

A GLP-1-receptoragonistákon túl – az elhízás modern kezelési lehetőségei

Sztanek Ferenc dr.,¹ Tóth László Imre dr.¹

¹ Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék

Kulcsszavak

- 2-es típusú cukorbetegség
- elhízás
- G-fehérje-kapcsolt receptorok
- GLP-1-receptoragonista
- glükózfüggő inzulinotróp polipeptid receptor agonista

Összefoglalás

Az elhízás és 2-es típusú cukorbetegség kezelésére vonatkozó irányelvek hangsúlyozzák az életmódbeli változtatások fontosságát, ideértve a csökkentett energiatartalmú étrendet és a fizikai aktivitás növelését. A testsúly legalább 5%-os csökkenése késleltetheti a 2-es típusú cukorbetegség kialakulását és mérsékelheti a kardiovaszkuláris betegségek előfordulását, míg a hosszú távon fenntartott 10–15%-os testsúlycsökkenés akár az 2-es típusú cukorbetegség remisszióját is előidézheti. Ugyanakkor sok ember számára nehéz lehet ezeket a változtatásokat hosszú távon fenntartani. Az elhízás kezelésére már rendelkezésre állnak gyógyszeres lehetőségek, amelyek segíthetnek az étvágycsökkentésben és/vagy az energiafelvétel mérséklésében. Az inkretinalapú peptidek hatásukat a G-fehérje-kapcsolt receptorokon keresztül fejtik ki, a glükagonszerű peptid-1 (GLP-1), a glükózfüggő inzulinotróp polipeptid (GIP) és a glükagon peptidhormonok receptorai az inzulin-szekréció és az energia-anyagcsere fontos szabályozói. A GLP-1-receptoragonistákat sikeresen alkalmazták a 2-es típusú cukorbetegség kezelésére, de feltételezhető, hogy hatékonyságukat a célreceptor érzéktelenítése és a receptorszám csökkenése korlátozhatja. Az elmúlt években jelentős fejlődés történt az új inkretinalapú peptidterápiák fejlesztése és klinikai alkalmazása terén az elhízás és a 2-es típusú cukorbetegség kezelésében. Munkánk célkitűzése, hogy röviden bemutassuk az új hatóanyagokat és összefoglaljuk a legfrissebb klinikai vizsgálatok eredményeit.

A levelezésért felelős szerző: Dr. Sztanek Ferenc

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar
Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
E-mail: sztanek@belklinika.com

Közlésre érkezett: 2024. július 9.
Közlésre elfogadva: 2024. augusztus 23.
Ez a mű a Creative Commons
Nevezd meg! – Ne add el! – Ne változtasd!
4.0 Nemzetközi Licenc feltételeinek
megfelelően felhasználható.



Key words

- G-protein coupled receptors
- GLP-1 receptor agonist
- glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor agonist
- obesity
- type 2 diabetes

Beyond GLP-1 receptor agonists – modern treatment options for obesity

Guidelines for the management of obesity and type 2 diabetes emphasize the importance of lifestyle changes, including a reduced-calorie diet and increased physical activity. A weight loss of at least 5% can delay the development of type 2 diabetes and reduce the incidence of cardiovascular disease, while a long-term weight loss of 10–15% can even induce remission of type 2 diabetes. However, for many people, these changes can be difficult to maintain over the long term. Medication options are already available to treat obesity, which can help reduce appetite and/or reduce energy intake. Incretin-based peptides exert their effect through G-protein-coupled receptors, the receptors for glucagon-like peptide-1 (GLP-1), glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon peptide hormones are important regulators of insulin secretion and energy metabolism. GLP-1 receptor agonists have been successfully used in the treatment of type 2 diabetes, but it is assumed that their effectiveness may be limited by desensitization and downregulation of the target receptor. In recent years, significant progress has been made in the development and clinical application of new incretin-based peptide therapies in the treatment of obesity and type 2 diabetes. The aim of our work is to briefly introduce the new active ingredients and summarize the results of the latest clinical trials.

A jelentős és fenntartható testsúlycsökkenés előnyös lehet a 2-es típusú cukorbetegség (T2DM) kialakulása és a kapcsolódó szövődmények, valamint a kardiovaszkuláris események előfordulása szempontjából.¹ Az életmódbeli változtatások, mint például a megfelelő étrend és a rendszeres testmozgás, kulcsfontosságúak a testsúlycsökkentés és a zsírszövet anyagcseréjének optimalizálásában. Az elhízás kezelésére már rendelkezésre állnak gyógyszeres lehetőségek, amelyek segíthetnek az étvágycsökkentésben és/vagy az energia-bevitel mérséklésében.² Az elhízás bonyolult és összetett mechanizmusában részt vevő, sejtszintű jelátviteli utak ismerete elengedhetetlen a hatékony farmakológiai készítmények kifejlesztése során. Az innovációra és működési mechanizmusok felderítésére támaszkodó terápiás megközelítés ígéretes lehetőséget kínál az új gyógyszerek felfedezésére, valamint az elhízás és a T2DM mélyebb összefüggéseinek megértésére.³

Az elhízás és a T2DM kezelésére vonatkozó irányelvek hangsúlyozzák az életmódbeli változtatások fontosságát, ideértve a csökkentett energiatartalmú étrendet

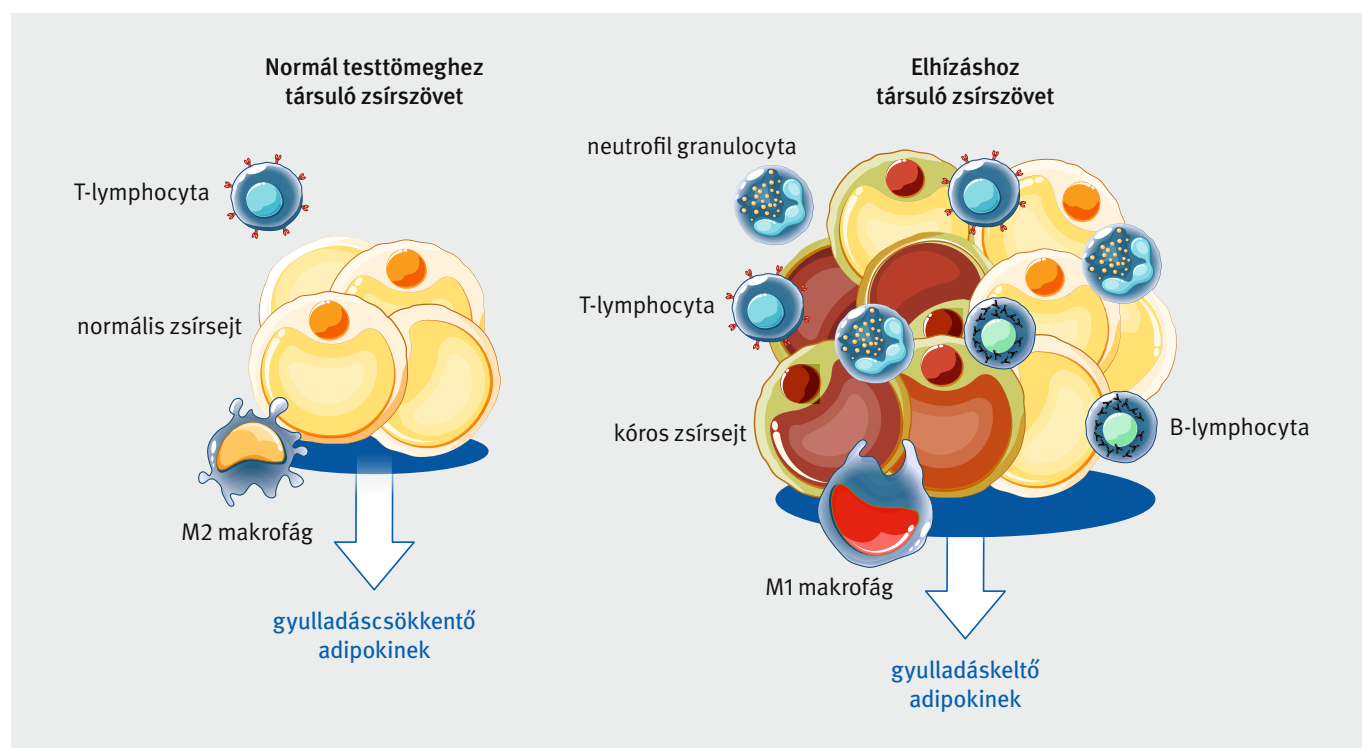
és a fizikai aktivitás növelését. A testsúly legalább 5%-os csökkenése késleltetheti a T2DM kialakulását és mérsékelheti a kardiovaszkuláris betegségek előfordulását, míg a hosszú távon fenntartott 10–15%-os testsúlycsökkenés akár a T2DM remisszióját is előidézhetheti és számos egyéb egészségelőnyt nyújthat.^{2,4} Azonban a jelentős testsúlycsökkenés elérése és fenntartása különösen nehéz a T2DM-ben szenvedő betegeknek. Ezenkívül a gyors testsúlycsökkenés javíthatja az inzulinérzékenységet, ami a további fogyás leállításához és ismételt testsúlygyarapodáshoz vezethet.⁵ Így a testsúlycsökkenést segítő és a vércukorszintet csökkentő tulajdonságokkal rendelkező gyógyszeres terápiák hozzáadása kívánatos megközelítést jelent az elhízás és a T2DM kezelésében.¹ Ebben a tekintetben több inkretinalapú peptidterápia került előtérbe: a hetente egyszeri szubkután injekcióként és napi egyszeri tabletta formájában elérhető glukagonszerű peptid-1 (GLP-1) receptoragonista szemaglutid, valamint a GLP-1 és a glukózfüggő inzulinotrop polipeptid (GIP) receptorával kölcsönhatásba lépő kettős agonista tirzepatid, szintén hetente egyszeri szubkután injekció formájában.

A GLP-1-receptoragonisták jól beváltak a T2DM kezelésében, és néhány készítményt nagyobb dózisban már az elhízás kezelésében is alkalmazzák.⁶

A ZSÍRSZÖVETBEN TERMELŐDŐ GYULLADÁSOS MARKEREK JELENTŐSÉGE

A fehér zsírszövet rendkívül összetett funkciókkal rendelkezik, fő szerepe az energiatárolásban rejlik. Az elhízott és cukorbeteg egyéneknél gyakran károsodik a fehér zsírszövet funkciója, ami adipociták hipertrófiáját, patológiás zsírfelhalmozódást és ektopikus zsírlerakódást eredményezhet, mindez metabolikus és kardiovaszkuláris betegségek kialakulásához vezethet. Az elhízás károsan fokozott inzulinválasztással társul, ami inzulinrezisztenciához és végül a béta-sejtek elégtelenségéhez vezet, elősegítve ezzel a cukorbetegség előtti állapotokból a T2DM kialakulását.⁷

A zsírszövetben számos gyulladásos mediátor termelődik, jelentős mértékben hozzájárulva a krónikus gyulladásos állapot kialakulásához (1. ábra).⁸ Egyik fő jellemzője a fehér zsírszövetben a makrofágok számának növekedése, melyek részt vesznek az inzulinrezisztencia kialakulásában is.⁹ Az elhízott egyének körében lehetséges a makrofágok fenotípusának változása, ami a gyulladáskeltő, M1-polarizáltságú makrofágok dominanciáját jelenti a gyulladáscsökkentő és helyreállító mechanizmusokban részt vevő M2-makrofágokhoz képest. Ez az elhízásban a veleszületett immunrendszer változására utal.¹⁰ A krónikus gyulladás hatására a fehér zsírszövetben az adipokinek szekréciós profilja is eltolódik, növelve a gyulladáskeltő tényezőket, például a tumornekrózisfaktor-alfa, az interleukin-1 (IL-1), az IL-6, az IL-8 és a leptin termelődését, míg csökken a gyulladáscsökkentő IL-10 és az adiponektin elválasztása. Az M1-polarizáltságú makrofágok fokozzák a kóros lipidprofil és az inzulinrezisztencia kialakulását, függetlenül a zsírszövet gyulladásos



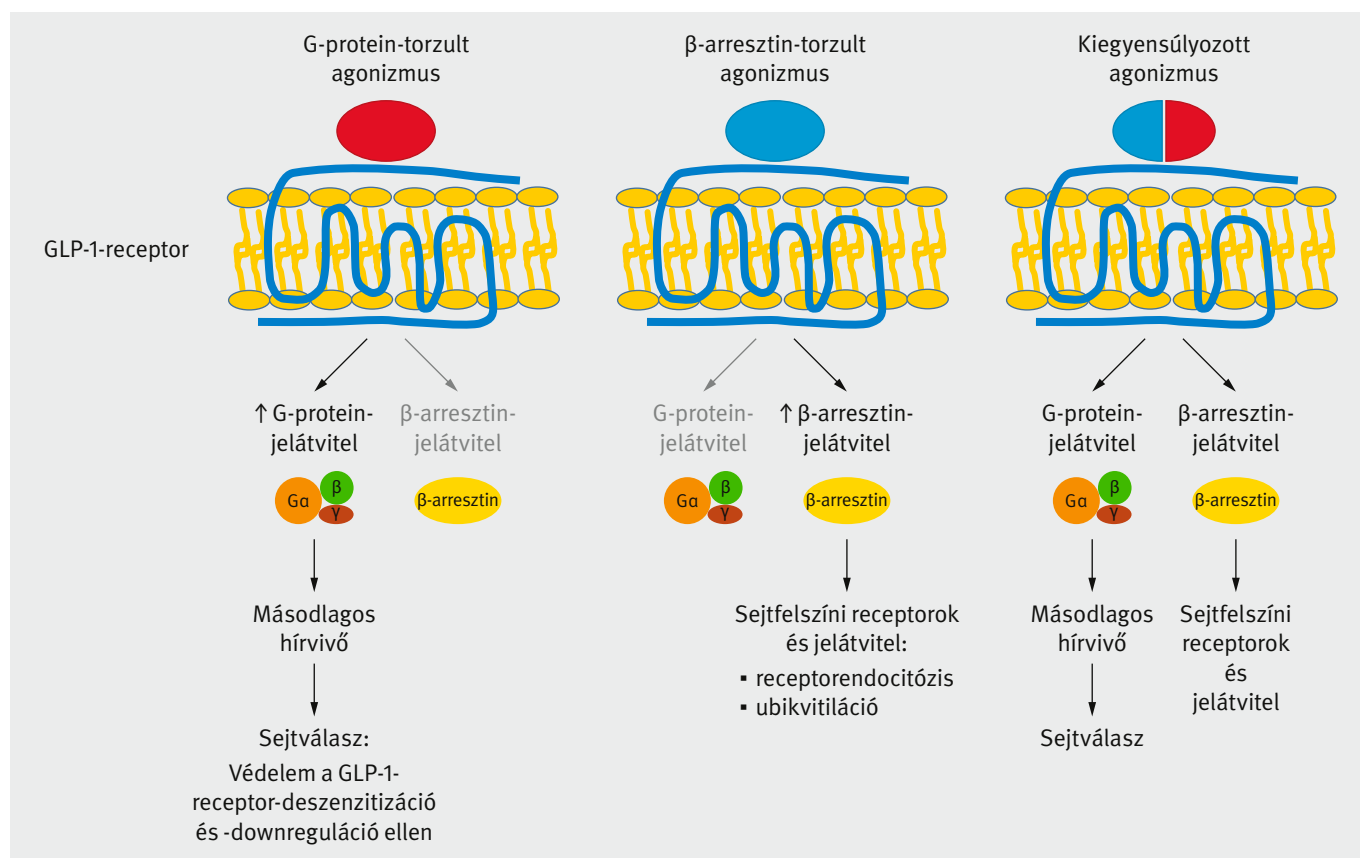
1. ábra. Elhízásban a zsírszövetben termelődő gyulladásos mediátorok és aktivált makrofágok szerepe a krónikus gyulladásos állapot kialakulásában (Riddy DM, et al. alapján⁸)

mediátoraitól. Végül a diszfunkcionális zsírszövetben kialakuló oxigénhiány, kötőszövetes átalakulás és mitokondriális diszfunkció révén a gyulladásos folyamatok állandósulnak szisztémás gyulladásához, az érlemezésedés progressziójához, a T2DM és a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásához vezetve.¹¹

A G-FEHÉRJE-KAPCSOLT RECEPTOROK JELENTŐSÉGE AZ ELHÍZÁSBAN

Az inkretinalapú peptidek sejtszintű hatásukat a G-fehérje-kapcsolt receptorokon keresztül fejtik ki, melyek az utóbbi években fontos terápiás célpontokká váltak az elhízás és a T2DM kezelésében (2. ábra).¹² A G-fehérje-kapcsolt receptorok a membránfehérjék legnagyobb

családját alkotják, a ligandok kötődése több intracelluláris útvonal aktiválásához vezethet, ideértve a G-fehérjéket, a béta-arresztint és más nem G-fehérje által szabályozott jelátviteli útvonalat is, például a mitogén-aktivált proteinkinázok (MAPK) foszforilációját.¹³ Azok a molekulák, amelyek közvetlenül a G-fehérje-kapcsolt receptorokhoz kötődnek vagy ortosztatikusak (ugyanabban a zsebben kötődnek, mint a természetes ligandum), vagy allosztatikusak (más zsebben kötődnek). Az allosztatikus modulátorok együttműködve a természetes ortosztatikus ligandummal tovább erősíthetik vagy gyengíthetik a receptor jelátvitelét. A béta-arresztinnek hozzájárulnak a receptoragonizmusra adott válasz csökkenéséhez az adott G-fehérje-kapcsolt receptor internalizációja révén.¹⁴ Feltehetően a natív GLP-1 hatása a GLP-1-receptoron kiegyensúlyozottan aktiválja a különböző jelátviteli útvonalakat. Ugyanakkor bizonyos



2. ábra. Az inkretinalapú peptideknek a G-fehérje-kapcsolt receptorokon keresztül kifejtett sejthatásai, a G-protein-aktiváció és a béta-arresztin toborzásának egyenlőtlensége az elfogult agonizmus (biased agonism) révén (Ryan DH alapján¹²)

agonistákkal aktivált G-fehérje-kapcsolt receptorok elősegíthetik a jelátviteli útvonalak egy alcsoportjának aktivációját, ami egyedi sejtválaszokkal járó „ligandtorzulást” eredményez. Egy bizonyos receptor típusosnak tartott hatásprofiljától való eltérést elfogult (torzult) agonizmusnak (biased agonism) nevezzük. A GLP-1-receptor bizonyos elfogult agonistái erőteljesebben segíthetik elő a G-protein-aktivációt, mint a béta-arresztinek toborzását.¹⁵ Azonban lehetséges, hogy a G-protein-jelátvitel felé való elfogultság inkább a G-protein-kapcsolt receptorkinázok aktivációjának csökkenéséből, mint a béta-arresztinekhez való kapcsolódás gátlásából ered,¹⁶ míg más tanulmány azt mutatta, hogy egyes β 2AR ligandumok a G-protein-aktiváció helyett a béta-arresztin-jelátvitelt részesítik előnyben.¹⁷ A béta-arresztin-függő hét transzmembrán receptor jelátvitel magában foglalja a béta-arresztint, amelyek multifunkcionális fehérjeként működve szabályozzák

a receptor érzéktelenítését, a sejtmembránon keresztül történő felvételét és ubiquitilációját, miközben modulálják a G-protein-jelátvitelt és elősegítik az alternatív intracelluláris útvonalak aktiválódását. Úgy tűnik, hogy a G-protein-alapú GLP-1-agonisták a receptor érzéktelenítésének és a receptorszám csökkentésének elkerülése révén, részben a csökkent béta-arresztin-toborzáson keresztül érik el a jelentős testsúly- és vércukorcsökkentő hatásukat.¹⁸

A GLP-1, a GIP és a glukagonreceptorok jelen vannak a hasnyálmirigy béta-sejtjein, és fiziológiás vagy farmakológiai aktiválódásuk jelentős metabolikus hatásokkal jár (1. táblázat).¹⁹ Mindhárom receptor aktivációja fokozza a glukózzstimulált inzulinfelszabadulást, azonban különbözően hatnak az éhomi és étkezést követő vércukorértékekre, a glukoneogenezisre és a zsírsavtermelésre, ugyanakkor az energiafelhasználás fokozása vagy a teltségérzet növelése révén a testsúlycsökkentő hatásuk

1. táblázat. A GLP-1, a GIP és a glukagon hormonok fiziológiás metabolikus hatásai

GLP1	hasnyálmirigy	↑ inzulinszekréció ↓ glukagonelválasztás ↓ éhomi és posztprandiális glükóz
	gyomor	↓ gyomorürülés ↓ posztprandiális glükóz
	központi idegrendszer	↑ teltségérzet ↓ testsúly
	szív- és érrendszer	↓ kardiovaszkuláris rizikó
Glükagon	hasnyálmirigy	↑ inzulinszekréció
	zsírszövet	↑ energiafelhasználás
	máj	↑ glukoneogenezis ↓ lipogenezis ↑ lipolízis
	központi idegrendszer	↓ ételfelvétel ↓ testsúly
GIP	hasnyálmirigy	↑ inzulinszekréció ↓ éhomi és posztprandiális glükóz
	zsírszövet	↑ lipogenezis ↑ lipidfelvétel ↑ ↓ lipolízis
	központi idegrendszer	↓ ételfelvétel ↓ testsúly
	gyomor	↓ gyomorürülés ↓ posztprandiális glükóz

is közös.²⁰ A GLP-1-receptoragonisták mérséklék az éhomi és étkezést követő vércukorszintet, a testsúlycsökkentő hatáson túl igazolt érelmeszesedés elleni védelmet fejtenek ki a szív- és érrendszeri betegségek szempontjából.²¹ A GIP-analógok esetén a hatékony vércukorszint-csökkentésen túl táplálékfelvétel- és testsúlycsökkentő hatást is igazoltak, különösen a GLP-1-receptoragonistákkal kombinálva, azonban a zsírsavanyagcserére, az érelmeszesedésre, a zsírszövet metabolikus aktivitására és az energiafelhasználásra kifejtett GIP-hatások egyelőre részleteiben nem tisztáztak.²¹ Annak ellenére, hogy a glukagon vércukoremelő hatással rendelkezik, a glukagonreceptor aktivációja mérsékli az ételfogyasztást, fokozza a zsírsavak lebontását és az energiafelhasználást, ezek a tulajdonságok támasztják alá a glukagon használatának ésszerűségét más inkretinhatású hormonokkal kombinálva az elhízás és a 2-es típusú cukorbetegség kezelésében.²²

A GLP-1, a GIP és a glukagonreceptorok a G-fehérje-kapcsolt receptorok B osztályába, a szekretinreceptorok családjába tartoznak. Aktiválódásuk a G-fehérjét (Gas) vonja be, ezáltal az inzulinelválasztás fokozódik a béta-sejtekben a ciklikus adenosin-monofoszfát (cAMP) termelődése révén, de aktiválják a béta-arresztin-útvonalat is, amely a G-fehérje-jelátvitelt akadályozza. Különböző mértékben mindegyik receptor az agonistája által kiváltott, sejtmembránon keresztül történő felvételen megy keresztül, ezáltal történik az intracelluláris jelátvitel és a hormonális válasz térbeli és időbeli finomhangolása.²³ Az elfogult agonizmus során a receptor toborzása, az intracelluláris jelátvitel aktiválása és az ezt követő receptortranszport közötti egyensúly ligandspecifikus lehet. Számos példa van az elfogult agonizmusra a GLP-1-receptoron, ideértve mind a természetes, mind a farmakológiai ortoszterikus agonistákat. Az exendin-4-ből származtatható elfogult GLP-1-receptoragonisták hosszan tartó inzulin-kiválasztást eredményeznek a GLP-1 receptor érzéktelenítésének és sejtmembránon keresztüli felvételének mérséklésével, valamint a GLP-1-receptorok számának csökkentése révén.²⁴ A kettős GLP-1/GIP receptor agonista tirzepatid kiegyensúlyozatlan kettős agonizmus-sal rendelkezik a GLP-1- és a GIP-receptorokon, azonban a GLP-1-receptorhoz jelentősen kisebb affinitással kötődik és sokkal mérsékeltebb cAMP-aktivációt vált ki.²⁵

I PEPTIDALAPÚ TERÁPIÁK AZ ELHÍZÁS KEZELÉSÉRE

Az elmúlt években jelentős volt a fejlődés az új inkretin-alapú peptidterápiák fejlesztése és klinikai alkalmazása terén az elhízás kezelésében. Ezért munkánk további célja, hogy röviden bemutassuk az új hatóanyagokat és összefoglaljuk a legfrissebb klinikai vizsgálatok eredményeit. A peptidalapú terápiák alkalmazásáról a T2DM kezelésében egy nemrégiben megjelent összefoglaló közleményre hivatkozunk.²⁶

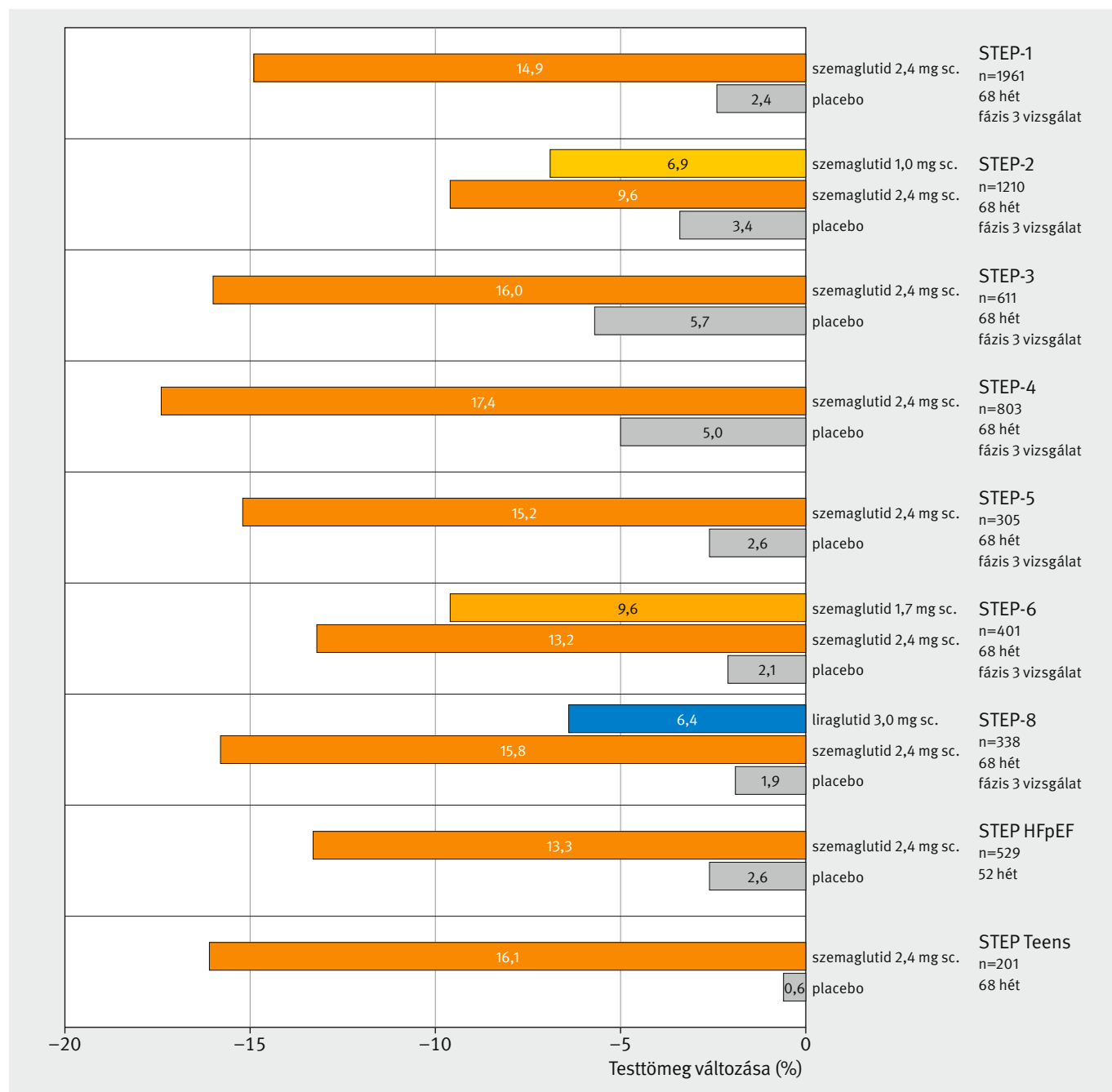
A GLP-1-receptoragonista liraglutid nagy dózisa (3 mg egyszeri napi adagban szubkután injektálva) 2015 óta Magyarországon is engedélyezett kiegészítő gyógyszerként az alacsony energiatartalmú étrenddel és a fizikai aktivitással elért testsúlycsökkentés céljából elhízott vagy túlsúllyal összefüggő társbetegségekkel rendelkező felnőttek, valamint elhízott 12 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők kezelésére.²⁷ Korábbi nagy randomizált klinikai vizsgálat igazolta, hogy a 3 mg-os liraglutid átlagosan 5,6 kg testsúlycsökkenéssel járhat közel egy év alatt túlsúlyos vagy elhízott nem cukorbeteg esetén.²⁸ A nagy dóziséjú liraglutiddal elért eredmények ösztönözték az elhízás és túlsúly kezelésére szolgáló peptidterápiák további fejlesztését. A közelmúltban megjelent, a testsúlycsökkenés hatékonyságát értékelő jelentősebb klinikai vizsgálatokat a 3. és az 4. ábrán foglaljuk össze.

I A STEP VIZSGÁLATOK

A STEP klinikai vizsgálati program értékelte a hetente egyszer, szubkután alkalmazott GLP-1-receptoragonista, a 2,4 mg dóziséjú szemaglutid hatásait²⁹ (3. ábra). Általában mintegy 15%-os testsúlycsökkenést tapasztaltak túlsúlyos és elhízott, nem cukorbeteg felnőtteknél a különböző kezelési időszakokban, akár 2 évig tartó kezelési időtartam során (STEP-1-től STEP-6-ig, STEP-8).^{30,31,32,33,34,35,36} Hasonló hatékonyság volt elérhető a hetente egyszeri 2,4 mg szubkután szemaglutidinjekciókkal a STEP Teens vizsgálatban 12–18 év közötti serdülőknél,³⁷ valamint nagy dóziséjú, szájon át naponta szedett 50 mg-os szemaglutiddal a túlsúlyos és elhízott, nem cukorbeteg felnőtteknél (OASIS-1) (4. ábra).³⁸ A STEP-2 vizsgálatban az elhízott T2DM-es betegek esetén kisebb mértékű, de jelentős, 9,6%-os

testsúlycsökkenést észleltek a heti adagolású szubkután 2,4 mg-os szemaglutid alkalmazásával.³⁰ A STEP-HFpEF 52 hetes tanulmányban a hetente szubkután alkalmazott

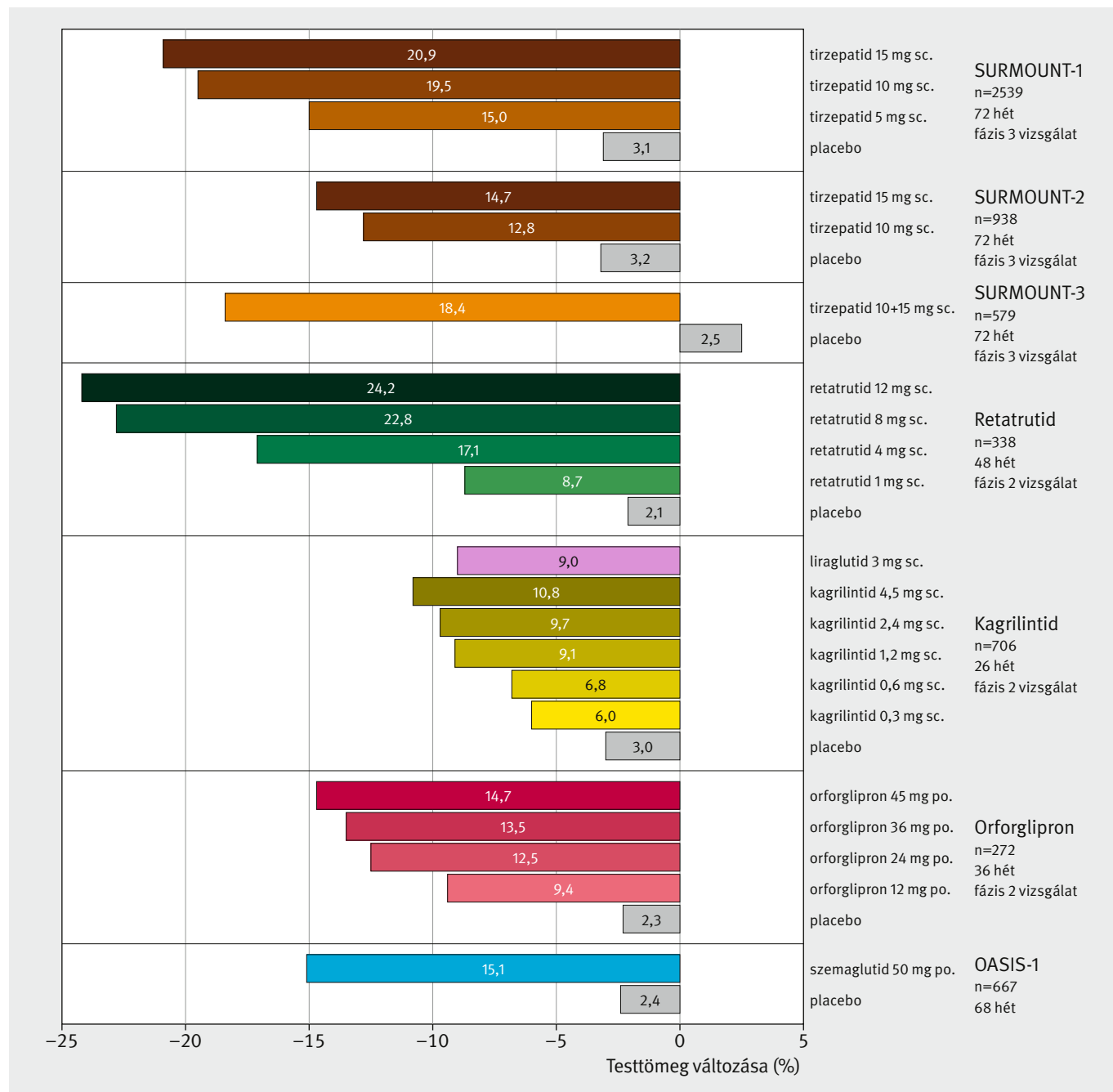
2,4 mg-os szemaglutiddal kezelt elhízott, szívélgtelenségben szenvedő betegeknél a testsúly jelentős mérséklődésén túl a szívélgtelenség tüneteinek (fáradékonyság,



3. ábra. A szubkután adagolású szemaglutiddal végzett klinikai vizsgálatok túlsúlyos és elhízott egyéneken a testsúlycsökkentő hatékonyság értékelésére (STEP 1-6, STEP-8, STEP Teens, STEP HFpEF)

légszomj és ödéma) csökkenését és a fizikai teljesítmény javulását figyelték meg.³⁹ A SELECT vizsgálatban átlagosan 40 hetes követés során az elhízott és túlsúlyos, nem

cukorbeteg felnőttek esetén a 3 pontos összevont kardiovaszkuláris végpont (kardiovaszkuláris halálozás, nem halálos szívizominfarktus és nem halálos stroke)



4. ábra. A szubkután adagolású tirzepatiddal, retatrutiddal és kagrilintiddal, valamint az orális szemaglutiddal és orforglipronnal végzett klinikai vizsgálatok túlsúlyos és elhízott egyéneken a testsúlycsökkentő hatékonyság értékelésére

előfordulásának 20%-os csökkenését találták szubkután szemaglutid (2,4 mg egyszer hetente) alkalmazásával.⁴⁰

A nagy dózisú szemaglutiddal végzett klinikai vizsgálatokban leggyakoribb mellékhatásként a hányingert és a hányást találták, amely a gyomorürítés késleltetésével áll összefüggésben, és a vizsgálatokban részt vevő emberek kb. 40%-ánál jelentkezett. Ezek a mellékhatások általában enyhe-közepes súlyosságúak voltak és legtöbbször 1–3 hónapos kezelés után megszűntek, csak az esetek kevesebb mint 5%-ánál vezettek a kezelés megszakításához. A kezdeti gasztrointesztinális mellékhatások kb. 80%-ban jelentkeztek a nagy dózisú orális (napi egyszer 50 mg) szemaglutidot szedő résztvevőknél is, de a szubkután heti 2,4 mg-os szemaglutidhoz hasonlóan ezek súlyossága is csökkent az idő múlásával.³⁸ Jelenleg a nagy dózisú szubkután szemaglutid (2,4 mg egyszer hetente) engedélyezett az Egyesült Államokban és Európában az elhízás és túlsúly kezelésére, a csökkentett energiatartalmú étrend és a megnövelt fizikai aktivitás kiegészítéseként. A jelenleg még folyamatban lévő OASIS vizsgálatprogram értékelése során további adatokra van szükség a szabályozói jóváhagyáshoz.

A SURMOUNT VIZSGÁLATOK

A SURMOUNT kísérletsorozat tervezése a kettős GLP-1- és GIP-receptoragonista tirzepatiddal sok hasonlóságot mutat a STEP programmal (4. ábra). A SURMOUNT-1 és 3 vizsgálatban a tirzepatidot nagy adagban, hetente egyszer 15 mg szubkután injekcióval alkalmazva körülbelül 20%-kal csökkent a testsúly túlsúlyos és elhízott, nem cukorbeteg felnőtteknél, akár 2 éves kezelési időszakot követően is.^{41,42} A túlsúlyos és elhízott T2DM-betegek esetén a fogyás kisebb mértékű, 14,7% volt a SURMOUNT-2 tanulmányban.⁴³ A gasztrointesztinális mellékhatások minimalizálása érdekében a tirzepatid adagját fokozatosan növelték minden SURMOUNT klinikai vizsgálatban, kezdve 2,5 mg-mal és 4 hetente 2,5 mg-mal növelve a szükséges fenntartó adagig. A kezdeti gasztrointesztinális mellékhatásokról a résztvevők körülbelül 30%-a számolt be, ezek általában enyhe és közepes súlyosságúak voltak és a dózistitrlással elért tartós kezelés során jelentősen csökkentek, így kevesebb mint 8%-ban vezetett a kezelés megszakításához.⁴⁴ Több

nagy, randomizált klinikai vizsgálat jelenleg is folyamatban van a SURMOUNT programban, amelyek célkitűzése a tirzepatid fogyaszt elősegítő hatásosságának meghatározása túlsúlyos és elhízott gyermekeknél, az obstruktív alvási apnoében szenvedő egyéneknél és a megőrzött ejekciós frakcióval rendelkező szívelégtelenségben szenvedő embereknél.⁴⁵ Egy hosszabb távú tanulmány, a SURPASS-CVOT folyamatban van túlsúlyos és elhízott felnőtteknél a tirzepatid hatásának értékelésére a nagy kardiovaszkuláris eseményekre, melynek befejezése 2024 októberében várható.⁴⁵ A tirzepatidot engedélyezte az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (FDA) és az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) az elhízott és túlsúlyos egyének testsúlyának kezelésére.

EGYÉB TESTSÚLYCSÖKKENTŐ GYÓGYSZEREKKEL VÉGZETT TANULMÁNYOK

Az orforglipron egy naponta egyszer szájon át szedhető, nem peptid GLP-1-receptoragonista, azonban a natív GLP-1-hez képest eltérően kapcsolódik a GLP-1-receptorhoz, ezáltal inkább a G-fehérje-aktiválódást váltja ki a béta-arresztin-toborzás helyett.⁴⁶ Az orforglipront az elhízás és a T2DM kezelésében vizsgálják, versenyképes alternatívát jelenthet az orális szemaglutiddal szemben, mivel kevésbé megterhelő beadási módja nem igényel éhgyomri állapotot. A T2DM-betegeknél az átlagos HbA_{1c}-változás -2,1% volt az orforglipron 45 mg-os dózisa esetében (dualaglutiddal és placebóval összehasonlítva), és a résztvevők közel fele ért el több mint 10%-os testsúlycsökkenést egy 26 hétig tartó, 2-es fázisú vizsgálatban.⁴⁷ Elhízott nem cukorbetegknél az orforglipron 36 hetes adagolása, szintén 2-es fázisú vizsgálatban, 12 mg-tól 45 mg-ig terjedő adagokban dóziszfüggő, akár 14,7%-os testsúlycsökkenést eredményezett, és egyidejűleg a kardiometabolikus kockázati tényezők is javultak (4. ábra).⁴⁸

A danuglipron egy másik szájon át szedhető, nem peptid, G-fehérje-orientált GLP-1-receptoragonista.⁴⁹ A T2DM-betegeknél egy 2-es fázisú tanulmányban 16 hetes időtartam alatt a legnagyobb dózisban (napi kétszer 120 mg) alkalmazott danuglipronkezelés hatására a HbA_{1c} átlagos csökkenése 1,2% volt, és a testsúly átlagosan 4,2 kg-mal csökkent.⁵⁰ Egy nemrégiben befejezett,

elhízott és nem cukorbetegeken végzett 2-es fázisú vizsgálat sajtóközleményéből kiderült, hogy a danuglipron napi kétszeri, 40 és 200 mg közötti adagja 32 hét kezelés után 11,7%-os testsúlycsökkenést eredményezett a placebóval szemben. Ugyanakkor a gyógyszeres kezelés nemkívánatos események (gasztrointesztinális mellékhatások) miatti abbahagyásának aránya minden adagolási csoportban meghaladta az 50%-ot a placebóval szemben.⁵¹

Az elhízás kezelésére több potenciális készítmény klinikai vizsgálata jelenleg is folyamatban van. A hármas GLP-1/GIP/glükagon receptor agonista retatrutid (hetente egyszer 12 mg szubkután injekcióként) 24%-os testsúlycsökkenést ért el egy 48 hetes tanulmány során túlsúlyos és elhízott egyéneknél.⁵² Több unimolekuláris, kettős vagy hármas agonista fehérje klinikai vizsgálata van jelenleg is folyamatban, ezek közé tartoznak az oxintomodulin hormonhatásán alapuló kettős GLP-1/glükagon receptor agonisták, mint például a szurvodutid, pemvidutid és mazdutid, amelyek ígéretes testsúlycsökkentő hatást mutatnak.⁵³ A kettős GLP-1/glükagon receptor agonista kotadutidot és a hármas GLP-1/GIP/glükagon receptor agonista efocipegrutidot a metabolikus diszfunkcióval asszociált zsírmájbetegség (régábban nem alkoholos zsírmájbetegség) kezelésében tanulmányozzák.⁵⁴ A hasnyálmirigy által termelt YY-peptid (peptid-tirozin-tirozin) erős étvágycsökkentő hatása is jól ismert, és kezdeti klinikai tanulmányok folynak hosszú hatású YY-peptid-analógokkal monoterápiaként és kombinálva GLP-1-receptoragonistával az elhízás kezelésére.⁵⁵

Az amilin-analóg pramlintid, melyet az Egyesült Államokban alkalmaznak az inzulinterápia prandiális kiegészítőjeként, késlelteti a gyomorürülést, javítja az étkezés utáni vércukorszintet és csökkenti a testsúlyt.⁵⁶ A pramlintidhez hasonló, hosszú hatású amilin-analóg kagrilintid önmagában, hetente egyszer parenterálisan adva, a legnagyobb 4,5 mg-os dózisban alkalmazva jelentős, 10,8%-os testsúlycsökkenést idézett elő.⁵⁷ Egy nemrég közölt 32 hetes, 2-es fázisú vizsgálat eredményei szerint a hetente egyszer parenterálisan adott, 2,4 mg-os cagrilintid és 2,4 mg-os szemaglutid (CagriSema) kombinált terápia a kiindulási értékhez képest átlagosan 15,6%-kal csökkentette a testtömeget T2DM-betegeknél.⁵⁸ A CagriSema kombinációs kezeléssel végzett 3-as fázisú vizsgálatok, a REDEFINE program, a testsúlycsökkentésben

kifejtett hatékonyságot és kardiovaszkuláris biztonságot értékelik T2DM-ben és túlsúlyos-elhízott nem cukorbetegekben. A vizsgálatok lezárása 2026-ban és 2027-ben várható.⁵⁹ A közelmúltban más hosszú hatású amilin-analógokkal és egy kettős amilin/kalcitonin receptor agonistával kapcsolatosan is indultak klinikai vizsgálatok az elhízás kezelésében.^{60,61}

További vizsgálatok folynak az effektív testsúlycsökkentés céljából más hormonális hatásokra épülő, fehérjealapú megközelítésekkel kapcsolatosan, azonban jelenleg úgy tűnik, hogy ezeknek a potenciális klinikai előnyei mérsékeltek. A leptinanalógok étvágycsökkentő hatása gyorsan csökken a leptinrezisztencia kialakulásával, így a metreleptin alkalmazása a veleszületett vagy szerzett leptinhiány eseteire korlátozódik.⁶² A melanokortin-4 receptor közvetlen aktiválása a hipotalamuszban melanokortin-4 receptoragonista szetmelanotiddal markáns testsúlycsökkenést eredményezett olyan kis betegszámú klinikai tanulmányokban, melyeket proopiomelanokortin-hiányos, súlyosan elhízott egyéneknél vagy más, a melanokortin-4 jelátviteli útvonalat befolyásoló ritka veleszületett állapotokban végeztek.⁶³ Bár az étvágycsökkentő (orexigén) ghrelinhormon hatásának gátlása vonzó terápiás célpontnak tűnhet, a ghrelinreceptor gátlására irányuló vizsgálatok nem mutattak elegendő hatékonyságot ahhoz, hogy további klinikai fejlesztéseket ösztönözzenek.⁶⁴

ÖSSZEFOGLALÁS

Az elhízás komoly népegészségügyi problémát jelentő krónikus gyulladásos betegség, amely szoros kapcsolatban áll az inzulinrezisztenciával, a 2-es típusú cukorbetegséggel és a kardiovaszkuláris betegségek fokozott kialakulási kockázatával. Intenzív étrendi és életmódbeli módosítások hatékonyak lehetnek mind az elhízott, mind a 2-es típusú cukorbeteg egyének számára a testsúlycsökkenés elősegítésében és a glikémiás kontroll javításában. Az elhízás gyógyszeres kezelése az elmúlt időszakban dinamikusan fejlődik, és az alkalmazott készítményekkel kapcsolatban további kutatások folynak a hosszú távú klinikai hatékonyságról és biztonságról. Ezek a kutatások a következő években még jobban megvilágítják majd szerepüket az elhízás és az elhízással kapcsolatos szövődmények kezelésében.

IRODALOMJEGYZÉK

- Lingvay I, Sumithran P, Cohen RV, et al.: Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation. *Lancet* 2022; 399(10322): 394-405. doi:10.1016/S0140-6736(21)01919-X
- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al.: Management of hyperglycaemia 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(12): 1925-1966. doi:10.1007/s00125-022-05787-2
- Jermendy G, Kiss Z, Rokszin G, et al.: A 2-es típusú diabetes mellitus antihyperglykémias kezelésének változása Magyarországon 2015–2020 között – adatbáziselemzés országos adatai. *Diabetologia Hungarica* 2022; 30(5): 379-389. doi:10.24121/dh.2022.23
- Cornier MA: A review of current guidelines for the treatment of obesity. *Am J Manag Care* 2022; 28(15): 288-296. doi:10.37765/ajmc.2022.89292
- Rurik I, Apor P, Barna M, et al.: Az elhízás kezelése és megelőzése: táplálkozás, testmozgás, orvosi lehetőségek. *Orv Hetil* 2021; 162(9): 323-335. doi:10.1556/650.2021.32020
- Holst JJ: Treatment of type 2 diabetes and obesity on the basis of the incretin system: The 2021 Banting Medal for Scientific Achievement Award Lecture. *Diabetes* 2021; 70(11): 2468-2475. doi:10.2337/dbi21-0026
- Iacobini C, Pugliese G, Blasetti Fantauzzi C, et al.: Metabolically healthy vs. metabolically unhealthy obesity. *Metabolism* 2019; 92: 51-60. doi:10.1016/j.metabol.2018.11.009
- Riddy DM, Delerive P, Summers RJ, et al.: G Protein-Coupled Receptors Targeting Insulin Resistance, Obesity, and Type 2 Diabetes Mellitus. *Pharmacol Rev* 2018; 70(1): 39-67. doi:10.1124/pr.117.014373
- Wu H, Ballantyne CM: Metabolic inflammation and insulin resistance in obesity. *Circ Res* 2020; 126(11): 1549-1564. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.315896
- Xu X, Grijalva A, Skowronski A, et al.: Obesity activates a program of lysosomal-dependent lipid metabolism in adipose tissue macrophages independently of classic activation. *Cell Metab* 2013; 18(6): 816-830. doi:10.1016/j.cmet.2013.11.001
- Kusminski CM, Bickel PE, Scherer PE: Targeting adipose tissue in the treatment of obesity-associated diabetes. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15(9): 639-660. doi:10.1038/nrd.2016.75
- Ryan DH: Next generation antiobesity medications: Setmelanotide, Semaglutide, Tirzepatide and Bimagrabin: What do they mean for clinical practice? *J Obes Metab Syndr* 2021; 30(3): 196-208. doi:10.7570/jomes21033
- Sriram K, Insel PA: G Protein-coupled receptors as targets for approved drugs: How many targets and how many drugs? *Mol Pharmacol* 2018; 93(4): 251-258. doi:10.1124/mol.117.111062
- Lefkowitz R, Rajagopal K, Whalen E: New roles for beta-arrestins in cell signaling: not just for seven-transmembrane receptors. *Mol Cell* 2006; 24(5): 643-652. doi:10.1016/j.molcel.2006.11.007
- Shukla AK, Xiao K, Lefkowitz RJ: Emerging paradigms of beta-arrestin-dependent seven transmembrane receptor signaling. *Trends Biochem Sci* 2011; 36(9): 457-469. doi:10.1016/j.tibs.2011.06.003
- Smith JS, Rajagopal S: The beta-arrestins: Multifunctional regulators of G protein-coupled receptors. *J Biol Chem* 2016; 291(17): 8969-8977. doi:10.1074/jbc.R115.713313
- Reiter E, Lefkowitz RJ: GRKs and beta-arrestins: roles in receptor silencing, trafficking and signaling. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17(4): 159-165. doi:10.1016/j.tem.2006.03.008
- Sonoda N, Imamura T, Yoshizaki T, et al.: Beta-arrestin-1 mediates glucagon-like peptide-1 signaling to insulin secretion in cultured pancreatic beta cells. *Proc Natl Acad Sci* 2008; 105(18): 6614-6619. doi:10.1073/pnas.0710402105
- Tschöp M, Nogueiras R, Ahrén B: Gut hormone-based pharmacology: novel formulations and future possibilities for metabolic disease therapy. *Diabetologia* 2023; 66(10): 1796-1808. doi:10.1007/s00125-023-05929-0
- Finan B, Yang B, Ottaway N, et al.: A rationally designed monomeric peptide triagonist corrects obesity and diabetes in rodents. *Nat Med* 2015; 21(1): 27-36. doi:10.1038/nm.3761
- Nauck MA, Meier JJ: The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4(6): 525-536. doi:10.1016/S2213-8587(15)00482-9
- Tan TM, Field BC, McCullough KA, et al.: Coadministration of glucagon-like peptide-1 during glucagon infusion in humans results in increased energy expenditure and amelioration of hyperglycemia. *Diabetes* 2013; 62(4): 1131-1138. doi:10.2337/dbi12-0797
- Roed SN, Wismann P, Underwood CR, et al.: Real-time trafficking and signaling of the glucagon-like peptide-1 receptor. *Mol Cell Endocrinol* 2014; 382(2): 938-949. doi:10.1016/j.mce.2013.11.010
- Fang Z, Chen S, Pickford P, et al.: The influence of peptide context on signaling and trafficking of glucagon-like peptide-1 receptor biased agonists. *ACS Pharmacol Transl Sci* 2020; 3(2): 345-360. doi:10.1021/acspsc.0c00022
- Willard FS, Douros JD, Gabe MB, et al.: Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. *JCI Insight* 2020; 5(17): e140532. doi:10.1172/jci.insight.140532
- Sztanek F: A kettős és hármas GLP-1-, GIP-, glukagonreceptor-agonisták hatásai az elhízás és a 2-es típusú cukorbetegség kezelésében. *Metabolizmus* 2024; 22(1): 28-33.
- A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a felnőttkori elhízás diagnosztikájáról és kezeléséről. *Egészségügyi Közlöny*, 2023; 73(21): 1929-1970. <https://www.kozlonyok.hu/kozlonyok/Kozlonyok/6/PDF/2023/21.pdf>
- Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al.: A randomized, controlled trial of 3.0 mg of Liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015; 373(1): 11-22. doi:10.1056/NEJMoa141892
- Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al.: Once-weekly Semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021; 384(11): 989-1002. doi:10.1056/NEJMoa2032183
- Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al.: Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397(10278): 971-984. doi:10.1016/S0140-6736(21)00213-0
- Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, et al.: Effect of subcutaneous Semaglutide vs. placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity: The STEP 3 randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 325(14): 1403-1413. doi:10.1001/jama.2021.1831
- Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al.: 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* 2021; 325(14): 1414-1425. doi:10.1001/jama.2021.3224
- Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, et al.: Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med* 2022; 28(10): 2083-2091. doi:10.1038/s41591-022-02026-4

34. Kadowaki T, Isendahl J, Khalid U, et al.: Semaglutide once a week in adults with overweight or obesity, with or without type 2 diabetes in an east Asian population (STEP 6): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10(3): 193-206. doi:10.1016/S2213-8587(22)00008-0
35. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, et al.: Effect of weekly subcutaneous Semaglutide vs. daily Liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: The STEP 8 randomized clinical trial. *JAMA* 2022; 327(2): 138-150. doi:10.1001/jama.2021.23619
36. Bergmann NC, Davies MJ, Lingway I, et al.: Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: A review. *Diabetes Obes Metab* 2023; 25(1): 18-35. doi:10.1111/dom.14863
37. Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, et al.: Once-weekly Semaglutide in adolescents with obesity. *N Engl J Med* 2022; 387(24): 2245-2257. doi:10.1056/NEJMoa2208601
38. Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, et al.: Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 402(10403): 705-719. doi:10.1016/S0140-6736(23)01185-6
39. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al.: Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med* 2023; 389(12): 1069-1084. doi:10.1056/NEJMoa2306963
40. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al.: Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med* 2023; 389(24): 2221-2232. doi:10.1056/NEJMoa2307563
41. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al.: Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022; 387(3): 205-216. doi:10.1056/NEJMoa2206038
42. Wadden TA, Chao AM, Machineni S, et al.: Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med* 2023; 29(11): 2909-2918. doi:10.1038/s41591-023-02597-w
43. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, et al.: Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 402(10402): 613-626. doi:10.1016/S0140-6736(23)01200-X
44. Gorgojo-Martínez JJ, Mezquita-Raya P, Carretero-Gómez J, et al.: Clinical recommendations to manage gastrointestinal adverse events in patients treated with Glp-1 receptor agonists: A multidisciplinary expert consensus. *J Clin Med* 2022; 12(1): 145. doi:10.3390/jcm12010145
45. McDermid E: A quick guide to the SURPASS and SURMOUNT trials. Phase 3 and 4 trials of tirzepatide in type 2 diabetes and obesity. *Medicine Matters Diabetes* [Internet] 2020. 10. 14. Frissítve: 2023. 04. (megtekintve: 2024.03.27) <https://web.archive.org/web/20240229153749/https://diabetes.medicinematters.com/tirzepatide/type-2-diabetes/a-quick-guide-to-the-surpass-and-surmount-trials/18478154>
46. Kawai T, Sun B, Yoshino H, et al.: Structural basis for GLP-1 receptor activation by LY3502970, an orally active nonpeptide agonist. *Proc Natl Acad Sci* 2020; 117(47): 29959-29967. doi:10.1073/pnas.2014879117
47. Frias JP, Hsia S, Eyde S, et al.: Efficacy and safety of oral orforglipron in patients with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, dose-response, phase 2 study. *Lancet* 2023; 402(10400): 472-483. doi:10.1016/S0140-6736(23)01302-8
48. Wharton S, Blevins T, Connery L, et al.: Daily oral GLP-1 receptor agonist orforglipron for adults with obesity. *N Engl J Med* 2023; 389(10): 877-888. doi:10.1056/NEJMoa2302392
49. Griffith DA, Edmonds DJ, Fortin JP, et al.: A small-molecule oral agonist of the human glucagon-like peptide-1 receptor. *J Med Chem* 2022; 65(12): 8208-8226. doi:10.1021/acs.jmedchem.1c01856
50. Saxena AR, Frias JP, Brown LS, et al.: Efficacy and safety of oral small molecule Glucagon-Like Peptide 1 receptor agonist danuglipron for glycemic control among patients with type 2 diabetes: A randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2023; 6(5): e2314493. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.14493
51. Pfizer announces topline phase 2b results of oral GLP-1R agonist, danuglipron, in adults with obesity. Pfizer press release [Internet] 2023. 12. 01. (megtekintve: 2024.03.27) <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-announces-topline-phase-2b-results-oral-glp-1r>
52. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, et al.: Triple-hormone-receptor agonist retatrutide for obesity – A phase 2 trial. *N Engl J Med* 2023; 389(6): 514-526. doi:10.1056/NEJMoa2301972
53. Müller TD, Blüher M, Tschöp MH, et al.: Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 2022; 21(3): 201-223. doi:10.1038/s41573-021-00337-8
54. 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(6): 1433-1442. doi:10.2337/dc20-2151
55. Lafferty RA, Flatt PR, Irwin N: Established and emerging roles peptide YY (PYY) and exploitation in obesity-diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2021; 28(2): 253-261. doi:10.1097/MED.0000000000000612
56. Qiao YC, Ling W, Pan YH, et al.: Efficacy and safety of pramlintide injection adjunct to insulin therapy in patients with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8(39): 66504-66515. doi:10.18632/oncotarget.16008
57. 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(10317): 2160-2172. doi:10.1016/S0140-6736(21)01751-7
58. Frias JP, Deenadayalan S, Erichsen L, et al.: Efficacy and safety of co-administered once-weekly cagrilintide 2.4 mg with once-weekly semaglutide 2.4 mg in type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2023; 402(10403): 720-730. doi:10.1016/S0140-6736(23)01163-7
59. Melson E, Ashraf U, Papamargaritis D, et al.: What is the pipeline for future medications for obesity? *Int J Obes (Lond)* 2024 Feb 1. doi:10.1038/s41366-024-01473-y
60. Sonne N, Karsdal MA, Henriksen K: Mono and dual agonists of the amylin, calcitonin, and CGRP receptors and their potential in metabolic diseases. *Mol Metab* 2021; 46: 101109. doi:10.1016/j.molmet.2020.101109
61. Mathiesen DS, Bagger JJ, Knop FK: Long-acting amylin analogues for the management of obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2022; 29(2): 183-190. doi:10.1097/MED.0000000000000716
62. Adamski K, Cook K, Gupta D, et al.: Effects of metreleptin in patients with lipodystrophy with and without baseline concomitant medication use. *Curr Med Res Opin* 2021; 37(11): 1881-1889. doi:10.1080/03007995.2021.1976125
63. Trapp CM, Censani M: Setmelanotide: a promising advancement for pediatric patients with rare forms of genetic obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2023; 30(2): 136-140. doi:10.1097/MED.0000000000000798
64. Altabas V, Zjačić-Rotkvić V: Anti-ghrelin antibodies in appetite suppression: recent advances in obesity pharmacotherapy. *Immunotargets Ther* 2015; 4: 123-30. doi:10.2147/ITT.S60398