



## WHITE PAPER LITI SAÚDE - 12/2023

### EFEITOS DA PRESCRIÇÃO DE SEMAGLUTIDA DURANTE O PROGRAMA LITI NA PERDA DE PESO

Eduardo Raven<sup>1</sup>, Claudio M Ferreira<sup>1</sup>, Beatriz Tebaldi<sup>1</sup>, Flora Finamor Pfeifer<sup>1</sup>, Débora Terribilli<sup>1</sup>, Bruna Tamborim<sup>1</sup>, Layla Mendes<sup>2</sup> e Rodrigo de Oliveira Leite<sup>3</sup>

#### RESUMO

Este estudo observacional avaliou retrospectivamente os resultados de perda de peso em adultos com obesidade ou sobrepeso e pelo menos uma comorbidade que foram submetidos a um programa de mudança de estilo de vida por videoconferência com intervenção dietética por uma equipe multidisciplinar, com e sem a indicação de uso de semaglutida (o medicamento foi oferecido a todos os pacientes que preencheram critérios de indicação, mas a adesão foi auto-selecionada). A prescrição da semaglutida foi utilizada como um instrumento do seu uso, e não foram avaliados a aderência, o tempo de uso ou a dose máxima atingida. Os dados foram extraídos da balança de bioimpedância pessoal de cada paciente que fez uma pesagem na semana em que completou de 1 a 6 meses a partir do início da sua participação no programa. O desfecho primário foi o percentual do peso perdido. Foram realizados testes estatísticos com nível de significância de 0,01. Os participantes do programa perderam em média 4,92% de peso (SD 4,35%) em até 6 meses. Modelos de regressão com variáveis de controle ou pareados por métodos de "coarsened exact matching" não mostraram resultados significativamente diferentes no percentual da perda de peso entre o grupo para o qual foi prescrita a semaglutida comparado com o grupo para o qual a droga não foi prescrita. Os resultados sugerem que a prescrição de semaglutida na dose de até 1mg por semana não potencializa os efeitos de um programa de mudança de estilo de vida multidisciplinar realizado por videoconferência .

---

<sup>1</sup> Equipe de Saúde da Liti

<sup>2</sup> EPGE/Fundação Getúlio Vargas

<sup>3</sup> Coppead/UFRJ

## INTRODUÇÃO

A obesidade é um dos principais problemas de saúde pública em todo o mundo, sendo um importante fator de risco para doenças não transmissíveis que lideram as causas de morte, como doenças cardiovasculares, diabetes, e alguns tipos de câncer (Zhang et al. 2008; Hubert et al. 1983).

Segundo a Organização Mundial da Saúde, em 2016, 39% da população mundial tinha excesso de peso e 13% tinham obesidade. A prevalência da obesidade quase triplicou entre 1975 e 2016 e estima-se que atinja 49% em 2030. Ainda, a tendência é de aumento dessas taxas, particularmente em países de baixa e média renda (World Health Organization 2021). Em 2021, no Brasil a prevalência de excesso de peso (IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) foi de 57,2%, e a de obesidade (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) foi de 22,4% (Brasil 2022).

Múltiplas intervenções foram criadas para tratar esta condição crônica, progressiva, multifatorial e recidivante. Figuram dentre elas intervenções comportamentais e medicamentosas, cujos resultados variam de 5% a 35% de perda de peso (Elmaleh-Sachs et al. 2023).

Atualmente, uma das soluções medicamentosas mais populares para perda de peso é a semaglutida, uma droga do grupo dos agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1 RA). Ela promove a diminuição da fome e do apetite, aumentando a sensação de saciedade. Isso se dá por conta de sua semelhança com o hormônio GLP-1, presente no intestino humano, liberado após a alimentação e responsável por sinalizar para o cérebro para reduzir o apetite, retardar o esvaziamento gástrico, aumentar a liberação de insulina dependente de glicose, diminuir a secreção de glucagon e aumentar o crescimento das células  $\beta$  pancreáticas (Nolen-Doerr, Stockman, and Rizo 2019).

As medicações até então aprovadas tinham, em média, resultados entre 5-10% de perda de peso (p.ex., orlistat, naltrexona-bupropiona e liraglutida). A semaglutida

apresenta resultados superiores, próximos de 15%. Mais de 30% dos pacientes perderam mais de 20% de peso - resultado semelhante ao obtido com a cirurgia bariátrica (comparando com a gastrectomia vertical). No entanto, tais resultados foram demonstrados mediante o uso da dose plena (2,4mg), e não na forma da dose comercializada (1mg).

A semaglutida foi primeiramente aprovada como medicamento para tratar diabetes tipo 2 em doses semanais de injeção subcutânea de 0,25 a 1mg (Ozempic). Antes de ser formalmente recomendada para o tratamento da obesidade, entretanto, a semaglutida foi prescrita com essa finalidade de forma "off-label" (sem indicação formal por bula), levando a um aumento drástico da demanda pelo medicamento no Brasil e no mundo (Shmerling 2023). Sua forma para tratamento de obesidade, na dose de 2,4mg, foi liberada pela ANVISA alguns meses depois, com o nome comercial de Wegovy. Embora haja a alternativa do tratamento, é comum o uso da substância na dose reduzida (1mg) devido à desinformação, custo elevado, estigmas do uso do remédio (crença de que não é necessária a dose mais alta) ou aos fortes efeitos colaterais da medicação (ex.: náusea).

Um aspecto importante na discussão do uso do medicamento como estratégia para o emagrecimento é o reganho de peso uma vez que o uso é cessado. Com o retorno do apetite aos níveis normais e sem o estabelecimento de uma estrutura que sustente novos hábitos alimentares e de estilo de vida, é uma questão de tempo até os mecanismos fisiológicos redirecionarem o corpo à homeostase, recuperando grande parte do peso perdido (Rubino et al. 2021; Wilding et al. 2022). Portanto, é urgente entender a eficácia do medicamento em um cenário de mundo real e o seu impacto aliado a intervenções comportamentais de mudança de estilo de vida.

O programa da Liti Saúde combina tecnologia ao atendimento humano multidisciplinar e individualizado para proporcionar um acompanhamento remoto e contínuo no processo de perda de peso e mudança de estilo de vida. Os pacientes recebem uma balança individual de bioimpedância em suas casas, com a qual podem

se automonitorar e cujos dados são enviados em tempo real à equipe de saúde (médico, nutricionista e cientista comportamental). Além das consultas por videoconferência, o paciente tem uma interface do aplicativo proprietário onde pode monitorar sua evolução e hábitos, e acesso a um grupo de Whatsapp com sua equipe de saúde, bem como a comunidades com outras pessoas passando pelo mesmo processo.

Este estudo avaliou retrospectivamente os resultados dos pacientes com obesidade e com sobrepeso da base de clientes da Liti, comparando os desfechos daqueles para quem foi prescrito ou não o uso da semaglutida, para compreender a eficácia do efeito combinado da medicação e uma intervenção no estilo de vida aprimorada pela tecnologia.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Para essas análises, foram utilizados dados não identificados de clientes do programa de mudança do estilo de vida da Liti no período de janeiro de 2022 a outubro de 2023. Durante o programa, os participantes realizam consultas mensais por videoconferência com médicos especialistas em endocrinologia, nutrologia ou medicina do esporte, além de consultas com nutricionistas e com um cientista comportamental especialista em mudança de hábitos. Os clientes foram convidados a experimentar planos alimentares criados com déficits energéticos de diferentes ordens de grandeza, a saber baixa, intermediária, e alta. A cada mês, o cliente pode (ou não) optar pela troca do plano alimentar. Esta estratégia tem como objetivo oferecer-lhe a oportunidade de testar planos alimentares com diferentes déficits energéticos a fim de encontrar aquele que esteja mais associado a seus objetivos de saúde, quer seja no que diz respeito a sua eficácia ou grau de adaptabilidade à sua rotina. Os clientes se automonitoram durante o programa através de uma balança de bioimpedância conectada a um aplicativo proprietário para smartphone, onde

também podem registrar seu grau de aderência ao uso do plano alimentar e à uma rotina de exercícios físicos bem como avaliar a qualidade do seu sono e humor.

O uso da semaglutida foi recomendado apenas para participantes com obesidade ou sobrepeso e pelo menos uma comorbidade, conforme diretrizes clínicas, e as decisões tanto em relação ao uso quanto a regularidade ou duração do uso ficaram sob a discricionariedade do participante. Este estudo observacional foi aprovado por um comitê de ética em pesquisa (Plataforma Brasil: CAAE 73881623.1.0000.5259).

## 1. Modelo

Avaliamos a prescrição de semaglutida como instrumento para medir o efeito do uso da semaglutida (Chen and Briesacher 2011). Estimamos uma série de modelos de mínimos quadrados ordinários conforme descrito abaixo:

$$\text{Perda de peso} = \alpha + \beta_1 \cdot \text{Semaglutide} + \beta_2 \cdot \text{Smoker} + \beta_3 \cdot \text{Drinker} + \beta_4 \cdot \text{Age} + \beta_5 \cdot \text{Female} \\ + \beta_6 \cdot \text{Initial-BMI} + \beta_7 \cdot \text{Protein-Fruit} + \beta_8 \cdot \text{Appointments} + \beta_9 \cdot \text{Engagement} + \varepsilon$$

Nossa principal variável independente (IV) é a *Semaglutida*, que é uma variável dicotômica (dummy) que assume o valor 1 para aqueles para quem foi prescrita a semaglutida. Utilizamos como controles as seguintes variáveis: *Smoker* é uma dummy que assume o valor 1 se no início do programa a pessoa relatou hábito de fumar; *Drinker* é uma dummy que assume o valor 1 se no início do programa a pessoa relatou hábito de usar álcool; idade em anos (*Age*); sexo (*Female*); o IMC inicial do paciente (*Initial-BMI*); *Protein-Fruit* é uma dummy que assume o valor 1 se a pessoa foi orientada a usar um plano alimentar com maior déficit energético no início do programa, número de consultas médicas (*Appointments*), e engajamento (*Engagement* – a taxa de frequência semanal de pesagens de um participante, ou

seja, assume o valor 1 se a pessoa se pesou uma vez por semana, menos (mais) que 1 se o participante se pesou menos (mais) de uma vez por semana).

Os modelos anteriores, embora estimados com diversos controles, são de natureza correlacional. Assim, para investigar um possível efeito causal, empregamos uma abordagem de pareamento denominado "*coarsened exact matching*" (CEM) (Iacus, King, and Porro 2012), na qual pareamos observações com base nas variáveis de controles observáveis. Assim, construímos um grupo controle semelhante ao grupo de tratamento (aqueles que receberam semaglutida), criando condições para investigar possíveis relações de causalidade.

## RESULTADOS

### 1. Estatística descritiva

As Tabelas 1 a 6 mostram as estatísticas resumidas para cada amostra. Como cada mês tem uma amostra diferente, fornecemos estatísticas descritivas para cada mês. Podemos ver que a perda média de peso no primeiro mês é de cerca de 2% e cresce para cerca de 5% nos meses 5 e 6. Em todas as amostras a maioria é do sexo feminino e a idade média é de 36 anos.

**Tabela 1** - estatísticas descritivas da amostra do primeiro mês

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
Weight loss (percentile)	525	2.085	2.092	-2.513	11.689
Semaglutide Prescription	525	.173	.379	0	1
Smoker	525	.139	.346	0	1
Drinker	525	.573	.495	0	1
Age	525	36.15	9.526	16	68
Female	525	.589	.493	0	1
Initial BMI	525	28.678	5.896	17.8	57.6
Protein-Fruit (first plan)	525	.364	.482	0	1
Appointments	525	.931	.331	0	2
Engagement	525	.86	.186	.25	1

**Tabela 2** - estatísticas descritivas da amostra do segundo mês

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
Weight loss (percentile)	450	3.143	2.964	-2.513	11.689
Semaglutide Prescription	450	.16	.367	0	1
Smoker	450	.133	.34	0	1
Drinker	450	.576	.495	0	1
Age	450	36.293	9.408	16	68
Female	450	.567	.496	0	1
Initial BMI	450	28.665	5.681	17.8	52.6
Protein-Fruit (first plan)	450	.378	.485	0	1
Appointments	450	1.72	.595	0	5
Engagement	450	.84	.175	.25	1

**Tabela 3** - estatísticas descritivas da amostra do terceiro mês

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
Weight loss (percentile)	389	4.067	3.704	-2.513	11.689
Semaglutide Prescription	389	.159	.367	0	1
Smoker	389	.141	.349	0	1
Drinker	389	.568	.496	0	1
Age	389	36.532	9.62	16	68
Female	389	.55	.498	0	1
Initial BMI	389	28.42	5.524	17.8	52
Protein-Fruit (first plan)	389	.386	.487	0	1
Appointments	389	2.262	.824	0	6
Engagement	389	.692	.212	.125	1



**Tabela 4** - estatísticas descritivas da amostra do quarto mês

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
Weight loss (percentile)	336	4.528	4.136	-2.513	11.689
Semaglutide Prescription	336	.161	.368	0	1
Smoker	336	.125	.331	0	1
Drinker	336	.548	.498	0	1
Age	336	36.682	9.696	16	68
Female	336	.554	.498	0	1
Initial BMI	336	29.115	5.887	17.8	52.6
Protein-Fruit (first plan)	336	.372	.484	0	1
Appointments	336	2.685	1.02	0	7
Engagement	336	.788	.2	.125	1

**Tabela 5**- estatísticas descritivas da amostra do quinto mês

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
Weight loss (percentile)	293	5.043	4.223	-2.513	11.689
Semaglutide Prescription	293	.147	.354	0	1
Smoker	293	.126	.333	0	1
Drinker	293	.539	.499	0	1
Age	293	36.696	9.695	21	68
Female	293	.543	.499	0	1
Initial BMI	293	29.101	5.983	17.8	57.6
Protein-Fruit (first plan)	293	.372	.484	0	1
Appointments	293	3.253	1.213	0	8
Engagement	293	.779	.191	.2	1

**Tabela 6** - estatísticas descritivas da amostra do sexto mês

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
Weight loss (percentile)	268	4.917	4.359	-2.513	11.689
Semaglutide Prescription	268	.157	.364	0	1
Smoker	268	.127	.333	0	1
Drinker	268	.549	.499	0	1
Age	268	36.795	10.095	16	68
Female	268	.53	.5	0	1
Initial BMI	268	29.051	6.021	19.5	52.6
Protein-Fruit (first plan)	268	.384	.487	0	1
Appointments	268	3.66	1.369	0	9
Engagement	268	.758	.199	.167	1

## 2. Modelo principal

A Tabela 7 apresenta os principais resultados. Podemos observar que não há diferenças no percentual de peso perdido relacionadas à prescrição da semaglutida. Assim, ambos os grupos perderam peso de forma semelhante em termos de pontos percentuais. A Figura 1 mostra esse efeito graficamente.

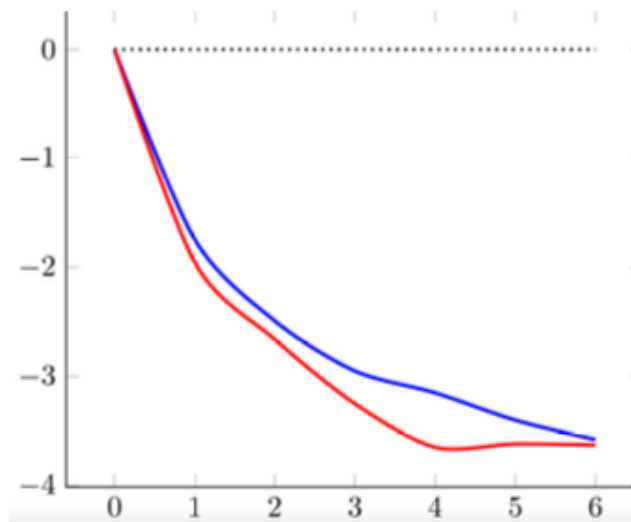
**Tabela 7** - modelos de mínimos quadrados ordinários

	1 month	2 months	3 months	4 months	5 months	6 months
Semaglutide Prescription	-0.110 (0.233)	0.355 (0.365)	0.481 (0.450)	0.403 (0.546)	0.529 (0.630)	-0.515 (0.603)
Smoker	0.134 (0.267)	0.572 (0.392)	-0.0807 (0.525)	-0.0921 (0.653)	0.384 (0.673)	-0.496 (0.704)
Drinker	0.121 (0.191)	-0.114 (0.279)	-0.293 (0.347)	-0.480 (0.402)	-0.674 (0.452)	0.170 (0.469)
Age	0.0174 (0.00906)	0.0277* (0.0138)	0.0458** (0.0167)	0.0274 (0.0200)	0.0250 (0.0224)	0.0210 (0.0221)
Female	-0.185 (0.178)	-0.578* (0.258)	-0.927** (0.330)	-0.437 (0.395)	-0.857* (0.424)	-0.815 (0.449)
Initial BMI	0.0914*** (0.0181)	0.170*** (0.0257)	0.240*** (0.0295)	0.270*** (0.0334)	0.250*** (0.0368)	0.295*** (0.0341)
Protein-Fruit (first plan)	0.463* (0.184)	0.567* (0.272)	0.890** (0.340)	0.538 (0.414)	0.195 (0.468)	-0.112 (0.459)
Appointments	-0.277 (0.303)	0.303 (0.233)	0.467* (0.221)	0.429* (0.208)	0.442* (0.190)	0.364* (0.176)
Engagement	1.760*** (0.486)	3.326*** (0.761)	3.569*** (0.997)	5.422*** (1.121)	6.055*** (1.283)	6.959*** (1.258)
Constant	-2.549*** (0.662)	-5.998*** (0.953)	-8.117*** (1.245)	-9.498*** (1.428)	-8.679*** (1.529)	-10.50*** (1.449)
Observations	525	450	389	336	293	268
$R^2$	0.130	0.226	0.286	0.297	0.289	0.351

Standard errors in parentheses

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$

**Figura 1** - percentual de peso perdido por semana (vermelho = com semaglutida, azul = sem semaglutida)



Os principais impulsionadores da perda de peso são o engajamento e o IMC inicial. Assim, observamos que a prescrição de semaglutida não teve efeito adicional na perda de peso em uma amostra que também sofreu intervenções para mudanças na dieta e no estilo de vida. Portanto, este artigo é importante para descrever os efeitos do uso da semaglutida como complemento de um programa de dieta balanceada e exercícios.

### 3. Matching

Os resultados são apresentados na Tabela 8 e refletem nossos principais resultados. Não encontramos diferença significativa no percentual de perda de peso entre os grupos de tratamento e controle. Isso reforça que a prescrição da semaglutida não oferece nenhum benefício adicional aos participantes de um programa que promove mudança do estilo de vida através de uma dieta balanceada e uma rotina de exercícios.

**Tabela 8** - modelos de regressão com amostras pareadas ("matching")

	1 month	2 months	3 months	4 months	5 months	6 months
Semaglutide Prescription	-0.195 (0.240)	0.203 (0.350)	0.480 (0.476)	0.488 (0.573)	0.459 (0.683)	-0.494 (0.721)
Constant	2.122*** (0.0926)	3.038*** (0.140)	3.862*** (0.189)	4.268*** (0.239)	4.835*** (0.272)	5.085*** (0.299)
Observations	711	592	517	437	366	317
R <sup>2</sup>	0.001	0.001	0.002	0.002	0.002	0.002

Standard errors in parentheses

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ 

## DISCUSSÃO

Participantes do programa de mudança do estilo de vida oferecido pela Liti que preencheram critérios de indicação, e para os quais foi prescrito a semaglutida, não tiveram desfechos de perda de peso diferentes daqueles para quem a droga não foi prescrita. Uma vez que os dados para esse estudo vieram de um cenário de mundo real, não foi possível verificar a aderência ou a duração precisa do período de uso do medicamento. Apesar de termos observado que as doses utilizadas pelos participantes foi menor do que aquela formalmente recomendada para o tratamento da obesidade, essa era prática corrente à época, quando a semaglutida injetável (Ozempic) vinha sendo utilizada "off-label" para fins de promover o emagrecimento. Os motivos para a não progressão da dose deste medicamento até os níveis considerados terapêuticos não foram sistematicamente avaliados, mas supõe-se ser, entre outros, o custo excessivo e os efeitos colaterais (Wadden et al. 2023).

A média de perda de peso em 6 meses (5%) na amostra estudada se assemelha à observada em outros estudos clínicos que avaliaram a eficácia de programas de mudança do estilo de vida no tratamento da obesidade (Prevention Program 2002; Wadden et al. 2009; Haywood and Sumithran 2019), e é considerada bem-sucedida uma vez que leva à melhora ou diminuição do risco de desenvolvimento de condições

médicas relacionadas à obesidade para muitos pacientes (Wadden, Tronieri, and Butryn 2020).

O engajamento dos participantes, medido utilizando-se a taxa de frequência de pesagem semanal, é uma das variáveis de maior relevância estatística nos modelos estudados. Quanto maior a frequência de pesagem, maior é a perda de peso. Esse efeito já foi descrito em outros estudos publicados na literatura médica e é atribuído ao componente de automonitoramento (Patel, Wakayama, and Bennett 2021), aumentando a autoeficácia e a responsabilidade (Kitsantas 2000), conforme descrito pelo modelo da teoria da auto-regulação (Bandura 1991).

A observação de que participantes com maior índice de massa corporal apresentam maior perda de peso ao longo de 6 meses de acompanhamento é alinhada com os achados de outros estudos (Teixeira et al. 2005; Jackson, Beeken, and Wardle 2014) e é pelo menos em parte atribuída a percepções mais precisas acerca do peso individual e taxas mais altas de adesão ao tratamento entre esses indivíduos (Gregory et al. 2008).

## **CONCLUSÃO**

Os participantes de um programa de mudança do estilo de vida tiveram resultados significativos de perda de peso com e sem a prescrição de semaglutida, não se observando diferenças significativas entre eles em termos de percentual de peso perdido. Os resultados sugerem que pequenas doses de semaglutida, um tratamento atualmente em tendência para perda de peso no Brasil, podem não potencializar os efeitos desta intervenção remota, indicando que uma solução completa de estilo de vida "high-touch" aprimorada por tecnologia pode oferecer um tratamento eficiente alternativo à medicação, condicional a características individuais. Vale ressaltar que uma limitação importante foi que os grupos foram auto-selecionados, podendo-se inferir que os pacientes menos motivados e engajados poderão recorrer ao

tratamento medicamentoso - portanto, o efeito da medicação para esses pacientes é relevante por si só. No entanto, os resultados mostram que, dependendo das características individuais dos pacientes, o tratamento com semaglutida não oferece resultados superiores à intervenção no estilo de vida. Análises adicionais adicionando dados de engajamento e características pessoais disponíveis como covariáveis, como níveis basais de atividade física e hábitos alimentares (p.ex., frequência de ingestão e número de porções de alimentos saudáveis vs. não saudáveis), podem indicar se esse é o caso. Um estudo seguinte com desenho experimental, amostra maior e período de acompanhamento prolongado é válido para consolidar tais achados.

## REFERÊNCIAS:

- Bandura, Albert. 1991. "Social Cognitive Theory of Self-Regulation." *Organizational Behavior and Human Decision Processes* 50 (2): 248–87.
- Brasil, Ministério da Saúde: Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Análise em Saúde e. Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. 2022. *Vigitel Brasil 2021: Vigilância de Fatores de Risco E Proteção Para Doenças Crônicas Por Inquérito Telefônico: Estimativas Sobre Frequência E Distribuição Sociodemográfica de Fatores de Risco E Proteção Para Doenças Crônicas Nas Capitais Dos 26 Estados Brasileiros E No Distrito Federal Em 2021 / Ministério Da Saúde, Secretaria de Vigilância Em Saúde, Departamento de Análise Em Saúde E Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. – Brasília: Ministério Da Saúde, 2021.* Edited by Brasília Ministério da Saúde.
- Chen, Yong, and Becky A. Briesacher. 2011. "Use of Instrumental Variable in Prescription Drug Research with Observational Data: A Systematic Review." *Journal of Clinical Epidemiology* 64 (6): 687–700.
- Elmaleh-Sachs, Arielle, Jessica L. Schwartz, Carolyn T. Bramante, Jacinda M. Nicklas, Kimberly A. Gudzone, and Melanie Jay. 2023. "Obesity Management in Adults: A Review." *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 330 (20): 2000–2015.
- Gregory, Cria O., Heidi M. Blanck, Cathleen Gillespie, L. Michele Maynard, and Mary K. Serdula. 2008. "Health Perceptions and Demographic Characteristics Associated with Underassessment of Body Weight." *Obesity* 16 (5): 979–86.
- Haywood, Cilla, and Priya Sumithran. 2019. "Treatment of Obesity in Older

- Persons-A Systematic Review.” *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity* 20 (4): 588–98.
- Hubert, H. B., M. Feinleib, P. M. McNamara, and W. P. Castelli. 1983. “Obesity as an Independent Risk Factor for Cardiovascular Disease: A 26-Year Follow-up of Participants in the Framingham Heart Study.” *Circulation* 67 (5): 968–77.
- Iacus, Stefano M., Gary King, and Giuseppe Porro. 2012. “Causal Inference without Balance Checking: Coarsened Exact Matching.” *Political Analysis: An Annual Publication of the Methodology Section of the American Political Science Association* 20 (1): 1–24.
- Jackson, Sarah E., Rebecca J. Beeken, and Jane Wardle. 2014. “Predictors of Weight Loss in Obese Older Adults: Findings from the USA and the UK.” *Obesity Facts* 7 (2): 102–10.
- Kitsantas, Anastasia. 2000. “The Role of Self-Regulation Strategies and Self-Efficacy Perceptions in Successful Weight Loss Maintenance.” *Psychology & Health* 15 (6): 811–20.
- Nolen-Doerr, Eric, Mary-Catherine Stockman, and Ivania Rizo. 2019. “Mechanism of Glucagon-Like Peptide 1 Improvements in Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity.” *Current Obesity Reports* 8 (3): 284–91.
- Patel, Michele L., Lindsay N. Wakayama, and Gary G. Bennett. 2021. “Self-Monitoring via Digital Health in Weight Loss Interventions: A Systematic Review among Adults with Overweight or Obesity.” *Obesity* 29 (3): 478–99.
- Prevention Program, Diabetes. 2002. “Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin.” *The New England Journal of Medicine* 346 (6): 393–403.
- Rubino, Domenica, Niclas Abrahamsson, Melanie Davies, Dan Hesse, Frank L. Greenway, Camilla Jensen, Ildiko Lingvay, et al. 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: The Journal of the American Medical Association* 325 (14): 1414–25.
- Shmerling, Robert H. 2023. “What Happens When a Drug Goes Viral?” Harvard Health. February 21, 2023.  
<https://www.health.harvard.edu/blog/what-happens-when-a-drug-goes-viral-202302212892>.
- Teixeira, P. J., S. B. Going, L. B. Sardinha, and T. G. Lohman. 2005. “A Review of Psychosocial Pre-Treatment Predictors of Weight Control.” *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity* 6 (1): 43–65.
- Wadden, Thomas A., Ariana M. Chao, Molly Moore, Jena S. Tronieri, Adam Gilden,

- Anastassia Amaro, Sharon Leonard, and John M. Jakicic. 2023. "The Role of Lifestyle Modification with Second-Generation Anti-Obesity Medications: Comparisons, Questions, and Clinical Opportunities." *Current Obesity Reports*, December. <https://doi.org/10.1007/s13679-023-00534-z>.
- Wadden, Thomas A., Jena S. Tronieri, and Meghan L. Butryn. 2020. "Lifestyle Modification Approaches for the Treatment of Obesity in Adults." *The American Psychologist* 75 (2): 235–51.
- Wadden, Thomas A., Delia S. West, Rebecca H. Neiberg, Rena R. Wing, Donna H. Ryan, Karen C. Johnson, John P. Foreyt, et al. 2009. "One-Year Weight Losses in the Look AHEAD Study: Factors Associated with Success." *Obesity* 17 (4): 713–22.
- Wilding, John P. H., Rachel L. Batterham, Melanie Davies, Luc F. Van Gaal, Kristian Kandler, Katerina Konakli, Ildiko Lingvay, et al. 2022. "Weight Regain and Cardiometabolic Effects after Withdrawal of Semaglutide: The STEP 1 Trial Extension." *Diabetes, Obesity & Metabolism* 24 (8): 1553–64.
- World Health Organization. 2021. "Obesity and Overweight." June 9, 2021. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight/>
- Zhang, Cuilin, Kathryn M. Rexrode, Rob M. van Dam, Tricia Y. Li, and Frank B. Hu. 2008. "Abdominal Obesity and the Risk of All-Cause, Cardiovascular, and Cancer Mortality: Sixteen Years of Follow-up in US Women." *Circulation* 117 (13): 1658–67.