

PUESTA AL DIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE OBESIDAD Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Autores: Dra. Alarcón Constanza, Dra. Katz Mónica, Dra. Busnelli Virginia.

Sociedad Argentina de Nutrición

INTRODUCCIÓN:

Según datos de la OMS, hay 2 mil millones de adultos en el mundo que tienen sobrepeso; de estos, más de 650 millones viven con obesidad. De no controlarse la constante expansión de esta enfermedad, se estima que más de 2.700 millones de adultos tendrán sobrepeso y más de mil millones de personas adultas vivirán con obesidad para el 2025 (1)

El desarrollo en la comprensión de la relación entre la obesidad, las enfermedades cardiovasculares, la enfermedad renal crónica y la diabetes tipo 2 con la adiposidad disfuncional como sustrato fisiopatogénico ha llevado a la conceptualización del síndrome cardiovascular-renal-metabólico.

Los sistemas de salud se enfrentan a un enorme desafío frente a la atención clínica de los diferentes componentes de este síndrome. Promover hábitos saludables, junto con intervenciones farmacológicas adecuadas, así como el trabajo interdisciplinario puede disminuir la incidencia del síndrome cardiovascular reno-metabólico.

OBESIDAD COMO FACTOR DE RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (ECV)

La obesidad es una enfermedad crónica, y tratable que se asocia con gran cantidad de comorbilidades, aumentando la mortalidad prematura.



Sociedad Argentina de Nutrición

Se define como una enfermedad del tejido adiposo producida por múltiples factores entre los que se encuentran factores genéticos, del entorno construido, metabólicos y comportamentales. Entre 1999 y 2020, se triplicaron las muertes relacionadas con ECV asociada a la obesidad. (1) El aumento de la prevalencia de la obesidad ha sido dramático, convirtiéndose en una verdadera pandemia global que afecta a personas de todas las edades y estratos sociales. “**La obesidad no discrimina**”. Esta enfermedad se presenta mediante diferentes fenotipos antropométricos, clínicos, metabólicos y comportamentales, así como en la respuesta a los tratamientos.

En la obesidad, se observa tejido adiposo disfuncional, lo que contribuye a varias enfermedades metabólicas. El exceso de masa grasa blanca particularmente visceral, desempeña un papel crucial en este proceso.

Este tejido adiposo disfuncional promueve:

⇒Inflamación: relacionado con adipokinasproinflamatorias como TNF-alfa, IL-6, PCR e IL-8.

⇒Resistencia a la insulina debido a la inflamación crónica y la acumulación de grasa ectópica en diversos tejidos como el riñón, hígado y músculos que conducen a la insulino resistencia y la diabetes tipo 2.

Dentro de las enfermedades asociadas a la obesidad encontramos diabetes tipo 2, la enfermedad renal crónica (ERC), la apnea del sueño, las dislipemias, la esteatosis hepática, osteoartritis, problemas

reproductivos (como infertilidad y síndrome de ovario poliquístico) y diversos tipos de cáncer. En cuanto a alteraciones psicopatológicas, se observan depresión y ansiedad. La obesidad se relaciona con enfermedades cardiovasculares, incluyendo hipertensión arterial, coronariopatía, insuficiencia cardíaca, arritmias, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca.

La obesidad, directa e indirectamente, promueve la ECV. El exceso de tejido adiposo ectópico causa disfunción endotelial, remodelación de pequeños vasos y toxicidad cardiomiocítica, lo que promueve la enfermedad coronaria,

aterosclerótica, vasoespástica, arritmias, miocardiopatías e insuficiencia cardíaca congestiva. Por su parte en el riñón, exacerba la glomeruloesclerosis, la inflamación tubular y la fibrosis renal y la ERC.

Una reciente publicación de la American Heart Association (AHA) publicada en Circulation define la interacción adversa entre estas afecciones, como síndrome cardiovascular-reno-metabólico (SCRM). La obesidad es el componente fisiopatológico central del mismo. Esta declaración define al SCRM como un espectro de enfermedades asociadas a una adiposidad excesiva o disfuncional y propone su estadificación con la intención de predecir su riesgo de ECV, prevenirlo e incluso revertirlo y abordarlo a lo largo de la vida (1).

El SCRM relacionado con un mayor riesgo de todos los fenotipos de ECV, incluyendo la coronaria, el accidente cerebro vascular, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad arterial periférica, la fibrilación auricular, y la muerte súbita. (2)

Por lo tanto, la prevención y el tratamiento de la obesidad son claves para abordar esta patología, que es la madre de muchas otras. por tanto, debe abordarse mediante modificaciones del estilo de vida y la pérdida de peso para prevenir la progresión y facilitar la regresión a lo largo de los estadios del SCRM.

IMPACTO Y ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD EN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

A nivel mundial, más del 40% de las muertes relacionadas con obesidad se atribuyen a ECV. Se ha demostrado ampliamente que la reducción del riesgo y la mejoría de la ECV se logran con una pérdida de peso superior al 5%. (3)

La pérdida de peso mejora la hipertensión arterial, tanto sistólica como diastólica, mediante la disminución de la resistencia vascular periférica y la reducción de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Además, conduce a una reducción del colesterol LDL y de los triglicéridos, y a un aumento de los valores de HDL, reduciendo así el riesgo de aterosclerosis y eventos coronarios.

Además, mejora la sensibilidad a la insulina y el control glucémico, disminuyendo

el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 y mejorando el control de la glucosa en los pacientes ya diagnosticados. Por otra parte, la reducción de peso también disminuye la inflamación y el estrés oxidativo, reduciendo la inflamación sistémica y el daño endotelial.

Los cambios saludables en el estilo de vida, que incluyen una alimentación adecuada, actividad física habitual, técnicas de gestión del estrés y una buena calidad de sueño entre otros, son clave para lograr el mejor peso saludable posible y sostenerlo a largo plazo.

El tratamiento de la obesidad debe ser individualizado y realizado por un equipo multidisciplinario con un enfoque multimodal que incluya modificaciones saludables en el estilo de vida, farmacoterapia y tratamiento quirúrgico en los casos en los que exista indicación para cada uno.

En cuanto al tratamiento farmacológico de la obesidad, este ha evolucionado significativamente en los últimos años. Dentro de los fármacos aprobados en Argentina por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), se encuentran el Orlistat, Naltrexona/Bupropion y los agonistas del receptor de GLP-1 (Ar GLP-1), Liraglutida y Semaglutida (esta última aun no disponible comercialmente en nuestro país).

Son los agonistas del receptor de GLP-1 (Ar GLP-1) los únicos que han demostrado en investigaciones su seguridad y eficacia a la hora de reducir eventos cardiovasculares, siendo esto crucial ya que estos últimos son la principal causa de morbimortalidad en obesidad.

La evidencia demuestra el marcado beneficio de los agonistas del receptor de GLP-1 (Ar-GLP1) para controlar y prevenir las ECV y la progresión del SCRM. Desafortunadamente, estos fármacos siguen siendo poco prescritos y utilizados debido al desconocimiento médico, a la accesibilidad económica y a la burocracia de las coberturas de los pacientes (2)

El GLP-1 es una hormona producida tras la ingesta de alimentos en el intestino delgado y el colon, responsable de estimular la secreción de insulina postprandial e inhibir la secreción de glucagón a nivel pancreático, logrando una adecuada

regulación de la glucosa después de la ingesta, conocido como "efecto incretina". Este efecto se encuentra reducido en diabetes tipo 2 y su producción disminuida en obesidad.

Los receptores de GLP-1 están ampliamente distribuidos en el organismo, incluyendo el tracto gastrointestinal, páncreas, cerebro, corazón, pulmones, riñones, hueso y músculo.

Se desarrollaron Ar-GLP1 con una homología del 97% con el GLP-1 humano, como la liraglutida y una homología del 94% como la semaglutida. Con variabilidad entre ellos en vida media, tienen varios mecanismos de acción a nivel pancreático: aumentan la secreción de insulina dependiente de glucosa, incrementan la proliferación de las células beta, estimulan la síntesis de insulina y reducen la apoptosis de las células beta. Además, disminuyen la secreción de glucagón de las células alfa (dependiente de glucosa) y reducen la producción de glucosa endógena. Todo este mecanismo favorece la normalización de la HbA1c y la glucemia, sin aumentar el riesgo de hipoglucemias.

A nivel gástrico, los Ar-GLP1 retrasan el vaciado gástrico, lo que genera plenitud y saciedad después de la ingesta, reduciendo el volumen de las porciones. En el sistema nervioso central, actúan sobre el hipotálamo (núcleo arcuato), el área postrema y el núcleo del tracto solitario, influyendo en las vías de las melanocortinas (pro-opiomelanocortina) e inhibiendo simultáneamente las neuronas orexígenas (neuropeptido Y). De esta forma, controlan la ingesta de alimentos, proporcionando saciedad y limitando la ingesta calórica.

Estos efectos sobre la saciedad y la saciación limitan el consumo de alimentos, permiten una mejor elección de alimentos y, como consecuencia, se produce una pérdida de peso.

Estudios observacionales prospectivos han demostrado que los tratamientos farmacológicos a largo plazo para la obesidad son claves tanto para la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular como para lograr un peso más cómodo y saludable, sostenido en el tiempo. Esto siempre debe asociarse a hábitos saludables y, en muchos casos, a antecedentes de cirugía bariátrica. (4)



Sociedad Argentina de Nutrición

Estudios científicos como LEADER, SUSTAIN, SCALE y SELECT proporcionan una sólida evidencia de que los Ar-GLP-1 son una excelente herramienta para el tratamiento de la diabetes tipo 2, la obesidad y la reducción del riesgo cardiovascular. (5,6,7,8)

El programa de estudios clínicos aleatorizados SCALE ha demostrado que la liraglutida 3 mg subcutánea de aplicación diaria es una opción eficaz para la pérdida de peso y el mantenimiento del peso perdido en pacientes con diagnóstico de obesidad. Previamente, la liraglutida en el estudio LEADER, había demostrado no solo ser eficaz para el control de la glucemia en pacientes con diabetes tipo 2, sino que también proporciona beneficios significativos en la reducción de eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular.

En cuanto a la semaglutida, el estudio SELECT demostró la reducción de la incidencia de muertes por causas cardiovasculares, infartos agudos de miocardio y accidentes cerebrovasculares en un seguimiento medio de 39.8 meses de utilización de semaglutida 2.4 mg subcutánea semanal en pacientes con sobrepeso, obesidad y enfermedad cardiovascular establecida, sin diabetes. (9)

Los beneficios cardiovasculares directos de los agonistas GLP-1 se atribuyen a varios mecanismos, como la mejora de la función endotelial. Estos medicamentos promueven la salud de las células que recubren los vasos sanguíneos, lo que mejora la circulación. Además, reducen la inflamación y disminuyen los marcadores inflamatorios, lo que reduce el riesgo de aterosclerosis. En cuanto a los efectos directos en el corazón, mejoran la función cardíaca y pueden tener efectos protectores contra la insuficiencia cardíaca.

En personas con obesidad es frecuente la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, lo que se asocia a una calidad de vida reducida, aumento de riesgo de hospitalización y muerte. La semaglutide 2,4 mg/sem demostró ser eficaz tanto en la reducción de peso como en la mejoría de la calidad de vida, la función física y mayor capacidad de realizar actividades diarias en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y obesidad. (10)

La semaglutide demostró no solo mejorar el control glucémico y reducir el riesgo cardiovascular, sino también muestra efectos protectores significativos sobre la

función renal en pacientes con diabetes tipo 2 y obesidad.(11)

Tabla 1. Agonistas del receptor de GLP-1 aprobados en Argentina para el tratamiento de obesidad (4)

| FÁRMACO | CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS |
|--|--|
| LIRAGLUTIDA | DOSIS 3 MG DIARIA VIDA MEDIA 13 HS APLICACIÓN SUBCUTÁNEA |
| SEMAGLUTIDA (aprobada por ANMAT, pero aún no comercializada en Argentina) | DOSIS 2,4 MG SEMANAL VIDA MEDIA 5 DÍAS APLICACIÓN SUBCUTÁNEA |

FUTURO NO TAN LEJANO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD

El futuro del tratamiento de la obesidad y la reducción del riesgo cardiovascular es prometedor con el desarrollo de nuevos fármacos que están diseñados para actuar en múltiples vías metabólicas. Entre los que se encuentran más avanzados en etapas de estudio, se destacan:

- 1) TIRZEPATIDA: un agonista dual de los receptores de GLP-1 Y GIP que ha mostrado resultados prometedores en la reducción del peso corporal y ser altamente eficaz para el control glucémico. Además, mejora factores



Sociedad Argentina de Nutrición

de riesgo cardiovascular, como la presión arterial y los niveles de lípidos. Actualmente, está disponible para el tratamiento de la diabetes tipo 2 con una aplicación subcutánea semanal. Fue aprobada en 2023 por la FDA para el tratamiento de la obesidad (Estudio SURPASS) (12) (Estudio SURMOUNT ClinicalTrials ID NCT04184622, ClinicalTrials ID NCT05024032, ClinicalTrials ID NCT04657003, ClinicalTrials ID NCT04657016, ClinicalTrials ID NCT04660643. ClinicalTrials ID NCT04407234).

2) CAGRILINTIDA- SEMAGLUTIDA: cagrilintide es un análogo de la amilina humana, una hormona secretada junto con la insulina por las células beta del páncreas, que juega un rol importante en la regulación de la saciedad y el control de la glucosa. Tiene un rol sinérgico con semaglutide. Esta combinación tiene el potencial de ofrecer beneficios significativos debido al efecto sinérgico de ambos agentes, como la pérdida de peso, la mejora del control glucémico y la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular. Actualmente, esta combinación se encuentra en el estudio REDEFINE (ClinicalTrials ID NCT06131372, ClinicalTrials ID NCT05394519)

3) RETRATRUTRIDA: es un agonista triple de los receptores de GLP-1, GIP y glucagón. Sobre los receptores de GLP-1, actúa aumentando la saciedad, retrasando el vaciado gástrico, mejorando la liberación de insulina y reduciendo la producción hepática de glucosa, contribuyendo así a un mejor control de la glucosa en sangre. Sobre el receptor GIP, potencia la liberación de insulina en respuesta a las comidas, mejorando los perfiles glucémicos y mostrando efectos beneficiosos sobre el metabolismo de los lípidos. En cuanto al receptor de glucagón, la activación de este aumenta el gasto energético y la oxidación de grasas, contribuyendo así a la reducción de peso. Actualmente, retratrutide se encuentra en el estudio TRIUMPH (ClinicalTrials ID NCT05929066, ClinicalTrials ID NCT05929079, ClinicalTrials ID NCT05936151). Su perfil de acción triple la distingue de los otros tratamientos actuales y promete beneficios significativos en la gestión

integral de la obesidad y el control metabólico.

- 4) SURVODUTIDE: agonista dual glucagón-GLP-1 combina ambas vías hormonales para proporcionar un efecto sinérgico que mejora tanto la pérdida de peso como el control metabólico. En cuanto a sus efectos, se ha observado que proporciona saciedad, reduce el apetito, mejora la secreción de insulina, retrasa el vaciamiento gástrico y aumenta el gasto energético, ya que el glucagón incrementa la termogénesis, lo que contribuye a la pérdida de peso corporal y favorece la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular. Actualmente, esta combinación se encuentra en estudio. Estudio SYNCHRONIZE (ClinicalTrials IDNCT06066515, ClinicalTrials ID NCT06066528).
- 5) ORFORGLIPRON: agonista de GLP-1 de formulación oral. Entre sus potenciales beneficios se encuentran la pérdida de peso debido a sus efectos sobre la saciedad y el vaciado gástrico, así como la mejora del control glucémico, ya que mejora la secreción de insulina y reduce la producción de glucosa hepática. Además, ha demostrado la reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares, como la hipertensión y la dislipemia. Actualmente, se encuentra en estudio (Estudio ATTAIN ClinicalTrials IDNCT05394519). La combinación de terapias también es una estrategia emergente que puede maximizar la pérdida de peso y mejorar el perfil de riesgo cardiovascular.

CONCLUSIONES

El tratamiento eficaz de la obesidad posee un impacto positivo y significativo tanto en la reducción del riesgo y la progresión del SCRM. Las estrategias de pérdida de peso, incluyendo intervenciones en el estilo de vida, tratamientos farmacológicos y cirugía bariátrica en casos especiales, son clave para reducir la morbimortalidad de esta epidemia. La implementación de un enfoque integral y personalizado de esta patología es crucial para optimizar los resultados.

El crecimiento alarmante de la obesidad señala la importancia de poner en marcha mecanismos globales de prevención y tratamiento de esta enfermedad.



Sociedad Argentina de Nutrición

La clave para combatir la pandemia de obesidad se basa en la prevención. En el embarazo se debe proporcionar recursos para mantener una alimentación saludable, frenar el exceso de peso, fomentar la lactancia materna y mantenerse físicamente activas tanto durante la gestación como después del parto.

Aunque la prevalencia de esta enfermedad aumenta, al igual que sus complicaciones, entre las que resalta el SRCM, afortunadamente están en desarrollo novedosas terapias farmacológicas que cambian el paradigma del tratamiento de la obesidad.

Es fundamental que los profesionales de salud de todas las especialidades (médicos de atención primaria cardiólogos, nefrólogos, etc.) reciban capacitación en el tratamiento de la obesidad, debido a que esta es una de las principales causas del SRCM. Enfocarnos en su prevención y manejo es una prioridad.

La obesidad es una enfermedad que no discrimina; afecta tanto a adultos como a niños, mujeres y hombres de todos los estratos sociales. Por ello, debemos destacar el enfoque holístico necesario, tanto para prevenir como para tratar esta enfermedad crónica.

Palabras finales

La obesidad es una enfermedad crónica que requiere un enfoque integral y multidisciplinario para su manejo eficaz. La innovación en terapias farmacológicas, como los agonistas duales y triples, junto con estrategias combinadas de tratamiento, ofrece un horizonte prometedor para la reducción del riesgo cardiovascular y la mejora del síndrome RCM

Sin embargo, es imperativo que estas soluciones innovadoras se acompañen de políticas de salud pública que promuevan la prevención desde edades tempranas y durante todas las etapas de la vida. El desafío global de la obesidad demanda un compromiso conjunto de profesionales de la salud, investigadores, legisladores y la sociedad en su conjunto.

A medida que avanzamos hacia el futuro, debemos adoptar un enfoque



Sociedad Argentina de Nutrición

holístico que no solo trate la obesidad, sino que también prevenga su aparición. La clave para combatir esta epidemia reside en la educación, la concientización y la implementación de intervenciones basadas en la evidencia, asegurando que todos tengan acceso a los recursos necesarios para llevar una vida saludable.

Conflictos de interés “La presente publicación ha sido realizada en forma independiente por la SAN y ha recibido una contribución económica no condicionada de Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.”

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Welsh, A., Hammad, M., Piña, I. L., & Kulinski, J. (2024). Obesity and cardiovascular health. *European journal of preventive cardiology*, 31(8), 1026–1035. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwae025>.
- 2) Ndumele, C. E., Rangaswami, J., Chow, S. L., Neeland, I. J., Tuttle, K. R., Khan, S. S., Coresh, J., Mathew, R. O., Baker-Smith, C. M., Carnethon, M. R., Despres, J. P., Ho, J. E., Joseph, J. J., Kernan, W. N., Khera, A., Kosiborod, M. N., Lekavich, C. L., Lewis, E. F., Lo, K. B., Ozkan, B., ... American Heart Association (2023). Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*, 148(20), 1606–1635. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001184>.
- 3) Michos, E. D., Lopez-Jimenez, F., & Gulati, M. (2023). Role of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Achieving Weight Loss and Improving Cardiovascular Outcomes in People With Overweight and Obesity. *Journal of the American Heart Association*, 12(11), e029282. Advance online publication. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.029282>.
- 4) S Gimenez et al. Tratamiento de la obesidad desde una perspectiva cardiovascular. *Rev. Fed. Arg. Cardiol.* 2023, 52(suplemento 4): 4-14.
- 5) Marso, S. P., Daniels, G. H., Brown-Frandsen, K., Kristensen, P., Mann, J. F., Nauck, M. A., ... & Buse, J. B. (2016). Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 375(4), 311-322. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>
- 6) Marso, S. P., Bain, S. C., Consoli, A., Eliaschewitz, F. G., Jódar, E., Leiter, L. A., ... & Buse, J. B. (2016). Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 375(19), 1834-1844. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>
- 7) Astrup, A., Carraro, R., Finer, N., Harper, A., Kunesova, M., Lean, M. E., ... & Rossner, S. (2012). Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *International Journal of Obesity*, 36(6), 843-854. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.158>
- 8) Wilding, J. P. H., Batterham, R. L., Calanna, S., Davies, M., Van Gaal, L. F., Lingvay, I., ... & Rosenstock, J. (2021). Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *New England Journal of Medicine*, 384(11), 989-1002. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>
- 9) 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., & SELECT Trial Investigators (2023). Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *The New England journal of medicine*, 389(24), 2221–2232. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307563>
- 10) 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.,



Sociedad Argentina de Nutrición

- Ahmed, F. Z., Chopra, V., Ezekowitz, J., Fu, M., Ito, H., Lelonek, M., ... STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators (2023). Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *The New England Journal of medicine*, 389(12), 1069–1084.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306963>
- 11) 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., & FLOW Trial Committees and Investigators (2024). Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England Journal of medicine*, 391(2), 109–121.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403347>
- 12) Frias, J. P., Davies, M. J., Rosenstock, J., Pérez Manghi, F. C., Fernández Landó, L., Bergman, B. K., ...& Ludvik, B. (2021). Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 385(6), 503-515.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107519>