

Semaglutida: mecanismo de acción en la modulación del apetito y la pérdida de peso

Semaglutide: mechanism of action in appetite modulation and weight loss

Emma A. Padilla-Zamudio¹

¹Médico pasante del servicio social. Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de Sonora, Unidad Regional Centro, Campus Hermosillo. Blvd. Luis Donald Colosio esq. con Reforma, C. P. 83000.

*Correo-e de autor(a) de correspondencia: emmapadilla0610@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.59420/remus.2.2025.290>

Recibido: 22/04/2025

Aceptado: 06/08/2025

Resumen

La semaglutida, un agonista del receptor péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), forma parte del grupo de fármacos empleados en el manejo de la diabetes tipo 2. Además de su eficacia en el control glucémico, ha demostrado efectos favorables en la reducción de peso corporal. El objetivo de esta revisión fue analizar el impacto de semaglutida en la regulación de la ingesta alimentaria, la saciedad y la pérdida de peso, tanto en individuos con y sin diabetes tipo 2, identificando los mecanismos fisiológicos implicados a partir de datos obtenidos en la base de datos PubMed. Se concluyó que la semaglutida interacciona con los centros de regulación del apetito, promoviendo una mayor sensación de saciedad. Asimismo, retrasa el vaciamiento gástrico, lo que contribuye a una plenitud postprandial más prolongada. Además, mejora la sensibilidad a la insulina y reduce los niveles de glucosa plasmática, lo que, en conjunto con la regulación del apetito, desempeña un rol esencial en la reducción de peso.

Palabras clave: semaglutida, receptor GLP-1, regulación apetito, reducción de peso

Summary

Semaglutide, a glucagon-like peptide type 1 (GLP-1) receptor agonist, is part of the pharmacological options used in the management of type 2 diabetes mellitus. In addition to its efficacy in glycemic control, it has shown favorable effects on weight loss. This review aimed to analyze the impact of semaglutide on food intake regulation, satiety, and weight loss in individuals with and without type 2 diabetes, by identifying the underlying physiological mechanisms based on data retrieved from the PubMed database. It was concluded that semaglutide interacts on appetite-regulating centers, promoting increased satiety. It also delays gastric emptying, contributing to prolonged postprandial fullness. Furthermore, it enhances insulin sensitivity and lowers blood glucose levels, which, along with appetite modulation, plays a key role in weight loss.

Keywords: semaglutide, GLP-1 receptor, appetite regulation, weight loss

Introducción

La semaglutida es un fármaco agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), disponible en formulaciones subcutánea y oral.¹ Fue desarrollada en 2012 por la compañía farmacéutica Novo Nordisk como una alternativa de acción prolongada a la liraglutida. Su uso fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) en 2017 para el tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), en su versión inyectable bajo el nombre comercial Ozempic. Posteriormente, fue aprobada a nivel global en 2018. Entre 2021 y 2022, la FDA autorizó una formulación semanal de mayor dosis con indicación específica para la pérdida de peso en pacientes con obesidad o sobrepeso, comercializada como Wegovy.² Aunque inicialmente fue empleada para el control glucémico en pacientes con DM2, su efecto sobre la reducción de peso motivó su estudio en pacientes con sobrepeso u obesidad.³

El receptor GLP-1 se expresa en la superficie de diversas poblaciones celulares en el organismo humano. Su ligando endógeno, el GLP-1, es una hormona incretina derivada del proglucagón, producida principalmente por las células L de la mucosa intestinal, así como por células alfa pancreáticas y neuronas del núcleo del tracto solitario. Esta hormona se libera al torrente sanguíneo pocos minutos después de la ingesta de alimentos y es metabolizada por la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) en la luz yeyunal, que regula la duración de su efecto. La activación del receptor GLP-1 desencadena varios efectos fisiológicos, entre los que se incluyen el estímulo de secreción de insulina dependiente de glucosa, la inhibición de la liberación de glucagón, el retraso del vaciamiento gástrico y la modulación del apetito a nivel central.^{4,5}

En este contexto, la semaglutida, al unirse selectivamente al receptor GLP-1, reduce la glucemia estimulando la secreción de insulina y suprimiendo la de glucagón en presencia de hiperglucemia, sobre todo posprandial. Este mecanismo implica un ligero retraso en el vaciamiento gástrico durante la fase posprandial temprana. Asimismo, promueve la reducción del apetito y la ingesta calórica, lo que conlleva una disminución del peso corporal y la masa grasa corporal. Un aspecto destacado es su bajo riesgo de hipoglucemia, ya que su acción es dependiente de los niveles de glucosa circulantes y no interfiere con la liberación de glucagón.^{6,7}

El propósito de esta revisión consistió en evaluar cómo la semaglutida influye en la regulación de la ingesta alimentaria, la sensación de saciedad y la reducción de peso, tanto en personas con diabetes tipo 2 como en aquellas sin la enfermedad, identificando los mecanismos fisiológicos a partir de la evidencia recopilada en las bases de datos.

Materiales y métodos

Se realizó la búsqueda de literatura en PubMed y SciELO, utilizando como criterio de inclusión artículos publicados en los últimos cinco años. Se emplearon como términos de búsqueda las siguientes palabras clave y sus combinaciones: “GLP-1 receptor”, “GLP-1 receptor agonist”, “semaglutide”, “weight loss drugs”, “hunger and satiety physiology”. Además, se llevó a cabo un rastreo manual de las referencias citadas en los artículos seleccionados.

Resultados y discusión

Péptido similar al glucagón tipo 1

El GLP-1 es una hormona incretina secretada por las células L enteroendocrinas, predominantemente localizadas en el íleon y el colon, aunque también se encuentran distribuidas a lo largo del intestino delgado y grueso. Su liberación se desencadena tras la ingesta de nutrientes, y ejerce sus efectos al unirse a receptores celulares acoplados a

proteína G, denominados GLP-1R, presentes principalmente en el páncreas, cerebro y tracto gastrointestinal.^{8,9} La activación de estos receptores induce un aumento en los niveles intracelulares de AMP cíclico y calcio, seguido de la liberación de insulina dependiente de glucosa en sangre.^{10,11}

Tras la ingesta de alimentos, los niveles plasmáticos de GLP-1 comienzan a elevarse a los 10-15 minutos, alcanzando concentraciones máximas de 25 a 40 pmol/l, dependiendo del tamaño y composición de la comida. Sin embargo, una vez que el GLP-1 alcanza la circulación, tiene una vida media corta, limitada a pocos minutos debido a su rápida degradación por la enzima DPP-4.¹²

El GLP-1 ejerce efectos fisiológicos en múltiples órganos y tejidos, incluyendo cerebro, vasos sanguíneos, corazón, riñón, páncreas, entre otros.¹³ En el contexto de reducción del peso corporal y modulación del apetito, destacan los siguientes mecanismos: el páncreas estimula la síntesis y secreción de insulina mediante la transcripción del gen de la proinsulina, reduce la secreción de glucagón, promueve la proliferación de células beta y disminuye su apoptosis.¹⁴ En el tracto gastrointestinal, retrasa el vaciamiento gástrico y reduce la motilidad intestinal.¹⁵ A nivel cerebral, disminuye el apetito y aumenta la sensación de saciedad, lo que conlleva a una menor ingesta de alimentos.¹⁶ Por último, en el tejido adiposo, aunque no se ha demostrado de forma concluyente, se ha propuesto que podría favorecer la lipólisis y mejorar la sensibilidad a la insulina.^{17,18}

Semaglutida: generalidades

La semaglutida es un análogo sintético del GLP-1, con una similitud estructural del 94 % respecto al péptido humano nativo. Se trata de una proteína no glicosilada obtenida mediante biotecnología de ADN recombinante en células de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, seguida de modificaciones químicas específicas.^{19,20}

El fármaco se encuentra disponible en dos presentaciones: oral y subcutánea. En su formulación oral, debe administrarse una vez al día, preferentemente en ayuno, con 120 ml de agua y al menos 30 minutos antes de ingerir alimentos u otros medicamentos. La dosis inicial recomendada es de 3 mg diarios, la cual se puede aumentar a 7 mg después de 4 semanas y, posteriormente, a 14 mg, según la tolerancia individual y bajo supervisión médica.^{19,21} En su formulación subcutánea, la dosis inicial es de 0.25 mg una vez a la semana, y tras 4 semanas se incrementa a 0.5 mg. Si el paciente lo tolera bien, puede aumentarse la dosis a 1 mg y hasta 2.4 mg semanales, dejando un intervalo mínimo de 4 semanas entre cada ajuste para mejorar el control glucémico y la pérdida de peso.²²

A nivel farmacodinámico, la semaglutida actúa como análogo de GLP-1, resistente a la degradación mediada por DPP-4, lo que le confiere una acción prolongada. Al unirse y activar dicho receptor, estimula la secreción de insulina por parte de las células β pancreáticas de manera dependiente de los niveles de glucosa. Además de inhibir la secreción de glucagón, retrasa el vaciamiento gástrico y disminuye la ingesta de alimentos.^{23,24}

Las indicaciones principales de la semaglutida incluyen el tratamiento de pacientes adultos con DM2 que no han logrado un control glucémico adecuado con cambios en el estilo de vida (dieta y actividad física). Puede utilizarse en pacientes con intolerancia o contraindicación a la metformina, o bien, como complemento de otros fármacos hipoglucemiantes.²⁵ Adicionalmente, se utiliza como terapia adyuvante en el manejo del sobrepeso u obesidad en individuos adultos con un índice de masa corporal (IMC) de 30 kg/m² o superior, o en el rango de 27 a 30 kg/m², siempre que exista una comorbilidad asociada, considerando las características clínicas de cada paciente.²⁶

Modulación del apetito y pérdida de peso

La reducción ponderal se explica por la interacción de diversos mecanismos fisiológicos. Entre los más relevantes se encuentra el retraso en el vaciamiento gástrico —que prolonga la sensación de plenitud posprandial—, la estimulación de la saciedad a nivel central, la activación de vías hipotalámicas que regulan el apetito, así como un efecto favorable sobre el gasto energético basal.¹⁵

La semaglutida ha demostrado un efecto significativo sobre la pérdida de peso corporal, atribuible principalmente a su acción sobre circuitos neuroendocrinos implicados en la regulación de la ingesta alimentaria. Su mecanismo involucra la activación de neuronas anorexigénicas, específicamente aquellas que expresan proopiomelanocortina (POMC) y transcripción regulada de cocaína y anfetamina (TRCA), favoreciendo así la sensación de saciedad. De forma paralela, se observa una inhibición indirecta de neuronas orexigénicas, como las que expresan la proteína relacionada con el agutí (AgRP) y neuropéptido Y (NPY), todas ellas localizadas en el núcleo arcuato del hipotálamo, estructura clave para el control del apetito y el balance energético.²⁷

Estas neuronas establecen conexiones funcionales con el núcleo del tracto solitario, el cual actúa como un centro integrador de señales periféricas relacionadas con el estado nutricional y hormonal, modulando así la respuesta hipotalámica.^{28,29}

La leptina, hormona secretada por los adipocitos, representa un mediador fundamental en la disminución de la sensación de hambre, ejerciendo su efecto principalmente a través de su interacción con el sistema del GLP-1. Esta relación sinérgica desempeña un papel clave en la regulación de la saciedad, así como en el control de los circuitos cerebrales vinculados a la recompensa y la aversión alimentaria. La leptina actúa supri-

miendo la actividad de las neuronas orexigénicas AgRP/NPY, asociadas al estímulo del apetito y estimulando las neuronas anorexigénicas POMC, responsables de inducir la saciedad.^{24,30,31}

En condiciones de aumento del tejido adiposo, especialmente del adipocito subcutáneo, los niveles circulantes de leptina se elevan, permitiendo su unión a receptores específicos (Lep-R) expresados tanto en neuronas AgRP del hipotálamo como en las neuronas preproglucagon (PPG) del núcleo del tracto solitario. Esta convergencia de señales potencia los efectos anorexígenos del GLP-1, favoreciendo una mayor supresión del apetito, incremento de la saciedad, activación de la termogénesis y aumento del gasto energético. Todo ello contribuye de manera decisiva a la disminución de la ingesta calórica y a la promoción de la pérdida de peso corporal.^{24,32,33}

También, el vaciamiento gástrico rápido favorece la entrega acelerada de nutrientes al intestino delgado, lo que provoca la liberación de hormonas que suprimen el apetito, como el GLP-1, el péptido YY, la colecistoquinina y la oxintomodulina. El GLP-1 y el péptido YY retrasan el vaciamiento gástrico mediante la relajación del músculo gástrico, la inhibición de la motilidad antral y duodenal, y la estimulación de la presión pilórica, estableciendo un mecanismo de retroalimentación negativa denominado “freno ileal”, que contribuye a la regulación de la ingesta.^{34,35}

En individuos sanos, un vaciamiento gástrico más lento se asocia con una menor ingesta calórica, lo que sugiere que la distensión gástrica prolongada estimula los mecanorreceptores del estómago de manera más sostenida, favoreciendo la supresión de los centros reguladores del apetito en el cerebro a través de aferencias vagales. Este mecanismo también se observa en pacientes con DM2 y obesidad sin DM2, donde los agonistas del GLP-1

de acción corta y prolongada retrasan el vaciamiento gástrico, efecto que contribuye a la reducción de la glucosa posprandial, aumento de la saciedad y, potencialmente, a la pérdida de peso.^{35,36}

De forma consistente con estos mecanismos, en el ensayo clínico STEP 1, realizado en adultos sin diagnóstico de diabetes, la administración de semaglutida en una dosis semanal de 2.4 mg, acompañada de intervenciones en la dieta y el ejercicio, logró una reducción media del 14.9 % en el peso corporal. Este resultado contrasta con la pérdida del 2.4 % observada en el grupo placebo. Además, un 86.4 % de los participantes tratados con semaglutida alcanzó una disminución de al menos el 5 % del peso inicial, frente al 31.5 % en el grupo control. Por otra parte, el 69.1 % de los pacientes que recibieron semaglutida lograron perder un 10 % o más de su peso corporal, en comparación con solo un 12 % en el grupo control.^{37,38}

Efectos adversos

Los eventos adversos más comunes asociados a semaglutida a dosis de 2.4 mg fueron de origen gastrointestinal, destacando náuseas, vómito, diarrea y estreñimiento. Según los datos consolidados en los ensayos STEP 1 al 5, estos efectos fueron predominantemente leves o moderados, de carácter transitorio y resolución espontánea en la mayoría de los casos, sin requerir la suspensión definitiva del tratamiento. La duración media de estos eventos fue de hasta 8 días para náuseas, 5 días para diarrea, 2 días para vómitos y hasta 55 días para estreñimiento. A pesar de su frecuencia, solo un 4.3 % de los pacientes interrumpieron el tratamiento de forma permanente debido a estos efectos adversos.^{39,40}

Conclusión

La semaglutida ha demostrado ejercer efectos clínicamente relevantes en la modulación del apetito y la reducción del peso corporal a través

de múltiples mecanismos fisiológicos. Entre estos, se incluye la estimulación de la secreción de insulina de manera dependiente de glucosa, la inhibición de la liberación de glucagón y el retraso en el vaciamiento gástrico, lo que contribuye a una mayor sensación de saciedad posprandial.

A nivel central, actúa sobre los circuitos hipotálamicos del apetito, disminuyendo la sensación de hambre, al tiempo que favorece el aumento de la saciedad y modifica las preferencias alimentarias. Estos efectos, junto con su capacidad para mejorar el control de la glucosa, resultan en una reducción del consumo calórico.

Comprender a detalle estos mecanismos es relevante, porque permite establecer bases fisiopatológicas sólidas para justificar el uso de semaglutida como estrategia terapéutica, así como identificar los beneficios adicionales más allá del control glucémico, tales como la modificación del comportamiento alimentario y la mejora en el metabolismo energético.

El objetivo de esta revisión fue analizar de manera crítica la evidencia científica más reciente acerca de la acción de la semaglutida en la regulación del apetito, la saciedad y el metabolismo de la glucosa, con el fin de valorar si su uso representa una alternativa terapéutica satisfactoria y sostenible en el manejo del sobrepeso y la obesidad. La búsqueda de información resultó satisfactoria, ya que permitió reunir datos relevantes que respaldan la eficacia de este fármaco; no obstante, aún persisten áreas de investigación abiertas, lo que pone de manifiesto la necesidad de seguir profundizando en sus efectos a largo plazo y en las posibles aplicaciones futuras para ampliar el conocimiento en este campo.

Referencias

1. Meier JJ. Efficacy of Semaglutide in a Subcutaneous and an Oral Formulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jun 25;12:645617. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.645617>
2. PDB. Semaglutide. RCSB: PDB-101. <https://pdb101.rcsb.org/global-health/diabetes-mellitus/drugs/incretins/drug/semaglutide/semaglutide>
3. Friedrichsen M, Breitschaft A, Tadayon S, Wizert A, Skovgaard D. 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*. 2021 Mar;23(3):754-762. <https://doi.org/10.1111/dom.14280>
4. Zheng Z, Zong Y, Ma Y, Tian Y, Pang Y, Zhang C, Gao J. Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;18;9(1):234. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01931-z>
5. Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Mol Metab*. 2022;57:101351. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101351>
6. Mahapatra MK, Karuppasamy M, Sahoo BM. Semaglutide, a glucagon like peptide-1 receptor agonist with cardiovascular benefits for management of type 2 diabetes. *Rev Endocr Metab Disord* 23, 521–539 (2022). <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09699-1>
7. Rodríguez JH. La semaglutida en el tratamiento de las personas con diabetes. *Rev Cubana Med*. 2023 Mar;62(1). <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=9933601>
8. Liu QK. Mechanisms of action and therapeutic applications of GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists. *Front. Endocrinol*. 2024;15:1431292. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1431292>
9. Razavi M., Wei YY, Rao XQ. *et al.* Inhibidores de la DPP-4 y agonistas del receptor de GLP-1 (ARGLP-1): seguridad y beneficios cardiovasculares. *Military Med Res* 9, 45 (2022). <https://doi.org/10.1186/s40779-022-00410-2>
10. Rico J, Daza R, Raad M, Pájaro N, Correa J, Villacob A. Agonistas del receptor GLP-1: desde su efecto fisiológico en el sistema incretina hasta su rol en enfermedad renal diabética. *iMedPub Journals*. 2021;17(2). <https://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/agonistas-del-receptor-glp1-desde-su-efecto-fisiologico-en-el-sistema-incretina-hasta-du-rol-en-enfermedad-renal-diabetica.pdf>
11. Cases A. Agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) en el manejo del paciente con diabetes mellitus tipo 2. Una aproximación para el nefrólogo. 2022;Vol. 43. *Revista de la Sociedad Española de Nefrología*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2022.07.008>
12. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab*. 2019 Dec;30:72-130. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.09.010>
13. Zhao X, Wang M, Wen Z, Lu Z, Cui L, Fu C, et al. GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Aug 23;12:721135. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.721135>
14. Mayendraraj A, Rosenkilde MM, Gasbjerg LS. GLP-1 and GIP receptor signaling in beta cells - A review of receptor interactions and co-stimulation. *Peptides*. 2022 May;151:170749. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2022.170749>
15. Angulo G, Balverde E, Irizaga G, Furtenbach P. Agonistas Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1) y retraso del vaciamiento gástrico: consideraciones anestésicas y clínicas. *Rev Chil Anest*. 2024;53(1):28-32. <https://doi.org/10.25237/revchilanestv53n1-06>

16. Grill HJ. A Role for GLP-1 in Treating Hyperphagia and Obesity. *Endocrinology*. 2020 Aug 1;161(8):bqaa093. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa093>
17. Berg G, Barchuk M, Lobo M, Nogueira JP. Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues on epicardial adipose tissue: A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2022 Jul;16(7):102562. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102562>
18. Beiroa D, Imbernon M, Gallego R, Senra A, Herranz D, Villarroya F, et al. GLP-1 agonism stimulates brown adipose tissue thermogenesis and browning through hypothalamic AMPK. *Diabetes*. 2014 Oct 1;63(10):3346–58. <https://doi.org/10.2337/db14-0302>
19. Beltrán DO. La oportunidad que supone disponer de un arGLP-1 oral. *Diabetes práctica*. 2023;1(Supl Extr 1):1-36. doi: <https://doi.org/10.52102/diabetpract.mane-jointegral.art4>
20. Montalván A, Prieto CF, Ortiz RE. Relación entre el fármaco semaglutida y la reducción de peso en pacientes con obesidad: una revisión sistemática. *Revistavive*. 2022 oct 19;5(15):698–714. <https://revistavive.org/index.php/revistavive/article/view/223>
21. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de semaglutida oral (Rybelsus®) en diabetes mellitus tipo 2. IPT, 65/2021. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2022. https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_65-2021-Rybelsus.pdf
22. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de semaglutida (Wegovy®) como complemento a una dieta baja en calorías y aumento de la actividad física para el control de peso. IPT, 148/2023. Madrid: AEMPS; 2023. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-148-Wegovy-semaglutida.pdf>
23. Papakonstantinou I, Tsioufis K, Katsi V. Spotlight on the Mechanism of Action of Semaglutide. *Curr Issues Mol Biol*. 2024 Dec 23;46(12):14514–14541. <https://doi.org/10.3390/cimb46120872>
24. Cornell S. A review of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A focus on the mechanism of action of once-weekly agents. *J Clin Pharm Ther*. 2020 Sep;45 Suppl 1(Suppl 1):17–27. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13230>
25. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Semaglutida. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2025. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/117251002/FT_117251002.ht#10
26. Kommu S, Whitfield P. Semaglutida. En: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 ene. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK603723/>
27. Ard J, Fitch A, Fruh S, Herman L. Weight Loss and Maintenance Related to the Mechanism of Action of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. *Adv Ther*. 2021 Jun;38(6):2821–2839. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01710-0>
28. Zeng N, Cutts EJ, Lopez CB, Kaur S, Duran M, Virkus SA, Hardaway JA. Anatomical and Functional Characterization of Central Amygdala Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Expressing Neurons. *Front Behav Neurosci*. 2021 Dec 24;15:724030. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.724030>
29. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, Gibbons C, Kvist T, Hjerpsted JB. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in sub-

- jects with obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Sep;19(9):1242-1251. <https://doi.org/10.1111/dom.12932>
30. Perakakis N, Farr OM, Mantzoros CS. Leptin in Leanness and Obesity: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Feb 16;77(6):745-760. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.069>
31. Brandfon S, Eylon A, Khanna D, Parmar MS. Advances in Anti-obesity Pharmacotherapy: Current Treatments, Emerging Therapies, and Challenges. *Cureus.* 2023 Oct 7;15(10):e46623. <https://doi.org/10.7759/cureus.46623>
32. Poley-Wolf J, Deibler K, Hogendorf WFJ, Bau S, Glendorf T, Stidsen CE, et al. GLP-1R-Lepr coexpressing neurons modulate the suppression of food intake and body weight by a GLP-1/leptin dual agonist. *Sci Transl Med.* 2024 Dec 4;16(776):eadk4908. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adk4908>
33. Martins FF, Santos-Reis T, Marinho TS, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Hypothalamic anorexigenic signaling pathways (leptin, amylin, and proopiomelanocortin) are semaglutide (GLP-1 analog) targets in obesity control in mice. *Life Sci.* 2023 Jan 15;313:121268. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121268>
34. Jensterle M, Ferjan S, Ležaič L, Sočan A, Goričar K, Zaletel K, Janez A. Semaglutide delays 4-hour gastric emptying in women with polycystic ovary syndrome and obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2023 Apr;25(4):975-984. <https://doi.org/10.1111/dom.14944>
35. Jalleh RJ, Marathe CS, Rayner CK, Jones KL, Umaphysivam MM, Wu T, et al. Physiology and pharmacology of effects of GLP-1-based therapies on gastric, biliary, and intestinal motility. *Endocrinology.* 2025 Jan;166(1):bqae155. <https://doi.org/10.1210/endocr/bqae155>
36. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab.* 2021 Apr;46:101102. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101102>
37. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingway I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2021;384:989-1002. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>
38. Sagredo J, Allo G. Tratamiento farmacológico de la obesidad. Situación actual y nuevos tratamientos. *Aten Primaria.* 2025 Jan;57(1):103074. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2024.103074>
39. Amaro A, Sugimoto D, Wharton S. Efficacy and safety of semaglutide for weight management: evidence from the STEP program. *Postgrad Med.* 2022 Jan;134(sup1):5-17. <https://doi.org/10.1080/00325481.2022.2147326>
40. Andersen A, Knop FK, Vilsbøll T. A Pharmacological and Clinical Overview of Oral Semaglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Drugs.* 2021 Jun;81(9):1003-1030. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01499-w>