., Verma, S., Einfeldt, M. N., Lindegaard, M. L., Rasmussen, S., Abhayaratna, W., Ahmed, F. Z., Ben-Gal, T., Chopra, V., Ezekowitz, J. A., Fu, M.,...Investigators. (2024). Semaglutide versus placebo in people with obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: a pooled analysis of the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF DM randomised trials. *Lancet (London, England)*, 403(10437), 1635-1648. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)00469-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)00469-0)
- Cacciottolo, T. M., & Evans, K. (2021). Research in brief: Effective pharmacotherapy for the management of obesity. *Clin Med (Lond)*, 21(5), e517-e518. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0253>
- Capehorn, M. S., Catarig, A. M., Furberg, J. K., Janez, A., Price, H. C., Tadayon, S., Vergès, B., & Marre, M. (2020). Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab*, 46(2), 100-109. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.101117>
- Carmienke, S., Freitag, M. H., Pischon, T., Schlattmann, P., Fankhaenel, T., Goebel, H., & Gensichen, J. (2013). General and abdominal obesity parameters and their combination in relation to mortality: a systematic review and meta-regression analysis. *Eur J Clin Nutr*, 67(6), 573-585. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2013.61>
- Chopra, S. S. (2003). MSJAMA: Industry funding of clinical trials: benefit or bias? *Jama*, 290(1), 113-114. <https://doi.org/10.1001/jama.290.1.113>
- Colhoun, H. M., Lingvay, I., Brown, P. M., Deanfield, J., Brown-Frandsen, K., Kahn, S. E., Plutzky, J., Node, K., Parkhomenko, A., Rydén, L., Wilding, J. P. H., Mann, J. F. E., Tuttle, K. R., Idorn, T., Rathor, N., & Lincoff, A. M. (2024). Long-term kidney outcomes of semaglutide in obesity and cardiovascular disease in the SELECT trial. *Nat Med*, 30(7), 2058-2066. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03015-5>
- Conte, C., Hall, K. D., & Klein, S. (2024). Is Weight Loss-Induced Muscle Mass Loss Clinically Relevant? *Jama*, 332(1), 9-10. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.6586>
- Cornier, M. A. (2022). A review of current guidelines for the treatment of obesity. *Am J Manag Care*, 28(15 Suppl), S288-s296. <https://doi.org/10.37765/ajmc.2022.89292>
- Dao, K., Shechtman, S., Weber-Schoendorfer, C., Diav-Citrin, O., Murad, R. H., Berlin, M., Hazan, A., Richardson, J. L., Eleftheriou, G., Rousson, V., Diezi, L., Haefliger, D., Simões-Wüst, A. P., Addor, M. C., Baud, D., Lamine, F., Panchaud, A., Buclin, T.,

- Girardin, F. R., & Winterfeld, U. (2024). Use of GLP1 receptor agonists in early pregnancy and reproductive safety: a multicentre, observational, prospective cohort study based on the databases of six Teratology Information Services. *BMJ Open*, 14(4), e083550. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-083550>
- 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. *Lancet*, 397(10278), 971-984. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00213-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00213-0)
- Davies, M., Pieber, T. R., Hartoft-Nielsen, M. L., Hansen, O. K. H., Jabbour, S., & Rosenstock, J. (2017). Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo and Subcutaneous Semaglutide on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Jama*, 318(15), 1460-1470. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.14752>
- Dee, A., Kearns, K., O'Neill, C., Sharp, L., Staines, A., O'Dwyer, V., Fitzgerald, S., & Perry, I. J. (2014). The direct and indirect costs of both overweight and obesity: a systematic review. *BMC Res Notes*, 7, 242. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-242>
- DeSouza, C., Cariou, B., Garg, S., Lausvig, N., Navarria, A., & Fonseca, V. (2020). Efficacy and Safety of Semaglutide for Type 2 Diabetes by Race and Ethnicity: A Post Hoc Analysis of the SUSTAIN Trials. *J Clin Endocrinol Metab*, 105(2). <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz072>
- Di Figlia-Peck, S., Feinstein, R., & Fisher, M. (2020). Treatment of children and adolescents who are overweight or obese. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, 50(9), 100871. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2020.100871>
- Ding, Y., Shi, Y., Guan, R., Yan, S., Liu, H., Wang, Z., Li, J., Wang, T., Cai, W., & Ma, G. (2024). Evaluation and comparison of efficacy and safety of tirzepatide and semaglutide in patients with type 2 diabetes mellitus: A Bayesian network meta-analysis. *Pharmacol Res*, 199, 107031. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.107031>
- Donath, M. Y., & Burcelin, R. (2013). GLP-1 effects on islets: hormonal, neuronal, or paracrine? *Diabetes Care*, 36 Suppl 2(Suppl 2), S145-148. <https://doi.org/10.2337/dcS13-2015>
- Drucker, D. J. (1998). Glucagon-like peptides. *Diabetes*, 47(2), 159-169. <https://doi.org/10.2337/diab.47.2.159>
- Drummond, R. F., Seif, K. E., & Reece, E. A. (2024). Glucagon-like peptide-1 receptor agonist use in pregnancy: a review. *Am J Obstet Gynecol*. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2024.08.024>
- Flegal, K. M., Kit, B. K., Orpana, H., & Graubard, B. I. (2013). Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, 309(1), 71-82. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.113905>

- Flint, A., Andersen, G., Hockings, P., Johansson, L., Morsing, A., Sundby-Palle, M., Vogl, T., Loomba, R., & Plum-Mörschel, L. (2021). Randomised clinical trial: semaglutide versus placebo reduced liver steatosis but not liver stiffness in subjects with non-alcoholic fatty liver disease assessed by magnetic resonance imaging. *Aliment Pharmacol Ther*, 54(9), 1150-1161. <https://doi.org/10.1111/apt.16608>
- Freedman, D. S., Lawman, H. G., Galuska, D. A., Goodman, A. B., & Berenson, G. S. (2018). Tracking and Variability in Childhood Levels of BMI: The Bogalusa Heart Study. *Obesity (Silver Spring)*, 26(7), 1197-1202. <https://doi.org/10.1002/oby.22199>
- Frías, J. P., Davies, M. J., Rosenstock, J., Pérez Manghi, F. C., Fernández Landó, L., Bergman, B. K., Liu, B., Cui, X., & Brown, K. (2021). Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 385(6), 503-515. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107519>
- Frias, J. P., Deenadayalan, S., Erichsen, L., Knop, F. K., Lingvay, I., Macura, S., Mathieu, C., Pedersen, S. D., & Davies, M. (2023). Efficacy and safety of co-administered once-weekly cagrilintide 2.4 mg with once-weekly semaglutide 2.4 mg in type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet*, 402(10403), 720-730. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01163-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01163-7)
- Friedrichsen, M., Breitschaft, A., Tadayon, S., Wizert, A., & Skovgaard, D. (2021). The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating, and gastric emptying in adults with obesity. *Diabetes Obes Metab*, 23(3), 754-762. <https://doi.org/10.1111/dom.14280>
- Furusawa, S., Nomoto, H., Yokoyama, H., Suzuki, Y., Tsuzuki, A., Takahashi, K., Miya, A., Kameda, H., Cho, K. Y., Takeuchi, J., Nagai, S., Taneda, S., Kurihara, Y., Nakamura, A., Atsumi, T., & group, S.-S. s. (2024). Glycaemic control efficacy of switching from dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes: A multicentre, prospective, randomized, open-label, parallel-group comparison study (SWITCH-SEMA 2 study). *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 26(3), 961-970. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/dom.15393>
- Gabe, M. B. N., Breitschaft, A., Knop, F. K., Hansen, M. R., Kirkeby, K., Rathor, N., & Adrian, C. L. (2024). Effect of oral semaglutide on energy intake, appetite, control of eating and gastric emptying in adults living with obesity: A randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*, 26(10), 4480-4489. <https://doi.org/10.1111/dom.15802>
- Gadde, K. M., Martin, C. K., Berthoud, H. R., & Heymsfield, S. B. (2018). Obesity: Pathophysiology and Management. *J Am Coll Cardiol*, 71(1), 69-84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.011>
- Gaio, V., Antunes, L., Barreto, M., Gil, A., Kislaya, I., Namorado, S., Rodrigues, A. P., Santos, A., Nunes, B., & Dias, C. M. (2018). Prevalência de excesso de peso e de obesidade em Portugal: resultados do primeiro Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico (INSEF 2015). *Observações_Boletim Epidemiológico*(22), 29-33.

- Garber, A., Henry, R., Ratner, R., Garcia-Hernandez, P. A., Rodriguez-Pattzi, H., Olvera-Alvarez, I., Hale, P. M., Zdravkovic, M., & Bode, B. (2009). Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet*, *373*(9662), 473-481. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)61246-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)61246-5)
- García de Lucas, M. D., Caballero, I., Fernández-García, J. C., Domínguez-Rodríguez, M., Moreno-Moreno, P., Jiménez-Millán, A., Botana-López, M., Avilés, B., Merino-Torres, J. F., Soto, A., Tejera, C., & Morales, C. (2023). Influence of chronic kidney disease and its severity on the efficacy of semaglutide in type 2 diabetes patients: a multicenter real-world study. *Front Endocrinol (Lausanne)*, *14*, 1240279. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1240279>
- Garcia-Flores, V., Romero, R., Miller, D., Xu, Y., Done, B., Veerapaneni, C., Leng, Y., Arenas-Hernandez, M., Khan, N., Panaitescu, B., Hassan, S. S., Alvarez-Salas, L. M., & Gomez-Lopez, N. (2018). Inflammation-Induced Adverse Pregnancy and Neonatal Outcomes Can Be Improved by the Immunomodulatory Peptide Exendin-4. *Front Immunol*, *9*, 1291. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01291>
- Garvey, W. T., Batterham, R. L., Bhatta, M., Buscemi, S., Christensen, L. N., Frias, J. P., Jódar, E., Kandler, K., Rigas, G., Wadden, T. A., & Wharton, S. (2022). Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med*, *28*(10), 2083-2091. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02026-4>
- Garvey, W. T., Mechanick, J. I., Brett, E. M., Garber, A. J., Hurley, D. L., Jastreboff, A. M., Nadolsky, K., Pessah-Pollack, R., & Plodkowski, R. (2016). AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY COMPREHENSIVE CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR MEDICAL CARE OF PATIENTS WITH OBESITY. *Endocr Pract*, *22 Suppl 3*, 1-203. <https://doi.org/10.4158/ep161365.Gl>
- GBD, & Collaborators, R. F. (2020). Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, *396*(10258), 1223-1249. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30752-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30752-2)
- Genovese, S., Mannucci, E., & Ceriello, A. (2017). A Review of the Long-Term Efficacy, Tolerability, and Safety of Exenatide Once Weekly for Type 2 Diabetes. *Adv Ther*, *34*(8), 1791-1814. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0499-6>
- Geserick, M., Vogel, M., Gausche, R., Lipek, T., Spielau, U., Keller, E., Pfäffle, R., Kiess, W., & Körner, A. (2018). Acceleration of BMI in Early Childhood and Risk of Sustained Obesity. *New England Journal of Medicine*, *379*(14), 1303-1312. <https://doi.org/doi:10.1056/NEJMoa1803527>
- Gragnano, F., De Sio, V., & Calabrò, P. (2024). FLOW trial stopped early due to evidence of renal protection with semaglutide. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, *10*(1), 7-9. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvad080>
- Grossman, D. C., Bibbins-Domingo, K., Curry, S. J., Barry, M. J., Davidson, K. W., Doubeni, C. A., Epling, J. W., Jr., Kemper, A. R., Krist, A. H., Kurth, A. E., Landefeld, C. S., Mangione, C. M., Phipps, M. G., Silverstein, M., Simon, M. A., & Tseng, C. W. (2017). Screening for Obesity in Children and Adolescents: US Preventive Services

- Task Force Recommendation Statement. *Jama*, 317(23), 2417-2426. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.6803>
- Grunvald, E., Shah, R., Hernaez, R., Chandar, A. K., Pickett-Blakely, O., Teigen, L. M., Harindhanavudhi, T., Sultan, S., Singh, S., & Davitkov, P. (2022). AGA Clinical Practice Guideline on Pharmacological Interventions for Adults With Obesity. *Gastroenterology*, 163(5), 1198-1225. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.08.045>
- Gurung, T., Shyangdan, D. S., O'Hare, J. P., & Waugh, N. (2015). A novel, long-acting glucagon-like peptide receptor-agonist: dulaglutide. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 8, 363-386. <https://doi.org/10.2147/dms0.S34418>
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Kunz, R., Brozek, J., Alonso-Coello, P., Rind, D., Devereaux, P. J., Montori, V. M., Freyschuss, B., Vist, G., Jaeschke, R., Williams, J. W., Jr., Murad, M. H., Sinclair, D., Falck-Ytter, Y., Meerpohl, J., Whittington, C., Thorlund, K., Andrews, J., & Schünemann, H. J. (2011). GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol*, 64(12), 1283-1293. <https://doi.org/10.1016/j.iclinepi.2011.01.012>
- Henry, R. R., Klein, E. J., Han, J., & Iqbal, N. (2016). Efficacy and Tolerability of Exenatide Once Weekly Over 6 Years in Patients with Type 2 Diabetes: An Uncontrolled Open-Label Extension of the DURATION-1 Study. *Diabetes Technol Ther*, 18(11), 677-686. <https://doi.org/10.1089/dia.2016.0107>
- Hruby, A., & Hu, F. B. (2015). The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics*, 33(7), 673-689. <https://doi.org/10.1007/s40273-014-0243-x>
- Hu, K., & Staiano, A. E. (2022). Trends in Obesity Prevalence Among Children and Adolescents Aged 2 to 19 Years in the US From 2011 to 2020. *JAMA Pediatr*, 176(10), 1037-1039. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.2052>
- Husain, M., Birkenfeld, A. L., Donsmark, M., Dungan, K., Eliaschewitz, F. G., Franco, D. R., Jeppesen, O. K., Lingvay, I., Mosenzon, O., Pedersen, S. D., Tack, C. J., Thomsen, M., Vilsbøll, T., Warren, M. L., & Bain, S. C. (2019). Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 381(9), 841-851. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901118>
- Imam, A., Alim, H., Binhussein, M., Kabli, A., Alhasnani, H., Allehyani, A., Aljohani, A., Mohorjy, A., Tawakul, A., Samannodi, M., & Taha, W. (2023). Weight Loss Effect of GLP-1 RAs With Endoscopic Bariatric Therapy and Bariatric Surgeries. *J Endocr Soc*, 7(12), bvad129. <https://doi.org/10.1210/ijendso/bvad129>
- Jendle, J., Birkenfeld, A. L., Polonsky, W. H., Silver, R., Uusinarkaus, K., Hansen, T., Håkan-Bloch, J., Tadayon, S., & Davies, M. J. (2019). Improved treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes treated with once-weekly semaglutide in the SUSTAIN trials. *Diabetes Obes Metab*, 21(10), 2315-2326. <https://doi.org/10.1111/dom.13816>
- Jensen, A. B., Renström, F., Aczél, S., Folie, P., Biraima-Steinemann, M., Beuschlein, F., & Bilz, S. (2023). Efficacy of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Liraglutide and Semaglutide for the Treatment of Weight Regain After Bariatric

- surgery: a Retrospective Observational Study. *Obes Surg*, 33(4), 1017-1025. <https://doi.org/10.1007/s11695-023-06484-8>
- Jensen, M. D., Ryan, D. H., Apovian, C. M., Ard, J. D., Comuzzie, A. G., Donato, K. A., Hu, F. B., Hubbard, V. S., Jakicic, J. M., Kushner, R. F., Loria, C. M., Millen, B. E., Nonas, C. A., Pi-Sunyer, F. X., Stevens, J., Stevens, V. J., Wadden, T. A., Wolfe, B. M., Yanovski, S. Z.,...Tomaselli, G. F. (2014). 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*, 129(25 Suppl 2), S102-138. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee>
- Jensterle, M., Rizzo, M., & Janež, A. (2023). Semaglutide in Obesity: Unmet Needs in Men. *Diabetes Ther*, 14(3), 461-465. <https://doi.org/10.1007/s13300-022-01360-7>
- Ji, L., Agesen, R. M., Bain, S. C., Fu, F., Gabery, S., Geng, J., Li, Y., Lu, Y., Luo, B., Pang, W., & Tao, Y. (2024). Efficacy and safety of oral semaglutide vs sitagliptin in a predominantly Chinese population with type 2 diabetes uncontrolled with metformin: PIONEER 12, a double-blind, Phase IIIa, randomised trial. *Diabetologia*, 67(9), 1800-1816. <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06133-4>
- Kadowaki, T., Isendahl, J., Khalid, U., Lee, S. Y., Nishida, T., Ogawa, W., Tobe, K., Yamauchi, T., & Lim, S. (2022). Semaglutide once a week in adults with overweight or obesity, with or without type 2 diabetes in an east Asian population (STEP 6): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 10(3), 193-206. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(22\)00008-0](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(22)00008-0)
- Katsuyama, H., Hakoshima, M., Kaji, E., Mino, M., Kakazu, E., Iida, S., Adachi, H., Kanto, T., & Yanai, H. (2024). Effects of Once-Weekly Semaglutide on Cardiovascular Risk Factors and Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: A Retrospective Longitudinal Study Based on Real-World Data. *Biomedicines*, 12(5). <https://doi.org/10.3390/biomedicines12051001>
- Kellerer, M., Kaltoft, M. S., Lawson, J., Nielsen, L. L., Strojek, K., Tabak, Ö., & Jacob, S. (2022). Effect of once-weekly semaglutide versus thrice-daily insulin aspart, both as add-on to metformin and optimized insulin glargine treatment in participants with type 2 diabetes (SUSTAIN 11): A randomized, open-label, multinational, phase 3b trial. *Diabetes Obes Metab*, 24(9), 1788-1799. <https://doi.org/10.1111/dom.14765>
- Kelly, A. S., Arslanian, S., Hesse, D., Iversen, A. T., Körner, A., Schmidt, S., Sørrig, R., Weghuber, D., & Jastreboff, A. M. (2023). Reducing BMI below the obesity threshold in adolescents treated with once-weekly subcutaneous semaglutide 2.4 mg. *Obesity (Silver Spring)*, 31(8), 2139-2149. <https://doi.org/10.1002/oby.23808>
- Kelly, A. S., Barlow, S. E., Rao, G., Inge, T. H., Hayman, L. L., Steinberger, J., Urbina, E. M., Ewing, L. J., & Daniels, S. R. (2013). Severe obesity in children and adolescents: identification, associated health risks, and treatment approaches: a scientific

- statement from the American Heart Association. *Circulation*, 128(15), 1689-1712. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182a5cfb3>
- Kim, D. D., & Basu, A. (2016). Estimating the Medical Care Costs of Obesity in the United States: Systematic Review, Meta-Analysis, and Empirical Analysis. *Value Health*, 19(5), 602-613. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.02.008>
- Kim, N., Wang, J., Burudpakdee, C., Song, Y., Ramasamy, A., Xie, Y., Sun, R., Kumar, N., Wu, E. Q., & Sullivan, S. D. (2022). Cost-effectiveness analysis of semaglutide 2.4 mg for the treatment of adult patients with overweight and obesity in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*, 28(7), 740-752. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2022.28.7.740>
- King, W. C., Hinerman, A. S., Belle, S. H., Wahed, A. S., & Courcoulas, A. P. (2018). Comparison of the Performance of Common Measures of Weight Regain After Bariatric Surgery for Association With Clinical Outcomes. *Jama*, 320(15), 1560-1569. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14433>
- Kitahara, C. M., Flint, A. J., Berrington de Gonzalez, A., Bernstein, L., Brotzman, M., MacInnis, R. J., Moore, S. C., Robien, K., Rosenberg, P. S., Singh, P. N., Weiderpass, E., Adami, H. O., Anton-Culver, H., Ballard-Barbash, R., Buring, J. E., Freedman, D. M., Fraser, G. E., Beane Freeman, L. E., Gapstur, S. M.,...Hartge, P. (2014). Association between class III obesity (BMI of 40-59 kg/m²) and mortality: a pooled analysis of 20 prospective studies. *PLoS Med*, 11(7), e1001673. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001673>
- Kleinman, N., Abouzaid, S., Andersen, L., Wang, Z., & Powers, A. (2014). Cohort analysis assessing medical and nonmedical cost associated with obesity in the workplace. *J Occup Environ Med*, 56(2), 161-170. <https://doi.org/10.1097/jom.0000000000000099>
- Knop, F. K., Aroda, V. R., do Vale, R. D., Holst-Hansen, T., Laursen, P. N., Rosenstock, J., Rubino, D. M., & Garvey, W. T. (2023). Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 402(10403), 705-719. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01185-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01185-6)
- Kommu, S., & Berg, R. L. (2024). Efficacy and safety of once-weekly subcutaneous semaglutide on weight loss in patients with overweight or obesity without diabetes mellitus-A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*, 25(9), e13792. <https://doi.org/10.1111/obr.13792>
- Kosiborod, M. N., Abildstrøm, S. Z., Borlaug, B. A., Butler, J., Christensen, L., Davies, M., Hovingh, K. G., Kitzman, D. W., Lindegaard, M. L., Møller, D. V., Shah, S. J., Treppendahl, M. B., Verma, S., & Petrie, M. C. (2023). Design and Baseline Characteristics of STEP-HFpEF Program Evaluating Semaglutide in Patients With Obesity HFpEF Phenotype. *JACC Heart Fail*, 11(8 Pt 1), 1000-1010. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.05.010>
- Kosiborod, M. N., Abildstrøm, S. Z., Borlaug, B. A., Butler, J., Rasmussen, S., Davies, M., Hovingh, G. K., Kitzman, D. W., Lindegaard, M. L., Møller, D. V., Shah, S. J., Treppendahl, M. B., Verma, S., Abhayaratna, W., Ahmed, F. Z., Chopra, V., Ezekowitz, J., Fu, M., Ito, H.,...Petrie, M. C. (2023). Semaglutide in Patients with

- Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med*, 389(12), 1069-1084. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306963>
- Kosiborod, M. N., Deanfield, J., Pratley, R., Borlaug, B. A., Butler, J., Davies, M. J., Emerson, S. S., Kahn, S. E., Kitzman, D. W., Lingvay, I., Mahaffey, K. W., Petrie, M. C., Plutzky, J., Rasmussen, S., Rönnbäck, C., Shah, S. J., Verma, S., Weeke, P. E., & Lincoff, A. M. (2024). Semaglutide versus placebo in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction: a pooled analysis of the SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, and STEP-HFpEF DM randomised trials. *Lancet*, 404(10456), 949-961. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)01643-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)01643-x)
- Kosiborod, M. N., Petrie, M. C., Borlaug, B. A., Butler, J., Davies, M. J., Hovingh, G. K., Kitzman, D. W., Møller, D. V., Treppendahl, M. B., Verma, S., Jensen, T. J., Liisberg, K., Lindegaard, M. L., Abhayaratna, W., Ahmed, F. Z., Ben-Gal, T., Chopra, V., Ezekowitz, J. A., Fu, M.,...Shah, S. J. (2024). Semaglutide in Patients with Obesity-Related Heart Failure and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 390(15), 1394-1407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2313917>
- Kristensen, S. L., Rørth, R., Jhund, P. S., Docherty, K. F., Sattar, N., Preiss, D., Køber, L., Petrie, M. C., & McMurray, J. J. V. (2019). Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 7(10), 776-785. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(19\)30249-9](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(19)30249-9)
- Kushner, R. F., Calanna, S., Davies, M., Dicker, D., Garvey, W. T., Goldman, B., Lingvay, I., Thomsen, M., Wadden, T. A., Wharton, S., Wilding, J. P. H., & Rubino, D. (2020). Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obesity (Silver Spring)*, 28(6), 1050-1061. <https://doi.org/10.1002/oby.22794>
- Lau, J., Bloch, P., Schäffer, L., Pettersson, I., Spetzler, J., Kofoed, J., Madsen, K., Knudsen, L. B., McGuire, J., Steensgaard, D. B., Strauss, H. M., Gram, D. X., Knudsen, S. M., Nielsen, F. S., Thygesen, P., Reedtz-Runge, S., & Kruse, T. (2015). Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *J Med Chem*, 58(18), 7370-7380. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00726>
- Lautenbach, A., Wernecke, M., Huber, T. B., Stoll, F., Wagner, J., Meyhöfer, S. M., Meyhöfer, S., & Aberle, J. (2022). The Potential of Semaglutide Once-Weekly in Patients Without Type 2 Diabetes with Weight Regain or Insufficient Weight Loss After Bariatric Surgery-a Retrospective Analysis. *Obes Surg*, 32(10), 3280-3288. <https://doi.org/10.1007/s11695-022-06211-9>
- Lexchin, J. (2012). Sponsorship bias in clinical research. *Int J Risk Saf Med*, 24(4), 233-242. <https://doi.org/10.3233/jrs-2012-0574>
- Lim, H. J., Xue, H., & Wang, Y. (2020). Global Trends in Obesity. In H. L. Meiselman (Ed.), *Handbook of Eating and Drinking: Interdisciplinary Perspectives* (pp. 1217-1235). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-14504-0_157
- Lim, Y. Z., Wong, J., Hussain, S. M., Estee, M. M., Zolio, L., Page, M. J., Harrison, C. L., Wluka, A. E., Wang, Y., & Cicuttini, F. M. (2022). Recommendations for weight

- management in osteoarthritis: A systematic review of clinical practice guidelines. *Osteoarthritis Cartilage Open*, 4(4), 100298. <https://doi.org/10.1016/j.ocrto.2022.100298>
- Lin, X., & Li, H. (2021). Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 12, 706978. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706978>
- Lincoff, A. M., Brown-Frandsen, K., Colhoun, H. M., Deanfield, J., Emerson, S. S., Esbjerg, S., Hardt-Lindberg, S., Hovingh, G. K., Kahn, S. E., Kushner, R. F., Lingvay, I., Oral, T. K., Michelsen, M. M., Plutzky, J., Tornøe, C. W., & Ryan, D. H. (2023). Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*, 389(24), 2221-2232. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307563>
- Ling, J., Chen, S., Zahry, N. R., & Kao, T. A. (2023). Economic burden of childhood overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*, 24(2), e13535. <https://doi.org/10.1111/obr.13535>
- Lingvay, I., Catarig, A. M., Frias, J. P., Kumar, H., Lausvig, N. L., le Roux, C. W., Thielke, D., Viljoen, A., & McCrimmon, R. J. (2019). Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 7(11), 834-844. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(19\)30311-0](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(19)30311-0)
- Lingvay, I., Deanfield, J., Kahn, S. E., Weeke, P. E., Toplak, H., Scirica, B. M., Rydén, L., Rathor, N., Plutzky, J., Morales, C., Lincoff, A. M., Lehrke, M., Jeppesen, O. K., Gajos, G., Colhoun, H. M., Cariou, B., & Ryan, D. (2024). Semaglutide and Cardiovascular Outcomes by Baseline HbA1c and Change in HbA1c in People With Overweight or Obesity but Without Diabetes in SELECT. *Diabetes Care*, 47(8), 1360-1369. <https://doi.org/10.2337/dc24-0764>
- Loomba, R., Abdelmalek, M. F., Armstrong, M. J., Jara, M., Kjær, M. S., Krarup, N., Lawitz, E., Ratziu, V., Sanyal, A. J., Schattenberg, J. M., & Newsome, P. N. (2023). Semaglutide 2.4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 8(6), 511-522. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(23\)00068-7](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(23)00068-7)
- Mahaffey, K. W., Tuttle, K. R., Arici, M., Baeres, F. M. M., Bakris, G., Charytan, D. M., Cherney, D. Z. I., Chernin, G., Correa-Rotter, R., Gumprecht, J., Idorn, T., Pugliese, G., Rasmussen, I. K. B., Rasmussen, S., Rossing, P., Sokareva, E., Mann, J. F. E., Perkovic, V., & Pratley, R. (2024). Cardiovascular outcomes with semaglutide by severity of chronic kidney disease in type 2 diabetes: the FLOW trial. *Eur Heart J*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae613>
- Mann, J. F. E., Rossing, P., Bakris, G., Belmar, N., Bosch-Traberg, H., Busch, R., Charytan, D. M., Hadjadj, S., Gillard, P., Górriz, J. L., Idorn, T., Ji, L., Mahaffey, K. W., Perkovic, V., Rasmussen, S., Schmieder, R. E., Pratley, R. E., & Tuttle, K. R. (2024). Effects of semaglutide with and without concomitant SGLT2 inhibitor use in participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease in the FLOW trial. *Nat Med*, 30(10), 2849-2856. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03133-0>

- Marre, M., Shaw, J., Brändle, M., Bebakar, W. M., Kamaruddin, N. A., Strand, J., Zdravkovic, M., Le Thi, T. D., & Colagiuri, S. (2009). Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med*, 26(3), 268-278. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02666.x>
- 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. *N Engl J Med*, 375(19), 1834-1844. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>
- McGowan, B. M., Bruun, J. M., Capehorn, M., Pedersen, S. D., Pietiläinen, K. H., Muniraju, H. A. K., Quiroga, M., Varbo, A., & Lau, D. C. W. (2024). Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 2.4 mg versus placebo in people with obesity and prediabetes (STEP 10): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 12(9), 631-642. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(24\)00182-7](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(24)00182-7)
- Mehta, T., Fontaine, K. R., Keith, S. W., Bangalore, S. S., de los Campos, G., Bartolucci, A., Pajewski, N. M., & Allison, D. B. (2014). Obesity and mortality: are the risks declining? Evidence from multiple prospective studies in the United States. *Obes Rev*, 15(8), 619-629. <https://doi.org/10.1111/obr.12191>
- Montanya, E., & Sesti, G. (2009). A review of efficacy and safety data regarding the use of liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide 1 analogue, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*, 31(11), 2472-2488. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.11.034>
- Mosenzon, O., Blicher, T. M., Rosenlund, S., Eriksson, J. W., Heller, S., Hels, O. H., Pratley, R., Sathyapalan, T., & Desouza, C. (2019). Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 7(7), 515-527. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(19\)30192-5](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(19)30192-5)
- Mu, Y., Bao, X., Eliaschewitz, F. G., Hansen, M. R., Kim, B. T., Koroleva, A., Ma, R. C. W., Yang, T., Zu, N., & Liu, M. (2024). Efficacy and safety of once weekly semaglutide 2.4 mg for weight management in a predominantly east Asian population with overweight or obesity (STEP 7): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 12(3), 184-195. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(23\)00388-1](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(23)00388-1)
- Muller, D. R. P., Stenvers, D. J., Malekzadeh, A., Holleman, F., Painter, R. C., & Siegelar, S. E. (2023). Effects of GLP-1 agonists and SGLT2 inhibitors during pregnancy and lactation on offspring outcomes: a systematic review of the evidence. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 14, 1215356. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1215356>
- Murphy, C. E. (2012). Review of the safety and efficacy of exenatide once weekly for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother*, 46(6), 812-821. <https://doi.org/10.1345/aph.1Q722>

- Murvelashvili, N., Xie, L., Schellinger, J. N., Mathew, M. S., Marroquin, E. M., Lingvay, I., Messiah, S. E., & Almandoz, J. P. (2023). Effectiveness of semaglutide versus liraglutide for treating post-metabolic and bariatric surgery weight recurrence. *Obesity (Silver Spring)*, 31(5), 1280-1289. <https://doi.org/10.1002/oby.23736>
- Nagi, M. A., Ahmed, H., Rezaq, M. A. A., Sangroongruangsri, S., Chaikledkaew, U., Almalki, Z., & Thavorncharoensap, M. (2024). Economic costs of obesity: a systematic review. *Int J Obes (Lond)*, 48(1), 33-43. <https://doi.org/10.1038/s41366-023-01398-y>
- Nathan, D. M., Buse, J. B., Davidson, M. B., Ferrannini, E., Holman, R. R., Sherwin, R., & Zinman, B. (2009). Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 32(1), 193-203. <https://doi.org/10.2337/dc08-9025>
- Nauck, M., Frid, A., Hermansen, K., Shah, N. S., Tankova, T., Mitha, I. H., Zdravkovic, M., Düring, M., & Matthews, D. R. (2009). Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care*, 32(1), 84-90. <https://doi.org/10.2337/dc08-1355>
- Nauck, M. A., Petrie, J. R., Sesti, G., Mannucci, E., Courrèges, J. P., Lindegaard, M. L., Jensen, C. B., & Atkin, S. L. (2016). A Phase 2, Randomized, Dose-Finding Study of the Novel Once-Weekly Human GLP-1 Analog, Semaglutide, Compared With Placebo and Open-Label Liraglutide in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 39(2), 231-241. <https://doi.org/10.2337/dc15-0165>
- Newsome, P. N., Buchholtz, K., Cusi, K., Linder, M., Okanoue, T., Ratziu, V., Sanyal, A. J., Sejling, A. S., & Harrison, S. A. (2021). A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*, 384(12), 1113-1124. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028395>
- NIH, N. I. o. H. (2000). The Practical Guide Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. 1-94.
- Nikfar, S., Abdollahi, M., & Salari, P. (2012). The efficacy and tolerability of exenatide in comparison to placebo; a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Pharm Pharm Sci*, 15(1), 1-30. <https://doi.org/10.18433/j3g883>
- Nomoto, H., Furusawa, S., Yokoyama, H., Suzuki, Y., Izumihara, R., Oe, Y., Takahashi, K., Miya, A., Kameda, H., Cho, K. Y., Takeuchi, J., Kurihara, Y., Nakamura, A., & Atsumi, T. (2024). Improvement of β -Cell Function After Switching From DPP-4 Inhibitors to Oral Semaglutide: SWITCH-SEMA2 Post Hoc Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae213>
- Nomoto, H., Takahashi, Y., Takano, Y., Yokoyama, H., Tsuchida, K., Nagai, S., Miya, A., Kameda, H., Cho, K. Y., Nakamura, A., & Atsumi, T. (2023). Effect of Switching to Once-Weekly Semaglutide on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: The SWITCH-SEMA 1 Subanalysis. *Pharmaceutics*, 15(8). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15082163>

- Nuako, A., Tu, L., Reyes, K. J. C., Chhabria, S. M., & Stanford, F. C. (2023). Pharmacologic Treatment of Obesity in Reproductive Aged Women. *Curr Obstet Gynecol Rep*, 12(2), 138-146. <https://doi.org/10.1007/s13669-023-00350-1>
- O'Neil, P. M., & Rubino, D. M. (2022). Exploring the wider benefits of semaglutide treatment in obesity: insight from the STEP program. *Postgrad Med*, 134(sup1), 28-36. <https://doi.org/10.1080/00325481.2022.2150006>
- OECD. (2019). *The Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention*. Retrieved 06/07/2024 from <https://doi.org/10.1787/67450d67-en>
- Overgaard, R. V., Lindberg, S., & Thielke, D. (2019). Impact on HbA1c and body weight of switching from other GLP-1 receptor agonists to semaglutide: A model-based approach. *Diabetes Obes Metab*, 21(1), 43-51. <https://doi.org/10.1111/dom.13479>
- Page, M. J., Moher, D., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S.,...McKenzie, J. E. (2021). PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *Bmj*, 372, n160. <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>
- Paixao, C., Dias, C. M., Jorge, R., Carraca, E. V., Yannakoulia, M., de Zwaan, M., Soini, S., Hill, J. O., Teixeira, P. J., & Santos, I. (2020). Successful weight loss maintenance: A systematic review of weight control registries. *Obes Rev*, 21(5), e13003. <https://doi.org/10.1111/obr.13003>
- Parker, E. D., Lin, J., Mahoney, T., Ume, N., Yang, G., Gabbay, R. A., ElSayed, N. A., & Bannuru, R. R. (2024). Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2022. *Diabetes Care*, 47(1), 26-43. <https://doi.org/10.2337/dci23-0085>
- Pedrosa, M. R., Franco, D. R., Gieremek, H. W., Vidal, C. M., Bronzeri, F., de Cassia Rocha, A., de Carvalho Cara, L. G., Fogo, S. L., & Eliaschewitz, F. G. (2022). GLP-1 Agonist to Treat Obesity and Prevent Cardiovascular Disease: What Have We Achieved so Far? *Current Atherosclerosis Reports*, 24(11), 867-884. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01062-2>
- Perkovic, V., Tuttle, K. R., Rossing, P., Mahaffey, K. W., Mann, J. F. E., Bakris, G., Baeres, F. M. M., Idorn, T., Bosch-Traberg, H., Lausvig, N. L., & Pratley, R. (2024). Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 391(2), 109-121. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403347>
- Perreault, L., Davies, M., Frias, J. P., Laursen, P. N., Lingvay, I., Machineni, S., Varbo, A., Wilding, J. P. H., Wallenstein, S. O. R., & le Roux, C. W. (2022). Changes in Glucose Metabolism and Glycemic Status With Once-Weekly Subcutaneous Semaglutide 2.4 mg Among Participants With Prediabetes in the STEP Program. *Diabetes Care*, 45(10), 2396-2405. <https://doi.org/10.2337/dc21-1785>
- Petrie, M. C., Borlaug, B. A., Butler, J., Davies, M. J., Kitzman, D. W., Shah, S. J., Verma, S., Jensen, T. J., Einfeldt, M. N., Lissberg, K., Perna, E., Sharma, K., Ezekowitz, J. A., Fu, M., Melenovský, V., Ito, H., Lelonek, M., & Kosiborod, M. N. (2024). Semaglutide and NT-proBNP in Obesity-Related HFpEF: Insights From the STEP-

- HFpEF Program. *J Am Coll Cardiol*, 84(1), 27-40. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.04.022>
- Pieber, T. R., Bode, B., Mertens, A., Cho, Y. M., Christiansen, E., Hertz, C. L., Wallenstein, S. O. R., & Buse, J. B. (2019). Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 7(7), 528-539. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(19\)30194-9](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(19)30194-9)
- Poirier, P., Giles, T. D., Bray, G. A., Hong, Y., Stern, J. S., Pi-Sunyer, F. X., & Eckel, R. H. (2006). Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*, 113(6), 898-918. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.171016>
- Prado, C. M., Phillips, S. M., Gonzalez, M. C., & Heymsfield, S. B. (2024). Muscle matters: the effects of medically induced weight loss on skeletal muscle. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 12(11), 785-787. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(24\)00272-9](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(24)00272-9)
- Pratley, R., Amod, A., Hoff, S. T., Kadowaki, T., Lingvay, I., Nauck, M., Pedersen, K. B., Saugstrup, T., & Meier, J. J. (2019). Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet*, 394(10192), 39-50. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31271-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31271-1)
- Pratley, R. E., Aroda, V. R., Lingvay, I., Lüdemann, J., Andreassen, C., Navarria, A., & Viljoen, A. (2018). Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 6(4), 275-286. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(18\)30024-x](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(18)30024-x)
- Pratley, R. E., Tuttle, K. R., Rossing, P., Rasmussen, S., Perkovic, V., Nielsen, O. W., Mann, J. F. E., MacIsaac, R. J., Kosiborod, M. N., Kamenov, Z., Idorn, T., Hansen, M. B., Hadjadj, S., Bakris, G., Baeres, F. M. M., & Mahaffey, K. W. (2024). Effects of Semaglutide on Heart Failure Outcomes in Diabetes and Chronic Kidney Disease in the FLOW Trial. *J Am Coll Cardiol*, 84(17), 1615-1628. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.08.004>
- Qin, W., Yang, J., Deng, C., Ruan, Q., & Duan, K. (2024). Efficacy and safety of semaglutide 2.4 mg for weight loss in overweight or obese adults without diabetes: An updated systematic review and meta-analysis including the 2-year STEP 5 trial. *Diabetes Obes Metab*, 26(3), 911-923. <https://doi.org/10.1111/dom.15386>
- Qiu, M., Ding, L. L., Wei, X. B., Liu, S. Y., & Zhou, H. R. (2021). Comparative Efficacy of Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonists and Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes: A Network Meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*, 77(1), 34-37. <https://doi.org/10.1097/fjc.0000000000000916>
- Reinehr, T., Widhalm, K., l'Allemand, D., Wiegand, S., Wabitsch, M., & Holl, R. W. (2009). Two-year follow-up in 21,784 overweight children and adolescents with lifestyle

- intervention. *Obesity (Silver Spring)*, 17(6), 1196-1199. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.17>
- Risebrough, N. A., Baker, T. M., Zhang, L., Ali, S. N., Radin, M., & Dang-Tan, T. (2021). Lifetime Cost-effectiveness of Oral Semaglutide Versus Dulaglutide and Liraglutide in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Oral Antidiabetics. *Clin Ther*, 43(11), 1812-1826.e1817. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.08.015>
- Rodbard, H. W., Lingvay, I., Reed, J., de la Rosa, R., Rose, L., Sugimoto, D., Araki, E., Chu, P. L., Wijayasinghe, N., & Norwood, P. (2018). Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 103(6), 2291-2301. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00070>
- Rodbard, H. W., Rosenstock, J., Canani, L. H., Deerochanawong, C., Gumprecht, J., Lindberg, S., Lingvay, I., Søndergaard, A. L., Treppendahl, M. B., & Montanya, E. (2019). Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. *Diabetes Care*, 42(12), 2272-2281. <https://doi.org/10.2337/dc19-0883>
- Romero-Gómez, M., Armstrong, M. J., Funuyet-Salas, J., Mangla, K. K., Ladelund, S., Sejling, A. S., Shrestha, I., & Sanyal, A. J. (2023). Improved health-related quality of life with semaglutide in people with non-alcoholic steatohepatitis: A randomised trial. *Aliment Pharmacol Ther*, 58(4), 395-403. <https://doi.org/10.1111/apt.17598>
- Romero-Gómez, M., Lawitz, E., Shankar, R. R., Chaudhri, E., Liu, J., Lam, R. L. H., Kaufman, K. D., & Engel, S. S. (2023). A phase IIa active-comparator-controlled study to evaluate the efficacy and safety of efinopegdutide in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 79(4), 888-897. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.05.013>
- Rosenstock, J., Allison, D., Birkenfeld, A. L., Blicher, T. M., Deenadayalan, S., Jacobsen, J. B., Serusclat, P., Violante, R., Watada, H., & Davies, M. (2019). Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *Jama*, 321(15), 1466-1480. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.2942>
- Rossing, P., Baeres, F. M. M., Bakris, G., Bosch-Traberg, H., Gislum, M., Gough, S. C. L., Idorn, T., Lawson, J., Mahaffey, K. W., Mann, J. F. E., Mersebach, H., Perkovic, V., Tuttle, K., & Pratley, R. (2023). The rationale, design and baseline data of FLOW, a kidney outcomes trial with once-weekly semaglutide in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 38(9), 2041-2051. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad009>
- Rubino, D., Abrahamsson, N., Davies, M., Hesse, D., Greenway, F. L., Jensen, C., Lingvay, I., Mosenzon, O., Rosenstock, J., Rubio, M. A., Rudofsky, G., Tadayon, S., Wadden, T. A., & Dicker, D. (2021). Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *Jama*, 325(14), 1414-1425. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3224>

- Rubino, D. M., Greenway, F. L., Khalid, U., O'Neil, P. M., Rosenstock, J., Sørrig, R., Wadden, T. A., Wizert, A., & Garvey, W. T. (2022). Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *Jama*, 327(2), 138-150. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.23619>
- Russell-Jones, D., Vaag, A., Schmitz, O., Sethi, B. K., Lalic, N., Antic, S., Zdravkovic, M., Ravn, G. M., & Simó, R. (2009). Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*, 52(10), 2046-2055. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1472-y>
- Ryan, D. H., Lingvay, I., Colhoun, H. M., Deanfield, J., Emerson, S. S., Kahn, S. E., Kushner, R. F., Marso, S., Plutzky, J., Brown-Frandsen, K., Gronning, M. O. L., Hovingh, G. K., Holst, A. G., Ravn, H., & Lincoff, A. M. (2020). Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity (SELECT) rationale and design. *Am Heart J*, 229, 61-69. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.07.008>
- 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. *Nat Med*, 30(7), 2049-2057. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02996-7>
- Saxon, D. R., Iwamoto, S. J., Mettenbrink, C. J., McCormick, E., Arterburn, D., Daley, M. F., Oshiro, C. E., Koebnick, C., Horberg, M., Young, D. R., & Bessesen, D. H. (2019). Antiobesity Medication Use in 2.2 Million Adults Across Eight Large Health Care Organizations: 2009-2015. *Obesity (Silver Spring)*, 27(12), 1975-1981. <https://doi.org/10.1002/oby.22581>
- Schou, M., Petrie, M. C., Borlaug, B. A., Butler, J., Davies, M. J., Kitzman, D. W., Shah, S. J., Verma, S., Patel, S., Chinnakondepalli, K. M., Harring, S., Abildstrøm, S. Z., Liisberg, K., & Kosiborod, M. N. (2024). Semaglutide and NYHA Functional Class in Obesity-Related Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The STEP-HFpEF Program. *J Am Coll Cardiol*, 84(3), 247-257. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.04.038>
- Secher, A., Jelsing, J., Baquero, A. F., Hecksher-Sørensen, J., Cowley, M. A., Dalbøge, L. S., Hansen, G., Grove, K. L., Pyke, C., Raun, K., Schäffer, L., Tang-Christensen, M., Verma, S., Witgen, B. M., Vrang, N., & Bjerre Knudsen, L. (2014). The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest*, 124(10), 4473-4488. <https://doi.org/10.1172/jci75276>
- Semlitsch, T., Stigler, F. L., Jeitler, K., Horvath, K., & Siebenhofer, A. (2019). Management of overweight and obesity in primary care-A systematic overview of international evidence-based guidelines. *Obes Rev*, 20(9), 1218-1230. <https://doi.org/10.1111/obr.12889>
- Shah, S. J., Sharma, K., Borlaug, B. A., Butler, J., Davies, M., Kitzman, D. W., Petrie, M. C., Verma, S., Patel, S., Chinnakondepalli, K. M., Einfeldt, M. N., Jensen, T. J.,

- Rasmussen, S., Asleh, R., Ben-Gal, T., & Kosiborod, M. N. (2024). Semaglutide and diuretic use in obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: a pooled analysis of the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF-DM trials. *Eur Heart J*, *45*(35), 3254-3269. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae322>
- Shamim, M. A., Patil, A. N., Amin, U., Roy, T., Tiwari, K., Husain, N., Kumar, J., Chenchula, S., Rao, P., Ganesh, V., Varthya, S. B., Singh, S., Shukla, R., Rastogi, A., Gandhi, A. P., Satapathy, P., Sah, R., Padhi, B. K., Dwivedi, P., & Khunti, K. (2024). Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in adolescents with overweight or obesity with or without type 2 diabetes multimorbidity-a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*, *26*(10), 4302-4317. <https://doi.org/10.1111/dom.15777>
- Shetty, R., Basheer, F. T., Poojari, P. G., Thunga, G., Chandran, V. P., & Acharya, L. D. (2022). Adverse drug reactions of GLP-1 agonists: A systematic review of case reports. *Diabetes Metab Syndr*, *16*(3), 102427. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102427>
- Shi, Q., Wang, Y., Hao, Q., Vandvik, P. O., Guyatt, G., Li, J., Chen, Z., Xu, S., Shen, Y., Ge, L., Sun, F., Li, L., Yu, J., Nong, K., Zou, X., Zhu, S., Wang, C., Zhang, S., Qiao, Z.,...Li, S. (2024). Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*, *403*(10434), e21-e31. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)00351-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)00351-9)
- Simmonds, M., Burch, J., Llewellyn, A., Griffiths, C., Yang, H., Owen, C., Duffy, S., & Woolacott, N. (2015). The use of measures of obesity in childhood for predicting obesity and the development of obesity-related diseases in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *Health Technol Assess*, *19*(43), 1-336. <https://doi.org/10.3310/hta19430>
- Sismondo, S. (2008). How pharmaceutical industry funding affects trial outcomes: causal structures and responses. *Soc Sci Med*, *66*(9), 1909-1914. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2008.01.010>
- 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 Metab Syndr Obes*, *15*, 3961-3987. <https://doi.org/10.2147/dms0.S392952>
- Sodhi, M., Rezaeianzadeh, R., Kezouh, A., & Etminan, M. (2023). Risk of Gastrointestinal Adverse Events Associated With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Weight Loss. *Jama*, *330*(18), 1795-1797. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.19574>
- Sorli, C., Harashima, S. I., Tsoukas, G. M., Unger, J., Karsbøl, J. D., Hansen, T., & Bain, S. C. (2017). Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, *5*(4), 251-260. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(17\)30013-x](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30013-x)
- Soto-Catalán, M., Opazo-Ríos, L., Quiceno, H., Lázaro, I., Moreno, J. A., Gómez-Guerrero, C., Egido, J., & Mas-Fontao, S. (2024). Semaglutide Improves Liver

- Steatosis and De Novo Lipogenesis Markers in Obese and Type-2-Diabetic Mice with Metabolic-Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Int J Mol Sci*, 25(5). <https://doi.org/10.3390/ijms25052961>
- Sterne, J. A. C., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., Cates, C. J., Cheng, H. Y., Corbett, M. S., Eldridge, S. M., Emberson, J. R., Hernán, M. A., Hopewell, S., Hróbjartsson, A., Junqueira, D. R., Jüni, P., Kirkham, J. J., Lasserson, T., Li, T.,...Higgins, J. P. T. (2019). RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*, 366, l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>
- Styne, D. M., Arslanian, S. A., Connor, E. L., Farooqi, I. S., Murad, M. H., Silverstein, J. H., & Yanovski, J. A. (2017). Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 102(3), 709-757. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2573>
- Su, N., Li, Y., Xu, T., Li, L., Kwong, J. S., Du, H., Ren, K., Li, Q., Li, J., Sun, X., Li, S., & Tian, H. (2016). Exenatide in obese or overweight patients without diabetes: A systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*, 219, 293-300. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.028>
- Sun, F., Wu, S., Guo, S., Yu, K., Yang, Z., Li, L., Zhang, Y., Ji, L., & Zhan, S. (2015). Effect of GLP-1 receptor agonists on waist circumference among type 2 diabetes patients: a systematic review and network meta-analysis. *Endocrine*, 48(3), 794-803. <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0373-0>
- Syed, Y. Y., & McCormack, P. L. (2015). Exenatide Extended-Release: An Updated Review of Its Use in Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs*, 75(10), 1141-1152. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0420-z>
- Tahrani, A. A., Panova-Noeva, M., Schloot, N. C., Hennige, A. M., Soderberg, J., Nadglowski, J., Tarasenko, L., Ahmad, N. N., Sleypen, B. S., Bravo, R., Al-Najim, W., & le Roux, C. W. (2023). Stratification of obesity phenotypes to optimize future therapy (SOPHIA). *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 17(10), 1031-1039. <https://doi.org/10.1080/17474124.2023.2264783>
- Takahashi, Y., Nomoto, H., Yokoyama, H., Takano, Y., Nagai, S., Tsuzuki, A., Cho, K. Y., Miya, A., Kameda, H., Takeuchi, J., Taneda, S., Kurihara, Y., Atsumi, T., Nakamura, A., & Miyoshi, H. (2023). Improvement of glycaemic control and treatment satisfaction by switching from liraglutide or dulaglutide to subcutaneous semaglutide in patients with type 2 diabetes: A multicentre, prospective, randomized, open-label, parallel-group comparison study (SWITCH-SEMA 1 study). *Diabetes Obes Metab*, 25(6), 1503-1511. <https://doi.org/10.1111/dom.14998>
- Tall Bull, S., Nuffer, W., & Trujillo, J. M. (2022). Tirzepatide: A novel, first-in-class, dual GIP/GLP-1 receptor agonist. *J Diabetes Complications*, 36(12), 108332. <https://doi.org/10.1016/j.idiacomp.2022.108332>
- Tchang, B. G., Aras, M., Kumar, R. B., & Aronne, L. J. (2000). Pharmacologic Treatment of Overweight and Obesity in Adults. In K. R. Feingold, B. Anawalt, M. R. Blackman, A. Boyce, G. Chrousos, E. Corpas, W. W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, J. Hofland, S. Kalra, G. Kaltsas, N. Kapoor, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C. S. Kovacs, W. Kuohung, B. Laferrère, M. Levy, E. A. McGee, R. McLachlan, M.

New, J. Purnell, R. Sahay, A. S. Shah, F. Singer, M. A. Sperling, C. A. Stratakis, D. L. Trencce, & D. P. Wilson (Eds.), *Endotext*. MDText.com, Inc.

Copyright © 2000-2024, MDText.com, Inc.

Tzoulis, P., & Baldeweg, S. E. (2024). Semaglutide for weight loss: unanswered questions. *Front Endocrinol (Lausanne)*, *15*, 1382814. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1382814>

Verma, S., Butler, J., Borlaug, B. A., Davies, M., Kitzman, D. W., Shah, S. J., Petrie, M. C., Barros, E., Rönnbäck, C., Vestergaard, L. S., Schou, M., Ezekowitz, J. A., Sharma, K., Patel, S., Chinnakondepalli, K. M., & Kosiborod, M. N. (2024). Efficacy of Semaglutide by Sex in Obesity-Related Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: STEP-HFpEF Trials. *J Am Coll Cardiol*, *84*(9), 773-785. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.06.001>

Verma, S., Butler, J., Borlaug, B. A., Davies, M. J., Kitzman, D. W., Petrie, M. C., Shah, S. J., Jensen, T. J., Rasmussen, S., Rönnbäck, C., Merkely, B., O'Keefe, E., & Kosiborod, M. N. (2024). Atrial Fibrillation and Semaglutide Effects in Obesity-Related Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: STEP-HFpEF Program. *J Am Coll Cardiol*, *84*(17), 1603-1614. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.08.023>

Verma, S., Petrie, M. C., Borlaug, B. A., Butler, J., Davies, M. J., Kitzman, D. W., Shah, S. J., Rönnbäck, C., Abildstrøm, S. Z., Liisberg, K., Wolf, D., von Lewinski, D., Lelonek, M., Melenovsky, V., Senni, M., & Kosiborod, M. N. (2024). Inflammation in Obesity-Related HFpEF: The STEP-HFpEF Program. *J Am Coll Cardiol*, *84*(17), 1646-1662. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.08.028>

Vesikansa, A., Mehtälä, J., Mutanen, K., Lundqvist, A., Laatikainen, T., Ylisaukko-Oja, T., Saukkonen, T., & Pietiläinen, K. H. (2023). Obesity and metabolic state are associated with increased healthcare resource and medication use and costs: a Finnish population-based study. *Eur J Health Econ*, *24*(5), 769-781. <https://doi.org/10.1007/s10198-022-01507-0>

Wadden, T. A., Bailey, T. S., Billings, L. K., Davies, M., Frias, J. P., Koroleva, A., Lingvay, I., O'Neil, P. M., Rubino, D. M., Skovgaard, D., Wallenstein, S. O. R., & Garvey, W. T. (2021). Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *Jama*, *325*(14), 1403-1413. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.1831>

Wang, W., Bain, S. C., Bian, F., Chen, R., Gabery, S., Huang, S., Jensen, T. B., Luo, B., Yuan, G., & Ning, G. (2024). Efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy vs placebo in a predominantly Chinese population with type 2 diabetes (PIONEER 11): a double-blind, Phase IIIa, randomised trial. *Diabetologia*, *67*(9), 1783-1799. <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06142-3>

Warren, M., Chaykin, L., Trachtenbarg, D., Nayak, G., Wijayasinghe, N., & Cariou, B. (2018). Semaglutide as a therapeutic option for elderly patients with type 2 diabetes: Pooled analysis of the SUSTAIN 1-5 trials. *Diabetes Obes Metab*, *20*(9), 2291-2297. <https://doi.org/10.1111/dom.13331>

- Wharton, S., Batterham, R. L., Bhatta, M., Buscemi, S., Christensen, L. N., Frias, J. P., Jódar, E., Kandler, K., Rigas, G., Wadden, T. A., & Garvey, W. T. (2023). Two-year effect of semaglutide 2.4 mg on control of eating in adults with overweight/obesity: STEP 5. *Obesity (Silver Spring)*, 31(3), 703-715. <https://doi.org/10.1002/oby.23673>
- Wharton, S., Calanna, S., Davies, M., Dicker, D., Goldman, B., Lingvay, I., Mosenzon, O., Rubino, D. M., Thomsen, M., Wadden, T. A., & Pedersen, S. D. (2022). Gastrointestinal tolerability of once-weekly semaglutide 2.4 mg in adults with overweight or obesity, and the relationship between gastrointestinal adverse events and weight loss. *Diabetes Obes Metab*, 24(1), 94-105. <https://doi.org/10.1111/dom.14551>
- Whitlock, G., Lewington, S., Sherliker, P., Clarke, R., Emberson, J., Halsey, J., Qizilbash, N., Collins, R., & Peto, R. (2009). Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*, 373(9669), 1083-1096. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)60318-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60318-4)
- WHO. (2022). *World Obesity Atlas 2022*. [https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof-files/World Obesity Atlas 2022.pdf](https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof-files/World%20Obesity%20Atlas%202022.pdf)
- WHO. (2024). *Obesity and Overweight*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Wiggins, T., Guidozi, 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 Med*, 17(7), e1003206. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003206>
- Wilding, J. P. H., Batterham, R. L., Calanna, S., Davies, M., Van Gaal, L. F., Lingvay, I., McGowan, B. M., Rosenstock, J., Tran, M. T. D., Wadden, T. A., Wharton, S., Yokote, K., Zeuthen, N., & Kushner, R. F. (2021). Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*, 384(11), 989-1002. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>
- Wilding, J. P. H., Batterham, R. L., Davies, M., Van Gaal, L. F., Kandler, K., Konakli, K., Lingvay, I., McGowan, B. M., Oral, T. K., Rosenstock, J., Wadden, T. A., Wharton, S., Yokote, K., & Kushner, R. F. (2022). Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. *Diabetes Obes Metab*, 24(8), 1553-1564. <https://doi.org/10.1111/dom.14725>
- Wilson, R. B., Lathigara, D., & Kaushal, D. (2023). Systematic Review and Meta-Analysis of the Impact of Bariatric Surgery on Future Cancer Risk. *Int J Mol Sci*, 24(7). <https://doi.org/10.3390/ijms24076192>
- Wronska, A., & Kmiec, Z. (2012). Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots. *Acta Physiol (Oxf)*, 205(2), 194-208. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2012.02409.x>
- Yabe, D., Nakamura, J., Kaneto, H., Deenadayalan, S., Navarria, A., Gislum, M., & Inagaki, N. (2020). Safety and efficacy of oral semaglutide versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 10): an open-label,

- randomised, active-controlled, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 8(5), 392-406. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(20\)30074-7](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(20)30074-7)
- Yamada, Y., Katagiri, H., Hamamoto, Y., Deenadayalan, S., Navarria, A., Nishijima, K., & Seino, Y. (2020). Dose-response, efficacy, and safety of oral semaglutide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 9): a 52-week, phase 2/3a, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 8(5), 377-391. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(20\)30075-9](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(20)30075-9)
- 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. *J Res Med Sci*, 29, 60. https://doi.org/10.4103/jrms.jrms_693_23
- Yao, H., Zhang, A., Li, D., Wu, Y., Wang, C. Z., Wan, J. Y., & Yuan, C. S. (2024). Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *Bmj*, 384, e076410. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076410>
- Zhang, F., Tong, Y., Su, N., Li, Y., Tang, L., Huang, L., & Tong, N. (2015). Weight loss effect of glucagon-like peptide-1 mimetics on obese/overweight adults without diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes*, 7(3), 329-339. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12198>
- Zhang, X., Liu, J., Ni, Y., Yi, C., Fang, Y., Ning, Q., Shen, B., Zhang, K., Liu, Y., Yang, L., Li, K., Liu, Y., Huang, R., & Li, Z. (2024). Global Prevalence of Overweight and Obesity in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Pediatr*, 178(8), 800-813. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2024.1576>
- Zinman, B., Aroda, V. R., Buse, J. B., Cariou, B., Harris, S. B., Hoff, S. T., Pedersen, K. B., Tarp-Johansen, M. J., & Araki, E. (2019). Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide Versus Placebo Added to Insulin With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial. *Diabetes Care*, 42(12), 2262-2271. <https://doi.org/10.2337/dc19-0898>
- Zinman, B., Bhosekar, V., Busch, R., Holst, I., Ludvik, B., Thielke, D., Thrasher, J., Woo, V., & Philis-Tsimikas, A. (2019). Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 7(5), 356-367. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(19\)30066-x](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(19)30066-x)
- Zinman, B., Gerich, J., Buse, J. B., Lewin, A., Schwartz, S., Raskin, P., Hale, P. M., Zdravkovic, M., & Blonde, L. (2009). Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care*, 32(7), 1224-1230. <https://doi.org/10.2337/dc08-2124>