

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Μελλοντικές θεραπείες για την παχυσαρκία

Α. Γαλανοπούλου¹, Α. Παπαζαφειροπούλου²¹ Κέντρο Υγείας Γκούρα, Κορινθία, ² Α' Παθολογικό Τμήμα & Διαβητολογικό Κέντρο ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παχυσαρκία είναι μια χρόνια ασθένεια που σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η βαριατρική χειρουργική μπορεί να οδηγήσει σε παρατεταμένη μακροχρόνια απώλεια βάρους και βελτίωση πολλαπλών επιπλοκών που σχετίζονται με την παχυσαρκία, αλλά δεν αποτελεί μέθοδο που μπορεί να επεκταθεί σε πληθυσμιακό επίπεδο. Τα τελευταία χρόνια, οι φαρμακοθεραπείες που βασίζονται στις ορμόνες του εντέρου για την παχυσαρκία και τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) έχουν εξελιχθεί με γοργούς ρυθμούς. Οι συνδυασμοί του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP1) με άλλες ορμόνες του εντέρου [εξαρτώμενο από τη γλυκόζη ινσουλινοτροπικό πολυπεπίδιο (GIP), γλυκαγόνη, και αμυλίνη] ως διπλοί ή τριπλοί αγωνιστές βρίσκονται υπό έρευνα για την ενίσχυση και τη συμπλήρωση των επιδράσεων του GLP1 στη μακροχρόνια απώλεια βάρους και στις επιπλοκές που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Η τριζεπατίδη, ένας διπλός αγωνιστής των υποδοχέων GLP1 και GIP, σηματοδοτεί μια νέα εποχή στη φαρμακοθεραπεία της παχυσαρκίας, στην οποία ένας συνδυασμός ορμονών του εντέρου θα μπορούσε να προσεγγίσει την απώλεια βάρους που επιτυγχάνεται με τη βαριατρική χειρουργική. Σε αυτήν την ανασκόπηση, συζητάμε τις αναδυόμενες θεραπείες παχυσαρκίας με έμφαση στους συνδυασμούς ορμονών του εντέρου και την έννοια μιας πλειοτροπικής προσέγγισης για τη διαχείριση της παχυσαρκίας.

Λέξεις ευρετηρίου: παχυσαρκία, φαρμακοθεραπεία, τριζεπατίδη, ορμόνες του εντέρου

Α. Γαλανοπούλου, Α. Παπαζαφειροπούλου. Μελλοντικές θεραπείες για την παχυσαρκία. Επιστημονικά Χρονικά 2024; 29(2): 152-165

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι παγκόσμιες εκτιμήσεις για τον επιπολασμό της παχυσαρκίας (τουλάχιστον 15% των ενηλίκων) και του διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) (>9% των ενηλίκων) συνεχίζουν να αυξάνονται, με ιδιαίτερη ανησυχία για τον πολύ υψηλό επιπολασμό της παχυσαρκίας (>25% των ενηλίκων) και του ΣΔ2 (>13% των ενηλίκων) σε αρκετές περιοχές της Αμερικής, της Μέσης Ανατολής, αλλά και μεταξύ των νησιωτικών κοινοτήτων του Ειρηνικού [1,2].

Η παχυσαρκία είναι ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου για ΣΔ2, ενώ πάνω από τα δύο τρίτα των ασθενών είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι τη στιγμή της διάγνωσης. Τόσο η παχυσαρκία όσο και ο ΣΔ2 συνδέονται με υψηλή ευαισθησία για πολλές συννοσηρότητες, συμπεριλαμβανομένης και της μη αλκοολικής λιπώδους διήθησης του ήπατος, αλλά και των καρδιαγγειακών και νεφρικών παθήσεων, που συμβάλλουν σημαντικά στην πρόωρη θνησιμότητα [3].

Αν και η μείωση του βάρους μπορεί να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο και την εξέλιξη του ΣΔ2 και των συννοσηροτήτων του, η επαρκής απώλεια βάρους είναι εμφανώς δύσκολο να επιτευχθεί και να διατηρηθεί μόνο με αλλαγές στον τρόπο ζωής [4]. Η δράση της ινσουλίνης στη μείωση της γλυκόζης σχετίζεται με την αύξηση βάρους. Έτσι, μεγάλη προσοχή εστιάζεται σε άλλες παρεμβάσεις που βασίζονται σε πεπτίδια που μπορούν να αντιμετωπίσουν τόσο την υπεργλυκαιμία όσο και την υπερβολική παχυσαρκία.

Οι αγωνιστές του αγωνιστές των υποδοχέων του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου-1 (GLP-1RAs) έχουν αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματικοί ως παράγοντες μείωσης της γλυκόζης και του σωματικού βάρους στη διαχείριση υπέρβαρων ή παχύσαρκων ατόμων με ΣΔ2 και είναι πλέον διαθέσιμοι στις περισσότερες χώρες, ως ενέσιμα σκευάσματα μιας φοράς ημερησίως και μιας φοράς εβδομαδιαίως [5]. Καταστέλλουν τις μεταγευματικές τιμές της γλυκόζης, ενισχύοντας την διεγερόμενη από θρεπτικά συστατικά έκκριση ινσουλίνης, μειώνοντας την έκκριση γλυκαγόνης και καθυστερώντας την γαστρική κένωση και διευκολύνουν την απώλεια βάρους με τη βοήθεια αισθήματος κορεσμού, το οποίο επιτυγχάνεται μέσω νευρωνικών διαδικασιών. Τα συσσωρευμένα στοιχεία για τις ευεργετικές καρδιαγγειακές επιδράσεις αυτών των παραγόντων έχουν πρόσφατα ισχυροποιήσει τη σημασία τους στις κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας, ειδικά σε ό, τι αφορά παχύσαρκους ασθενείς με ΣΔ2 και αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο [6,7].

Ένας άλλος παράγοντας μείωσης της γλυκόζης με βάση το πεπτίδιο είναι ηπραμλιντίδη (Symlin), η οποία είναι ανάλογο της αμυλίνης (πολυπεπτίδιο αμυλοειδούς νησίδας - IAPP) με μειωμένη τάση να σχηματίζει αμυλοειδή ινίδια. Αυτή η ένωση έχει χρησιμοποιηθεί σε περιορισμένο βαθμό, ως πρόσθετο στην ινσουλίνη, κυρίως στις ΗΠΑ, λόγω της ικανότητάς της να μειώνει την έκκριση γλυκαγόνης, να καθυστερεί τη γαστρική κένωση και να προκαλεί μείωση της όρεξης [8].

ΔΙΑΓΩΝΙΣΤΕΣ GLP1 ΚΑΙ GIP

Η GIP είναι μια ορμόνη που εκκρίνεται από τη νήσιδα ως απόκριση στην πρόσληψη τροφής. Διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης, αυξάνει την έκκριση γλυκαγόνης και την ικανότητα ρύθμισης λιπιδίων του λιπώδους ιστού. [9,10] Σε προ-κλινικά μοντέλα, η ταυτόχρονη ενεργοποίηση των υποδοχέων GLP1 και GIP είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στη μείωση του σωματικού βάρους και μείωσης της γλυκόζης, σε σύγκριση με την ενεργοποίηση του κάθε υποδοχέα ξεχωριστά. [9,11,12]

ΤΙΡΖΕΠΑΤΙΔΗ

Τα πρώτα αποτελέσματα που σχετίζονται με τη συνεργική επίδραση των GIP και GLP-1RAs στον άνθρωπο, προήλθαν από μελέτες περιορισμένου μεγέθους δείγματος στις οποίες παρατηρήθηκε η συνεργική επίδραση στα επίπεδα ινσουλίνης και στην ανοχή στη γλυκόζη, μέσω έγχυσης και των δύο μορίων κατά τη διάρκεια μιας δοκιμασίας ανοχής

γλυκόζης από το στόμα (OGTT). Στη συνέχεια, διεξήχθησαν μελέτες φάσης 1 και 2, στις οποίες η τριζεπατίδη συγκρίθηκε με ένα εικονικό φάρμακο και τα αποτελέσματα ήταν η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, αλλά και οι αλλαγές στην αρχική τιμή της HbA1c μετά από μερικές εβδομάδες. Αυτές οι μελέτες έδειξαν ότι η τριζεπατίδη όχι μόνο βελτίωσε τον γλυκαιμικό έλεγχο αλλά μείωσε και το σωματικό βάρος.

Σε μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 1, στην οποία οι συμμετέχοντες είτε έλαβαν τριζεπατίδη, είτε εικονικό φάρμακο, οι Coskun et al. απέδειξαν τη σημαντική επίδραση στην απώλεια βάρους σε υγιή άτομα και ασθενείς με ΣΔ2 μέσα σε μόλις 4 εβδομάδες από τη θεραπεία [13]. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, σχεδιάστηκαν μελέτες φάσης 3 με τριζεπατίδη και αναπτύχθηκε η μελέτη SURPASS, η οποία περιλαμβάνει τις ακόλουθες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές: α) SURPASS-1, μονοθεραπεία με τριζεπατίδη, β) SURPASS-2, τριζεπατίδη έναντι σεμαγλουτίδης, γ) SURPASS-3, τριζεπατίδη έναντι ινσουλίνης degludec, δ) SURPASS-4, τριζεπατίδη έναντι ινσουλίνης glargine σε εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, ε) SURPASS-5, τριζεπατίδη ως πρόσθετο βασικής ινσουλίνης, 6) SURPASS-6, τριζεπατίδη έναντι ινσουλίνης lispro σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με ινσουλίνη glargine και 7) SURPASS-Jmono, τριζεπατίδη έναντι ντουλαγλουτίδης [14]. Πρόσθετες λεπτομέρειες σχετικά με άλλες εν εξελίξει δοκιμές με τριζεπατίδη σε ασθενείς με ΣΔ2 μπορούν να αναζητηθούν στην ηλεκτρονική διεύθυνση <http://clinicaltrials.gov>.

Επιπλέον, διεξήχθη μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 3, στην οποία επιλέχθηκαν ενήλικες με ΔΜΣ μεγαλύτερο από 30 kg/m² ή 27 kg/m² με τουλάχιστον μία επιπλοκή που σχετίζεται με την παχυσαρκία, εκτός από τον ΣΔ2. Σε αυτή τη μελέτη, η τριζεπατίδη συγκρίθηκε με ένα εικονικό φάρμακο (SURMOUNT-1). Πολλές μελέτες SURMOUNT σε ασθενείς με παχυσαρκία βρίσκονται σε εξέλιξη (<http://clinicaltrials.gov>).

Στη μελέτη SURPASS-1, στην οποία συμμετείχαν 705 ασθενείς με ΣΔ2 εκτός τιμών στόχου, όπου έγινε παρέμβαση με διαίτα και σωματική δραστηριότητα, συγκρίθηκαν η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η ανοχή στην τριζεπατίδη και σε εικονικό φάρμακο. Η κοόρτη είχε διάρκεια διαβήτη 4,7 έτη, μέση τιμή γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) 7,9% και ΔΜΣ 31,9 kg/m². Στις 40 εβδομάδες, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της HbA1c ανάλογη με τη δόση του φαρμάκου που χρησιμοποιήθηκε (-1,87% με 5 mg τριζεπατίδης, -1,89% με 20 mg τριζεπατίδης και -2,07% με 15 mg τριζεπατίδης έναντι +0,04% με το εικονικό φάρμακο). Η απώλεια βάρους κυμάνθηκε από 7 έως 9,5 kg με την τριζεπατίδη και υπήρξε 10,1% μεγαλύτερη μείωση του βάρους με την τριζεπατίδη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Δεν αναφέρθηκε σοβαρή υπογλυκαιμία και τα γαστρεντερικά συμπτώματα ήταν οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα της τριζεπατίδης [15].

Η τριζεπατίδη συγκρίθηκε με τη σεμαγλουτίδη που χορηγείται μία φορά την εβδομάδα από το στόμα στη μελέτη SURPASS-

2, μια ανοιχτή κλινική δοκιμή φάσης 3 με παρακολούθηση 40 εβδομάδων στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς με ΣΔ2 με ΔΜΣ ≥ 25 kg/m² και HbA1c 7–10,5%, παρά τη λήψη μιας δόσης τουλάχιστον 1500 mg μετφορμίνης ημερησίως. Στη μελέτη SURPASS-2, τα μέσα επίπεδα HbA1c ήταν 8,28%, και το μέσο σωματικό βάρος ήταν 93,7 kg. Η τριζεπατιδίη, και στις τρεις δόσεις, αποδείχθηκε ανώτερη από τη σεμαγλουτιδίη 1 mg, στην επίτευξη του πρωτεύοντος στόχου μείωσης της HbA1c. Επιπλέον, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη επίδραση της τριζεπατιδής στη δοσοεξαρτώμενη μείωση σωματικού βάρους έναντι της σεμαγλουτιδής (εκτιμώμενη διαφορά θεραπείας -1,9 kg, -3,6 kg και -5,5 kg για τις τρεις δόσεις · $p < 0,001$ για όλες τις συγκρίσεις) [16].

Στη μελέτη SURPASS-3, εγγράφηκαν 1947 ασθενείς με ΣΔ2 με ελλιπή γλυκομεταβολικό έλεγχο που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μετφορμίνη, με ή χωρίς αναστολείς SGLT2, και αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της τριζεπατιδής έναντι της τιτλοποιημένης ινσουλίνης degludec. Στην αρχή, η μέση HbA1c ήταν $8,17 \pm 0,91\%$, και το μέσο σωματικό βάρος ήταν $94,3 \pm 20,1$ kg. Η κύρια έκβαση ήταν η μείωση της HbA1c από την αρχική τιμή στις 52 εβδομάδες. Η τριζεπατιδίη, στις τρεις δόσεις, αποδείχθηκε ανώτερη από την τιτλοποιημένη ινσουλίνη degludec, με μεγαλύτερες μειώσεις της HbA1c και του σωματικού βάρους την εβδομάδα 52, καθώς και χαμηλότερο κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Και οι τρεις δόσεις τριζεπατιδής μείωσαν το σωματικό βάρος (-7,5 kg σε -12,9 kg), ενώ η ινσουλίνη degludec αύξησε το σωματικό βάρος κατά 2,3 kg [17].

Στη μελέτη SURPASS-4, το 2002, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της τριζεπατιδής αξιολογήθηκαν σε διαβητικούς ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο (CV) ή υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων που έλαβαν θεραπεία με μετφορμίνη, σουλφονουλουρία ή αναστολείς SGLT2. Η μέση διάρκεια της νόσου ήταν 11,8 χρόνια, με μέση HbA1c 8,52% και μέσο σωματικό βάρος 90,3 kg. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η αλλαγή της αρχικής τιμής της HbA1c, σε χρονικό διάστημα 52 εβδομάδων μετά τη θεραπεία, με 10 mg τριζεπατιδής, 15 mg τριζεπατιδής ή ινσουλίνη glargine. Στις 52 εβδομάδες, οι αλλαγές στη μέση τιμή HbA1c ήταν $-2,43 \pm 0,05\%$, $-2,58 \pm 0,05\%$ και $-1,44 \pm 0,03\%$, με 10 mg τριζεπατιδής και 15 mg τριζεπατιδής και ινσουλίνη glargine, αντίστοιχα. Η θεραπεία με τριζεπατιδίη μείωσε το σωματικό βάρος κατά 11,7 kg σε σύγκριση με την ινσουλίνη glargine. Όσον αφορά στο προφίλ ασφάλειας, λιγότερα επεισόδια υπογλυκαιμίας ($\text{glu} < 54$ mg/dl) εμφανίστηκαν στην ομάδα θεραπείας με τριζεπατιδίη από ό, τι στην ομάδα θεραπείας με glargine (6-9% έναντι 19%). Το εύρημα αυτό ήταν πιο σημαντικό στους ασθενείς που δεν ελάμβαναν σουλφονουλουρίες (1-3% έναντι 16%). Ωστόσο, περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα, όπως ναυτία, έμετος, διάρροια και μειωμένη όρεξη, εμφανίστηκαν στην ομάδα θεραπείας με τριζεπατιδίη και απαιτήθηκε μείωση της δοσολογίας [18].

Η SURPASS-5 ήταν τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη, φάσης 3. Ήταν πολυκεντρική, διάρκειας 40 εβδομάδων και συνέκρινε την τριζεπατιδίη με εικονικό φάρμακο, σε ασθενείς με ΣΔ2, ανεπαρκώς

ρυθμισμένους, σε θεραπεία με ινσουλίνη glargine, με ή χωρίς προσθήκη μετφορμίνης. Η τριζεπατίδη ήταν ανώτερη από το εικονικό φάρμακο, έκβαση που εκτιμήθηκε λόγω της διαφοράς στο ποσοστό μείωσης της HbA1c (10 mg: -1,53% διαφορά, 97,5% CI-1,80 έως -1,27%, $p < 0,001$ · 15 mg: -1,47% διαφορά · 97,5% CI-1,75 έως -1,20%, $p < 0,001$). Την εβδομάδα 40, μια μέση αλλαγή στο σωματικό βάρος από την αρχική τιμή, ανάλογη με τη δόση που χρησιμοποιήθηκε, παρατηρήθηκε ως εξής: -5,4 kg με 5 mg τριζεπατίδης, -7,5 kg με 10 mg τριζεπατίδης, -8,8 kg με 15 mg τριζεπατίδης και 1,6 kg με το εικονικό φάρμακο (όλα $p < 0,001$). Επιπλέον, περισσότερες γαστρεντερικές παρενέργειες εμφανίστηκαν στην ομάδα θεραπείας με τριζεπατίδη, συγκριτικά με την ομάδα εικονικού φαρμάκου [19].

Η μελέτη SURPASS-6 συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της τριζεπατίδης με την ινσουλίνη lispro χορηγούμενη τρεις φορές ημερησίως, με ή χωρίς προσθήκη μετφορμίνης, σε έναν πληθυσμό με ΣΔ2. Το κύριο αποτέλεσμα ήταν η αλλαγή της HbA1c σε σύγκριση με την αρχική τιμή. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα αποτελέσματα επειδή η ημερομηνία ολοκλήρωσης της μελέτης ήταν η 1η Νοεμβρίου 2022.

Η μελέτη SURPASS AP-Combo ήταν μια τυχαίοποιημένη ανοιχτή δοκιμή φάσης 3, που συνέκρινε την επίδραση της τριζεπατίδης έναντι της ινσουλίνης glargine σε ασθενείς με ΣΔ2 που ελάμβαναν μετφορμίνη, με ή χωρίς προσθήκη σουλφονουλουρίας. Το αποτέλεσμα ήταν η αλλαγή της HbA1c σε σύγκριση με την αρχική τιμή. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα

αποτελέσματα επειδή δεν έχουν ακόμη δημοσιευθεί.

Η μελέτη SURPASS J-mono ήταν μια δοκιμαστική μονοθεραπεία φάσης 3 με τριζεπατίδη σε σύγκριση με τη ντουλαγλουτίδη 0,75 mg σε ασθενείς με ΣΔ2. Το πρωταρχικό αποτέλεσμα ήταν η αλλαγή της HbA1c σε σύγκριση με την αρχική τιμή. Η τριζεπατίδη ήταν ανώτερη, αφού εκτιμήθηκε διαφορά στο ποσοστό μείωσης της HbA1c (5 mg: -2,37%, 95% CI-1,27 έως -0,90%, $p < 0,001$ · 10 mg: -2,55%, 95% CI -1,45 έως -1,08%, $p < 0,001$, 15 mg: -2,82%, 95% CI -1,71 έως -1,35%, $p < 0,001$). Την εβδομάδα 52, μια μέση αλλαγή στο σωματικό βάρος από την αρχική τιμή παρατηρήθηκε ως εξής: -5,8 kg με 5 mg τριζεπατίδης, -8,5 kg με 10 mg τριζεπατίδης, -10,7 kg με 15 mg τριζεπατίδης και 0,5 kg με ντουλαγλουτίδη (όλα $p < 0,001$) [20].

Η μελέτη SURMOUNT-1 ήταν μια πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, μελέτη φάσης 3, στην οποία συμπεριλήφθηκαν 2539 ενήλικες με ΔΜΣ μεγαλύτερο από 30 kg/m² ή 27 kg/m² και τουλάχιστον μία επιπλοκή που σχετίζεται με την παχυσαρκία, εκτός από τον ΣΔ2. Η τριζεπατίδη συγκρίθηκε με ένα εικονικό φάρμακο. Σε αυτήν την κοόρτη, το μέσο σωματικό βάρος ήταν 104,8 kg και ο μέσος ΔΜΣ ήταν 38,0 kg/m². Σημαντικό αποτέλεσμα ήταν το ποσοστό μείωσης $\geq 5\%$ του ΔΜΣ, στις 72 εβδομάδες από την αρχική τιμή. Στις 72 εβδομάδες, η μείωση του σωματικού βάρους ανάλογα με τη δόση της τριζεπατίδης που χρησιμοποιήθηκε διαμορφώθηκε ως εξής: παρατηρήθηκε αλλαγή -15% (95% CI -15,9 σε -14,2) με εβδομαδιαία δόση 5 mg τριζεπατίδης, μια αλλαγή -19,5% (95% CI, -20,4 σε -18,5) παρατηρήθηκε με εβδομαδιαία δόση 10 mg

τιρζεπατίδης, ενώ -20,9% (95% CI, -21,8 έως -19,9) με δόσεις 15 mg τирζεπατίδης και μεταβολή -3,1% (95% CI, -4,3 έως -1,9) με το εικονικό φάρμακο ($p < 0,001$ για όλες τις συγκρίσεις με εικονικό φάρμακο). Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν μείωση σωματικού βάρους $\geq 5\%$ συσχετίστηκε επίσης με τη δόση της τирζεπατίδης ως εξής: 85% (95% CI, 82 έως 89) με 5 mg τирζεπατίδης, 89% (95% CI, 86 έως 92) με 10 mg τирζεπατίδης, 91% (95% CI, 88 έως 94) με 15 mg τирζεπατίδης και 35% (95% CI, 30 έως 39) με το εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, το 50% (95% CI, 46 έως 54) των ασθενών που ήταν σε θεραπεία με 10 mg τирζεπατίδης και το 57% (95% CI, 53 έως 61) από αυτούς που έλαβαν θεραπεία με 15 mg τирζεπατίδης είχαν μείωση σωματικού βάρους κατά 20 % ή περισσότερο, σε σύγκριση με το 3% (95% CI, 1 έως 5) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου ($p < 0,001$ για όλες τις συγκρίσεις με το εικονικό φάρμακο).

Επιπλέον, μια μείωση στο συνολικό σωματικό λίπος αναδείχθηκε στις ομάδες που έλαβαν τирζεπατίδη σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου, 33,9% έναντι 8,2%, αντίστοιχα. Η μείωση του σωματικού βάρους που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν τирζεπατίδη, συνοδεύτηκε από βελτίωση όλων των αξιολογημένων παραγόντων καρδιαγγειακού και μεταβολικού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της περιφέρειας μέσης, του επιπέδου ινσουλίνης νηστείας, της συστολικής αρτηριακής πίεσης, της διαστολικής αρτηριακής πίεσης και του προφίλ λιπιδίων. Επιπρόσθετα, οι περισσότεροι από τους ασθενείς στις ομάδες τирζεπατίδης που είχαν προδιαβήτη στην αρχή ($>95\%$), είχαν αναπτύξει νορμογλυκαιμία σε σύγκριση με το 62% των συμμετεχόντων που έλαβαν εικονικό

φάρμακο. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν γαστρεντερικά συμπτώματα, τα οποία ήταν ήπια έως μέτρια σε ένταση και εμφανίστηκαν σε βαθμό ανάλογο της κλιμάκωσης της δοσολογίας [21].

Ωστόσο, τα οφέλη της τирζεπατίδης δεν περιορίζονται μόνο στην απώλεια βάρους και στον γλυκαιμικό έλεγχο. Ενδιαφέροντα δεδομένα προέκυψαν από υπο-μεταanalύσεις τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών, σχετικά με τη νεφροπροστασία, την καρδιαγγειακή ασφάλεια, τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (NAFLD) και τη γνωστική εξασθένηση. Μια post-hoc ανάλυση δεδομένων από το SURPASS-4, έδειξε ότι η τирζεπατίδη είναι αποτελεσματική στη μείωση του κινδύνου επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας σε σύγκριση με την ινσουλίνη glargine. Η θεραπεία με τирζεπατίδη επιβράδυνε τη μείωση του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR) και μείωσε την αναλογία αλβουμίνης/κρεατινίνης στα ούρα (UACR) με κλινικά σημαντικό τρόπο σε σύγκριση με την ινσουλίνη glargine. Οι συμμετέχοντες που έλαβαν τирζεπατίδη, παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά νεφρικής ανεπάρκειας, που ορίζεται ως μείωση του eGFR $\geq 40\%$, εξέλιξη μακρολευκωματουρίας που ορίζεται ως UACR >300 mg/g και εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου [22].

Υπάρχουν επίσης ενθαρρυντικά δεδομένα για την ασφάλεια αυτού του φαρμάκου. Συγκεκριμένα, μια μετα-ανάλυση που περιλαμβάνει τις επτά δοκιμές SURPASS συνέκρινε την τирζεπατίδη με τις ομάδες ελέγχου σχετικά με την εμφάνιση των σημείων

MACE (καρδιαγγειακός θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο και νοσηλευόμενη ασταθής στηθάγχη) και επιβεβαίωσε την καρδιαγγειακή ασφάλεια του φαρμάκου. Στην πραγματικότητα, η τριζεπατίδη δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σημείων MACE και θνησιμότητα από κάθε αιτία σε σύγκριση με τους μάρτυρες [23].

Η θεραπεία με τριζεπατίδη μία φορά την εβδομάδα σε δόσεις των 5 mg, 10 mg και 15 mg, με ελεγχόμενη έκθεση στη θεραπεία έως και 104 εβδομάδες, δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα σε άτομα με ΣΔ2 [23]. Ωστόσο, μια μεγάλη δοκιμή προοπτικής καρδιαγγειακής έκβασης (SURPASS-CVOT, ClinicalTrials.gov NCT04255433) βρίσκεται σε εξέλιξη. Σε αυτή τη δοκιμή, η τριζεπατίδη συγκρίνεται με τη ντουλαγλουτίδη, έναν αγωνιστή των υποδοχέων GLP-1 που έδειξε σημαντική μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου στη μελέτη REWIND [24]. Ο στόχος είναι να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και να αξιολογηθεί η καρδιαγγειακή ασφάλεια της τριζεπατίδης.

Επιπλέον, η τριζεπατίδη είναι επίσης αποτελεσματική στη θεραπεία αναδυόμενων καταστάσεων όπως η μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος (NAFLD). Μια υπο-μελέτη της τυχαιοποιημένης δοκιμής φάσης 3 (SURPASS-3) αξιολόγησε τις αλλαγές στην περιεκτικότητα λίπους του ήπατος, στον κοιλιακό υποδόριο λιπώδη ιστό και στον όγκο του σπλαχνικού λιπώδους ιστού, σε ασθενείς που έλαβαν τριζεπατίδη σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ινσουλίνη

degludec. Η τριζεπατίδη έδειξε σημαντική μείωση της περιεκτικότητας λίπους του ήπατος, του όγκου του σπλαχνικού λιπώδους ιστού και του κοιλιακού υποδόριου λιπώδη ιστού, σε σύγκριση με την ινσουλίνη degludec σε αυτόν τον υπο-πληθυσμό ασθενών με διαβήτη τύπου 2 στη μελέτη SURPASS-3 [25].

Τέλος, η τριζεπατίδη έχει αποδειχθεί ότι έχει νευροπροστατευτικό ρόλο σε κυτταρικά και ζωικά μοντέλα. Πράγματι, σε ζωικά μοντέλα με ήπια τραυματική εγκεφαλική βλάβη, η χορήγηση τριζεπατίδης έχει αποδειχθεί ότι αποκαθιστά πλήρως ελλείμματα οπτικής και μνήμης σε χρονοχωρικό πλαίσιο. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν έναν νευροπροστατευτικό ρόλο που διαδραματίζει η τριζεπατίδη στη γνωστική εξασθένηση. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες σε ανθρώπους, για την καλύτερη κατανόηση και τον καθορισμό των μηχανισμών δράσης αυτού του φαρμάκου στο κεντρικό νευρικό σύστημα [26].

ΔΙΠΛΟΣ ΑΓΩΝΙΣΤΗΣ ΜΕ ΑΜΥΛΙΝΗ

Η αμυλίνη είναι μια ορμόνη που συν-εκκρίνεται με την ινσουλίνη από τα β-κύτταρα του παγκρέατος ως απόκριση στην πρόσληψη τροφής. Συμμετέχει στη ρύθμιση του κορεσμού μέσω δράσεων στον εγκέφαλο και βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο καθυστερώντας την γαστρική κένωση και αναστέλλοντας την έκκριση γλυκαγόνης [27].

Η καγριλιντίδη (Cagrilintide) είναι ένα ανάλογο αμυλίνης μακράς δράσης που χορηγείται μία φορά την εβδομάδα υποδόρια. Σε μια δοκιμή φάσης II, 26 εβδομάδες δόσεων καγριλιντίδης έως 4,5 mg, οδήγησαν σε

μεγαλύτερη απώλεια βάρους σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε άτομα με παχυσαρκία (6,0–10,8% έναντι 3,0%), ενώ στη δόση των 4,5 mg, η καγριλιντιδή ήταν ανώτερη από τη λιραγλουτιδή 3 mg, όσον αφορά στην απώλεια βάρους (10,8% έναντι 9,0%) [28]. Η καγριλιντιδή ήταν καλά ανεκτή, με τις ενοχλήσεις να προέρχονται κυρίως από γαστρεντερικές παρενέργειες, οι οποίες ήταν συγκρίσιμες με αυτές της λιραγλουτιδής. Έτσι, η συνδυασμένη θεραπεία θα μπορούσε να αποφέρει συνεργικά αποτελέσματα όσον αφορά την απώλεια βάρους, μειώνοντας περαιτέρω την όρεξη [27].

Σε μια μελέτη φάσης Ib, ο συνδυασμός καγριλιντιδής 2,4 mg με σεμαγλουτιδή 2,4 mg μία φορά την εβδομάδα (CagriSema) σε άτομα με παχυσαρκία οδήγησε σε 17,1% απώλεια βάρους μετά από 20 εβδομάδες, σε σύγκριση με 9,8%, που πέτυχε ο συνδυασμός εικονικού φαρμάκου με σεμαγλουτιδή 2,4 mg, χωρίς επιδείνωση της ανεκτικότητας [29].

Ένα δελτίο τύπου των αποτελεσμάτων της μελέτης φάσης II αποκάλυψε ότι, σε άτομα με ΣΔ2 και παχυσαρκία, 32 εβδομάδες συνδυασμού καγριλιντιδής με σεμαγλουτιδή (CagriSema) οδήγησαν σε περισσότερη απώλεια βάρους (15,6%) σε σύγκριση με τη σεμαγλουτιδή 2,4 mg (5,1%) και την καγριλιντιδή 2,4 mg (8,1%) μόνη της, καθώς και σε σημαντικότερη μείωση της HbA1c, υποδηλώνοντας πιθανή συνεργική δράση [30]. Ένα πρόγραμμα φάσης III (REDEFINE, NCT05567796) που αξιολογεί την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού καγριλιντιδής με σεμαγλουτιδή σε

διαφορετικούς πληθυσμούς με παχυσαρκία βρίσκεται σε εξέλιξη.

ΔΙΠΛΟΣ ΑΓΩΝΙΣΤΗΣ ΜΕ ΓΛΥΚΑΓΟΝΗ

Η γλυκαγόνη εκκρίνεται από τα α-κύτταρα του παγκρέατος ως απόκριση στα χαμηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Αυξάνει τη γλυκόζη του αίματος μέσω της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης, αλλά επίσης μειώνει την πρόσληψη τροφής, αυξάνει την ενεργειακή δαπάνη και προάγει την οξείδωση των ηπατικών λιπαρών οξέων [31]. Ο συνδυασμός γλυκαγόνης με αγωνιστή GLP1 θα μπορούσε να βελτιώσει την απώλεια βάρους, ενώ παράλληλα προστατεύει από τον διαβητογόνο κίνδυνο της γλυκαγόνης. Τα αρχικά αποτελέσματα από μελέτες σε ζώα ήταν ενθαρρυντικά και οδήγησαν στην ανάπτυξη πολυάριθμων συναγωνιστών GLP1/γλυκαγόνης. Διάφορα επίπεδα αποτελεσματικότητας σχετικά με την απώλεια βάρους, έχουν αναφερθεί σε ανθρώπους με διαφορετικούς συναγωνιστές GLP1/γλυκαγόνης σε κλινικές δοκιμές πρώιμης φάσης.

Σε μια δοκιμή φάσης II σε άτομα με ΣΔ2 και παχυσαρκία, η σουρβοντουτιδή (Survodutide / BI 456906) οδήγησε σε δοσοεξαρτώμενη απώλεια βάρους έως και 9,0% στις 16 εβδομάδες, σε σύγκριση με 1,2% του εικονικού φαρμάκου και 5,4% της θεραπείας με σεμαγλουτιδή 1 mg [32]. Επιπλέον, η HbA1c μειώθηκε περισσότερο με τη σουρβοντουτιδή σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και τη σεμαγλουτιδή 1 mg [33].

Η εφίνοπεγδουτιδή (JJ-64565111; HM12525A) οδήγησε επίσης σε

δοσοεξαρτώμενη απώλεια βάρους έως και 7,2% μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας σε δοκιμή φάσης II και ΣΔ2 σε άτομα με παχυσαρκία. Ωστόσο, η HbA1c δεν βελτιώθηκε [34]. Σε άτομα με παχυσαρκία (χωρίς διαβήτη), η υψηλότερη δόση εφίνοπεγδουτίδης οδήγησε σε απώλεια βάρους 10% μετά από 26 εβδομάδες [35].

Η κοταντουτίδη (cotadutide 300 mg) ήταν ανώτερη σε αποτέλεσμα απώλειας βάρους (5,02%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (0,68%) και τη λιραγλουτίδη 1,8 mg (3,33%), σε μια δοκιμή φάσης Ib 54 εβδομάδων σε άτομα με ΣΔ2 και παχυσαρκία. Επιπλέον, μείωσε την HbA1c σε παρόμοια επίπεδα με αυτά που επιτεύχθηκαν με τη λιραγλουτίδη 1,8 mg [36]. Οι βελτιώσεις που παρατηρήθηκαν στις ηπατικές παραμέτρους με την κοταντουτίδη οδήγησαν σε μια δοκιμή φάσης III που αξιολογούσε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά της στη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH) και την ίνωση (NCT05364931). Σε μια μελέτη φάσης II, η πεμβιντουτίδη (ALT-801) οδήγησε σε δοσοεξαρτώμενη απώλεια βάρους έως και 9,7% μετά από 24 εβδομάδες σε άτομα με παχυσαρκία, και επίσης αξιολογείται ως θεραπεία για τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH) [37]. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με τους διπλούς αγωνιστές GLP1/γλυκαγόνης ήταν γαστρεντερικές (ναυτία και έμετος).

ΤΡΙΠΛΟΣ ΑΓΩΝΙΣΤΗΣ (GLP1/GIP/ΓΛΥΚΑΓΟΝΗ)

Δεδομένης της αποτελεσματικότητας και των πλεονεκτημάτων του διπλού αγωνιστή

υποδοχέα GLP1/GIP (τιρζεπατίδη) και των διπλών αγωνιστών υποδοχέα GLP1/γλυκαγόνης, ένας τριπλός αγωνιστής που στοχεύει και τους τρεις υποδοχείς (GLP1/GIP/γλυκαγόνη) θα μπορούσε να οδηγήσει σε σημαντικότερη απώλεια βάρους και καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο, συγκριτικά με τους διπλούς αγωνιστές [38].

Σε προ-κλινικές μελέτες, η ρετατρουτίδη (LY3437943), ένας νέος τριπλός αγωνιστής, οδήγησε σε περισσότερη απώλεια βάρους σε σύγκριση με την τιρζεπατίδη και βελτίωσε επίσης το γλυκαιμικό προφίλ [39]. Σε μια δοκιμή φάσης Ib σε άτομα με ΣΔ2, η ρετατρουτίδη μία φορά την εβδομάδα υποδορίως για 12 εβδομάδες οδήγησε σε μείωση της HbA1c έως και 1,6% και ανέδειξε δοσοεξαρτώμενη απώλεια βάρους έως και 8,96 kg στην ομάδα της υψηλότερης δόσης [40]. Το προφίλ ασφάλειας της ρετατρουτίδης ήταν συγκρίσιμο με αυτό άλλων ινκρετινών [40]. Μια δοκιμή φάσης II ολοκληρώθηκε πρόσφατα (NCT04881760) και ένα πρόγραμμα φάσης III, ξεκίνησε μέσα στο 2023.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Για την αντιμετώπιση του αυξανόμενου επιπολασμού του υπέρβαρου, της παχυσαρκίας και του ΣΔ2, το πρόσφατο επιστημονικό ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί στη χρήση των αγωνιστών υποδοχέων GLP-1 -μερικοί από τους οποίους είναι σε έλλειψη επί του παρόντος - και στην ανάπτυξη πολυαγωνιστών πεπτιδίων με βάση την ινκρετίνη. Ο πρόσφατα εγκεκριμένος διπλός αγωνιστής GIPR/GLP-1R, η τιρζεπατίδη, καθώς και ο συνδυασμός του

αγωνιστή GLP-1R σεμαγλουτίδη με το μακράς δράσης ανάλογο αμυλίνης (καγριλιντίδη), έχουν δείξει ιδιαίτερα υψηλή αποτελεσματικότητα στη μείωση της γλυκόζης και στη μείωση του σωματικού βάρους σε ασθενείς με ΣΔ2.

Οι ευκαιρίες για πεπτιδικές θεραπείες είναι ενθαρρυντικές και η υιοθέτησή τους

μπορεί να ενισχυθεί εάν μπορεί να εξασφαλιστεί εύκολη χορήγηση με από του στόματος σκευάσματα. Θα μπορούσε κανείς να τοποθετηθεί αισιόδοξα, στο ότι μια νέα εποχή με αναδυόμενες νέες φαρμακευτικές μεθόδους τόσο για το σακχαρώδη διαβήτη όσο και για την παχυσαρκία, έχει ήδη ξεκινήσει.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. World Obesity Atlas 2022. https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof-files/World_Obesity_Atlas_2022.pdf Accessed 7 November 2022
2. International Diabetes Federation Diabetes Atlas 2021. [IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf](https://diabetesatlas.org/) <https://diabetesatlas.org/> Accessed 7 November 2022
3. K. Iglay, H. Hannachi, P.J. Howie, J. Xu, X. Li, S.S. Engelet, et al., Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2016; 32: 1243–1252
4. A.B. Evert, M.J. Franz, Why weight loss maintenance is difficult. *Diabetes Spectr* 2017; 30: 153–156
5. M.A. Nauck, D.R. Quast, J. Wefers, J.J. Meier JJ, GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab* 2021; 46: 1–26
6. M.J. Davies, V.R. Aroda, B.S. Collins, R.A. Gabbay, J. Green, N.A. Maruthur, et al., Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2022; 65: 1925–1966
7. L. Blonde, G.E. Umpierrez, S.S. Reddy, A. Vella, P. Vellanki, et al., American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a diabetes mellitus comprehensive care plan - 2022 update. *Endocr Pract* 2022; 26: 923–1049
8. M.C. Riddle, K.C. Yuen, T.W. de Bruin, K. Herrmann, J. Xu, P. Ohman, et al., Fixed ratio dosing of pramlintide with regular insulin before a standard meal in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 904–907
9. Baggio LL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor Co-agonists for treating metabolic disease. *Mol Metab* 2021; 46: 101090

10. Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW. How may GIP enhance the therapeutic efficacy of GLP-1? *Trends Endocrinol Metab* 2020; 31: 410–21
11. Finan B, Ma T, Ottaway N et al. Unimolecular dual incretins maximize metabolic benefits in rodents, monkeys, and humans. *Sci Transl Med* 2013; 5: 209ra151
12. Gault VA, Kerr BD, Harriott P et al. Administration of an acylated GLP-1 and GIP preparation provides added beneficial glucose lowering and insulinotropic actions over single incretins in mice with type 2 diabetes and obesity. *Clin Sci (Lond)* 2011; 121: 107–17
13. Coskun T, Sloop KW, Loghin C, Alsina-Fernandez J, Urva S, Bokvist KB, et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept. *Mol Metab* 2018; 18:3–14
14. Pelle MC, Provenzano M, Zaffina I, Pujia R, Giofrè F, Lucà S, et al. Role of a dual glucose dependent insulinotropic peptide (GIP)/Glucagon-like peptide-1 receptor agonist (Twincretin) in glycemic control: From pathophysiology to treatment. *Life (Basel)* 2021; 12:29
15. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial [published correction appears in *lancet*. *Lancet* 2021; 398:143–55
16. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385:503–15
17. Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, Frias JP, Fernández Landó L, Brown K, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398: 583–98
18. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Doupis J, et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): A randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398: 1811–24
19. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, Huh R, Bray R, Patel H, et al. Effect of subcutaneous tirzepatide vs placebo added to titrated insulin glargine on glycemic control in patients with type 2 diabetes: The SURPASS-5 randomized clinical trial. *JAMA* 2022; 327:534–45
20. Inagaki N, Takeuchi M, Oura T, Imaoka T, Seino Y. Efficacy and safety of tirzepatide monotherapy compared with dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (SURPASS J-mono): a double-blind, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 623–33

21. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022; 387:205–16
22. Heerspink HJL, Sattar N, Pavo I, Haupt A, Duffin KL, Yang Z, et al. Effects of tirzepatide versus insulin glargine on kidney outcomes in type 2 diabetes in the SURPASS-4 trial: post-hoc analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10:774–85
23. Sattar N, McGuire DK, Pavo I, Weerakkody GJ, Nishiyama H, Wiese RJ, et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nat Med* 2022; 28: 591–8
24. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121–30
25. Gastaldelli A, Cusi K, Fernández Landó L, Bray R, Brouwers B, Rodríguez Á. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 393–406
26. Tamargo IA, Bader M, Li Y, Yu SJ, Wang Y, Talbot K, et al. Novel GLP-1R/GIPR co-agonist "twin cretin" is neuroprotective in cell and rodent models of mild traumatic brain injury. *Exp Neurol* 2017; 288: 176–86
27. Dehestani B, Stratford NRS, le Roux CW. Amylin as a future obesity treatment. *J Obes Metab Syndr* 2021; 30: 320
28. Lau DCW, Erichsen L, Francisco AM et al. Once-weekly cagrilintide for weight management in people with overweight and obesity: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, dose-finding phase 2 trial. *Lancet* 2021; 398: 2160–72
29. Enebo LB, Berthelsen KK, Kankam M et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of concomitant administration of multiple doses of cagrilintide with semaglutide 2.4 mg for weight management: a randomised, controlled, phase 1b trial. *Lancet* 2021; 397: 1736–48
30. Novo Nordisk. Novo Nordisk successfully completes phase 2 trial with CagriSema in people with type 2 diabetes. www.novonordisk.com/news-and-media/news-and-ir-materials/news-details.html?id=131155 [Accessed 25 May 2023]
31. Habegger KM, Heppner KM, Geary N et al. The metabolic actions of glucagon revisited. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 689–97

32. Abstracts from the 40th Annual Meeting of the Obesity Society at Obesity week® November 1-4, 2022. *Obesity* 2022; 30: 4-293
33. 58th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes: Stockholm, Sweden, 19 - 23 September 2022. *Diabetologia* 2022; 65: 1-469
34. Prospero NA, Di Yee J, Frustaci ME et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1/glucagon receptor co-agonist JNJ- 64565111 in individuals with type 2 diabetes mellitus and obesity: a randomized dose-ranging study. *Clin Obes* 2021; 11: e12433
35. Alba M, Yee J, Frustaci ME et al. Efficacy and safety of glucagonlike peptide-1/glucagon receptor co-agonist JNJ-64565111 in individuals with obesity without type 2 diabetes mellitus: a randomized dose-ranging study. *Clin Obes* 2021; 11: e12432
36. Nahra R, Wang T, Gadde KM et al. Effects of cotadutide on metabolic and hepatic parameters in adults with overweight or obesity and type 2 diabetes: a 54-week randomized phase 2b study. *Diabetes Care* 2021; 44: 1433
37. Altimmune. Altimmune announces positive results from week 24interim analysis of pemvidutide MOMENTUM phase 2 obesity trial and 12-week phase 1b type 2 diabetes safety trial. <https://ir.altimmune.com/news-releases/news-release-details/altimmuneannounces-positive-results-week-24-interim-analysis> [Accessed 25 May 2023]
38. Coskun T, Urva S, Roell WC et al. LY3437943, a novel triple glucagon, GIP, and GLP-1 receptor agonist for glycemic control and weight loss: from discovery to clinical proof of concept. *Cell Metab* 2022; 34: 1234-47
39. Knerr PJ, Mowery SA, Douros JD et al. Next generation GLP-1/GIP/glucagon triple agonists normalize body weight in obese mice. *Mol Metab* 2022; 63: 101533
40. Urva S, Coskun T, Loh MT et al. LY3437943, a novel triple GIP, GLP-1, and glucagon receptor agonist in people with type 2 diabetes: a phase 1b, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, multiple-ascending dose trial. *Lancet* 2022; 400: 1869-81.

REVIEW

Future treatments for obesity

A. Galanopoulou¹, A. K. Papazafiropoulou²

¹ Health Center of Gkoura, Korinthia, ² First Department of Internal Medicine & Diabetes Center, General Hospital of Piraeus “Tzaneio”, Greece

ABSTRACT

Obesity is a chronic disease associated with increased morbidity and mortality. Bariatric surgery can lead to sustained long-term weight loss and amelioration of multiple obesity-related complications, but it is not a method that can be scaled up to a population level. In recent years, gut hormone-based pharmacotherapies for obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM) have developed rapidly. Combinations of glucagon-like peptide 1 (GLP1) with other gut hormones [glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP), glucagon, and amylin] as dual or triple agonists are under investigation to enhance and complement the effects of GLP1 in long-term weight loss and the complications associated with obesity. Tirsepatide, a dual GLP1 and GIP receptor agonist, marks a new era in obesity pharmacotherapy, in which a combination of gut hormones could approach the weight loss achieved by bariatric surgery. In this review, we discuss emerging obesity therapies with an emphasis on gut hormone combinations and the concept of a pleiotropic approach to obesity management.

Keywords: obesity, pharmacotherapy, tirsepatide, gut hormones

A. Galanopoulou, A. K. Papazafiropoulou. Future treatments for obesity. *Scientific Chronicles* 2024; 29(2): 152-165
