


ЗАТЛЪСТЯВАНЕТО ПРЕДСТАВЛЯВА АБНОРМНО ОТЛАГАНЕ НА МАСТНА ТЪКАН В ТЯЛОТО, КОЕТО СЕ АСОЦИИРА С НЕБЛАГОПРИЯТНИ ЕФЕКТИ върху здравословното състояние на индивида. СЗО поставя затлъстяването на едно от челните места сред хроничните болести при възрастните поради пандемичния му характер на разпространение. Обезитетът е предотвратим. За неговото лечение и на асоциираните с него усложнения е необходимо да се постигне ефективна редукция на телесно тегло и последващо задържане на постигнатия резултат. Появилите се в последните години данни от множество научни изследвания върху оста черва/мозък, включително микробиота, промениха значително нашето разбиране за етиологията на затлъстяването и дадоха нови насоки в подходите за лечението му.

В тази обзорна статия ние представяме актуални данни за неинвазивните методи за лечение на обезитета. Акцент е поставен, както на съществуващите лекарствени продукти на българския пазар, но и на перспективите за нови медикаменти, които очакват одобрение от регулаторните органи.



НОВОСТИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ЗАТЛЪСТЯВАНЕТО

 **д-р Антонина Герганова,**
проф. д-р Здравко Каменов, дмн

Клиника по
ендокринология
и болести на
обмяната, УМБАЛ
„Александровска“,
МУ-София

Ключови думи:

*обезитет,
затлъстяване,
медикаменти,
семаглутид,
лираглутид,
тирзепатид*

Затлъстяването е сложно мултифакторно заболяване, което представлява прекомерно отлагане на мастна тъкан и има негативен ефект върху здравето. В последните 50 години то драматично зачестява, водейки го безпрецедентна пандемия, като честотата му от 1980 г. насам се е увеличила със 100%. Епидемиологичните данни на СЗО^[1] от 2016 г. сочат, че повече от 1.9 млрд. хора над 18 години са били с наднормено тегло – 39% от възрастното население. От тях повече от 650 млн. са били със

затлъстяване (13%). Затлъстяването и наднорменото тегло са петият водещ риск за смъртност, като ежегодно най-малко 2.8 млн. души умират в резултат на наднормено тегло или обезитет. Със затлъстяването се асоциират 44% от случаите на захарен диабет, 23% от случаите с исхемична болест на сърцето и между 7 и 41% от случаите на някои ракови заболявания.

В клиничната практика широко застъпен за определение и класификация на затлъстяването е индексът на телесна маса (ИТМ), тъй като се

изчислява лесно ($ИТМ = \text{kg}/\text{m}^2$), корелира добре с количеството мастна тъкан в тялото и с риска от болестност и смъртност. На базата на популационни проучвания е определена горната граница за нормален ИТМ, която е $24.9 \text{ kg}/\text{m}^2$. При $ИТМ \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ се поставя диагнозата затлъстяване, което се дели на няколко субкатегории: клас 1 – $ИТМ \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ и $< 35 \text{ kg}/\text{m}^2$; клас 2 – $ИТМ \geq 35 \text{ kg}/\text{m}^2$ и $< 40 \text{ kg}/\text{m}^2$; клас 3 – $ИТМ \geq 40 \text{ kg}/\text{m}^2$ ^[2].

Затлъстяването е предотвратимо хронично заболяване. За неговото и на асоциираните с него усложнения

таблица 1

МЕДИКАМЕНТИ, ОДОБРЕНИ КЪМ НАСТОЯЩИЯ МОМЕНТ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАТЛЪСТЯВАНЕТО			
ЕМА – ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА; FDA – ФЕДЕРАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ХРАНИ И ЛЕКАРСТВА			
Медикамент	Механизъм на действие	Доза и начин на приложение	Одобрен
Phentermine/topiramate	Phentermine: SLC6A2 транспортер; Topiramate: неясен механизъм	Перорален, капсула с угължено освобождаване; 3.75-23 mg ежедневно – начална доза; 7.5/46 mg ежедневно – препоръчителна доза; 15/92 mg ежедневно – максимална доза	Одобрен от FDA
Naltrexone/bupropion	Naltrexone: антагонист на опиоидните рецептори в мозъка; Bupropion: инхибитор на норадреналиновия и допаминовия транспортери	Перорален, таблетки с угължено освобождаване; 8/90 mg два пъти дневно	Одобрен от FDA и EMA
Setmelanotide	Агонист на меланокортин-4 рецептор (MC4R)	10 mg/дневно, подкожна инжекция	Одобрен от FDA Одобрен с индикация при редки заболявания от EMA
Liraglutide	GLP-1 рецепторен агонист	Максимална доза 3 mg/дневно, подкожна инжекция	Одобрен от FDA и EMA
Semaglutide	GLP-1 рецепторен агонист	Максимална доза 2.4 mg/седмично, подкожна инжекция	Одобрен от FDA и EMA
Orlistat	Инхибитор на стомашна и панкреасна липаза, гуацилглицерол липаза (DAGL) и α -хидролаза 12 (ABHD12)	Перорален; 60-120 mg три пъти дневно с храна	Одобрен от FDA и EMA

лечение, е необходимо да се постигне ефективна редукция на телесно тегло и последващо задържане на постигнатия резултат. Появилите се в последните години данни от множество научни изследвания върху оста черва/мозък, включително микробиота, промениха значително нашето разбиране за етиологията на затлъстяването и дадоха нови насоки в подходите за лечението му.

Първата стъпка в борбата срещу затлъстяването е промяна в хранителния режим и физическата активност^[3]. За съжаление, те често не са успешни или показват само краткосрочна ефикасност, оставяйки лекарствената терапия или хирургичните техники като възможни алтернативи. Бариатричната хирургия е много по-ефективна от лицензираните в момента лекарства, но тя често остава като последна възможност, когато всички

останали терапевтични подходи са изчерпани. Медикаментозната терапия за лечение на затлъстяването цели промяна на баланса между енергийния прием и разхода и/или разпределението на хранителните вещества между немастната и мастната маса^[4]. Наличните в момента лекарства включват централно действащи потискащи апетита и периферно действащи молекули (Таблица 1). Освен тях има и няколко нови медикаменти, които са в процес на клинично изпитване и имат обещаващи първоначални резултати^[5].

Ползите от редукцията на телесно тегло не се ограничават до намаляването и контрола на сърдечно-съдовия риск. Данни от литературата сочат, че излагането на затлъстяване in utero е свързано с промяна в генната експресия и метаболитни нарушения в потомството^[6], поради

което намаляването на затлъстяването сред жените във фертилна възраст преди бременност може да допринесе за по-ниска честота на затлъстяване в детска възраст. По отношение на одобрените лекарства, не се обръща специално внимание на жените в репродуктивна възраст, нито има информация за безопасност по време на бременност и кърмене. Поради това, ако жените планират бременност, медикаментът за лечение на избыток следва да се прекрати преди зачеването^[7].

ФАРМАКОЛОГИЧНА ТЕРАПИЯ

Централно действащи медикаменти, потискащи апетита

Phentermine/topiramate

Амфетаминовият аналог phentermine потиска апетита чрез инхибиране на обратното захващане на норадреналина от транспортера SLC6A2 в хипоталамуса, докато точните механизми на действие на антиконвулсанта топирамат не са напълно изяснени. Topiramate е многофункционално съединение, което води до загуба на тегло като страничен ефект главно чрез намаляване на мастна тъкан. Комбинацията phentermine/topiramate (Qsymia) стимулира синаптичното освобождаване на серотонин, норадреналин и допамин и засилва действието на GABA. Според скорошен систематичен обзор, phentermine/topiramate е показал най-силното намаляване на телесното тегло в сравнение с други средства против затлъстяване^[8]. Въпреки че е одобрен за употреба в Съединените щати от 2012 г., през 2013 г. ЕМА отказва разрешение за употреба на този комбиниран лекарствен продукт поради опасения от дългосрочни негативни ефекти върху сърцето, асоциирани с употребата на phentermine, както и провокиране на депресия, тревожност и когнитивни нарушения, дължащи се на topiramate^[9].

Naltrexone/bupropion

Naltrexone/bupropion (Mysimba) е комбиниран лекарствен продукт, който се препоръчва в допълнение към диетата и физическа активност. Препоръчителната дневна доза е 2 таблетки от 8/90 mg два пъти дневно. Налтрексон е опиоиден антагонист, който влиза в съображение за лечение на алкохолна или опиоидна зависимост, докато бупропион е инхибитор на обратното захващане на норадреналин и допамин и е одобрен при депресия и при пациенти,

отказващи тютюнопушенето^[10]. В комбинация, синергично водят до понижаване на телесното тегло чрез стимулиране на анорексигенни неврони в хипоталамуса, което от своя страна води до намаляване на апетита и енергийния внос и повишаване на енергоразхода. В основните проучвания^[11,12] средната загуба на тегло при пациенти, лекувани с naltrexone/bupropion, е 3.7-5.7% в сравнение с 1.3-1.9% при плацебо. Делът на лекуваните пациенти, които са постигнали 5% загуба на тегло, е 28-42% в сравнение с 12-14% при плацебо. Около 13-22% от приемащите комбинацията са постигнали поне 10% намаление на теглото в сравнение с 5-6% при плацебо. Трябва да се отбележи, че сърдечно-съдовата безопасност на този медикамент при пациенти с наднормено тегло или затлъстяване с повишен сърдечно-съдов риск остава неясна^[13]. Във връзка с това, ЕМА е издала препоръка за провеждане на многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване за оценка на ефекта на naltrexone с удължено освобождаване (ER)/bupropion ER върху появата на сериозни нежелани сърдечно-съдови събития при лица с наднормено тегло и затлъстяване, което се очаква да бъде завършено до края на 2022 г., а данните от него да се представят съвсем скоро.

Setmelanotide

Setmelanotide (Imcivree) е рецепторен агонист на меланокортин-4 (MC4), разработен за лечение на изключително редки генетични заболявания, асоциирани със затлъстяване, резултат от мутации, водещи до дефицит на проопиомеланокортин (POMC), пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 1 (PCSK1) или рецептора на лептин (LEPR)^[14]. Setmelanotide е разработен и за лечение на обезитетата при редки заболя-

вания като синдром на Bardet-Biedl, синдром на Alström, хетерозиготни форми на дефицит на POMC и такива, засягащи MC4R пътя, както и при POMC епигенетични нарушения^[15]. Setmelanotide е цикличен октапептиден аналог на ендогенния MC4 рецепторен лиганд алфа меланоцит стимулиращ хормон (α -MSH).

Периферно получените регулаторни хормони (напр. лептин) стимулират експресията на α -MSH чрез POMC, който регулира глада, ситостта и разхода на енергия чрез свързване с MC4 рецепторите в хипоталамуса. При пациенти с мутация в гена, кодиращ POMC, се наблюдава тежка хиперфагия в резултат на липса на хипоталамичен MSH, което води до ранно начало на затлъстяване^[16].

Данните от клиничните проучвания показват значителна редукция на телесното тегло от най-малко 10% след 1 година и редукция на апетита във фаза 2 и 3 на клиничните изпитвания (най-малко 25% редукция – наблюдавана в 50% от случаите в първото и 73% във второто проучване)^[17]. Този медикамент е получил разрешение за употреба от Федералната агенция по храна и лекарства (FDA) в САЩ за лечение на хронични форми на затлъстяване, причинени от дефицит на POMC, PCSK1 или LEPR при пациенти над 6-годишна възраст и от Европейската агенция по лекарствата (EMA)^[15]. Прилага се под формата на еднократна дневна подкожна инжекция с титриране според възрастта и поносимостта^[15]. Най-честите нежелани лекарствени реакции се изразяват в реакция на мястото на убождане (96%), хиперпигментация (78%), гадене (56%), главоболие (41%) и диария (37%).

Lorcaserine

Lorcaserin (Belviq) е серотонинов тип 2C рецепторен агонист с регулира-

щи апетита свойства^[18]. Препоръчителната доза е 10 mg два пъти дневно. Ефикасността и безопасността на лекарството са оценени в следните рандомизирани клинични проучвания: BLOOM^[19], BLOOM-DM^[20] и BLOSSOM^[21]. В проучването BLOOM-DM е отчетено подобрене както в кръвната захар на гладно, така и в нивата на гликирания хемоглобин (HbA1c). Не се установява статистически значима разлика в честотата на сърдечна валвулопатия между групите на плацебо и lorcaserin^[20,22].

Най-честите нежелани реакции, свързани с lorcaserin, включват замъглено зрение, замаяност, сънливост, главоболие, стомашно-чревни смущения и гадене. Резултатите от проучването за сърдечно-съдова безопасност CAMELLIA TIMI 61 установяват, че lorcaserin намалява риска от новопоявил се захарен диабет, води до подобрене на хипергликемията и намалява риска от микроваскуларни усложнения при пациенти със затлъстяване и наднормено тегло^[23]. На 13 февруари 2020 г. FDA издава препоръка за оттеглянето му от американския пазар поради установен в рамките на проучването CAMELLIA TIMI 61 повишен канцерогенен риск, предимно за сметка на панкреасен, белодробен и колоректален карциноми^[24].

Медикаменти със смесено централно и периферно действие

Liraglutide

Liraglutide (Saxenda) е агонист на глюкагоноподобния пептид-1 (GLP-1) рецептор, който се използва за лечение на диабет тип 2, и също има анорек-

сични действия. Одобрен е за регулация на телесното тегло при възрастни както в Съединените щати, така и в Европейския съюз^[25]. Въпреки че дозата може да бъде увеличена до 1.8 mg/дневно за подобряване на гликемичния контрол при пациенти с недостатъчно контролиран захарен диабет тип 2 (ЗД2), максималната доза за регулиране на теглото е 3 mg/дневно. Доказателства от изпитвания на liraglutide при възрастни предполагат, че загубата на тегло се медуира предимно чрез намаляване на апетита и енергийния прием^[26]. Лечението с liraglutide в доза 3 mg дневно за период до 1 година има доказан ефект по данни от проучванията, включващи над 5800 пациенти със затлъстяване или наднормено тегло, което води до 7.5% намаление на телесното тегло в сравнение с 2.3% намаление при пациенти, приемащи плацебо^[27-29]. В проучването SCALE при затлъстяване и преддиабет резултатите демонстрират на първата година по-голяма загуба на телесно тегло в рамото с liraglutide в сравнение с плацебо (-8.4 kg срещу -2.8 kg съответно), като по-голяма част от пациентите са успели да редуцират >5% от изходното си телесно тегло (63.2% срещу 27.1%)^[28]. Най-честите нежелани лекарствени реакции са от страна на стомашно-чревния тракт (гадене, диария и повръщане), дозозависими са и значително намаляват при адекватно титриране на дозата^[31].

Semaglutide

Semaglutide (Wegovy) е синтетичен ежеседмичен GLP-1 рецепторен агонист. Първите доказателства за загуба на телесно тегло са документирани в големи проучвания за сърдечно-съдови ползи при пациенти, лекувани със semaglutide в сравнение

с плацебо^[30,32,33]. Проучването STEP 1, включващо около 2000 пациенти по целия свят, установява че около 75% от тези, които са прилагали semaglutide 2.4 mg седмично чрез подкожна инжекция, са редуцирали повече от 10% от телесното си тегло, а 35% – повече от 20%^[34].

Средно промяната в телесното тегло от изходното ниво до седмица 68 е била -15.3 kg в групата на semaglutide в сравнение с -2.6 kg в групата на плацебо. Към момента медикаментът е одобрен с индикация лечение на затлъстяване от FDA и EMA. Semaglutide е одобрен в по-ниска доза за лечение на възрастни с недостатъчно контролиран ЗД2 за подобряване на гликемичния контрол като допълнение към диетата и физическа активност и се предлага както за парентерално приложение (до 1 mg веднъж седмично s.c.), така и за перорално приложение (таблетки от 3, 7 и 14 mg, с максимална препоръчителна еднократна дневна доза 14 mg). Пероралната форма не е лицензирана като средство за лечение на безитет.

Периферно действащи медикаменти

Orlistat

Orlistat (Xenical) е необратим селективен дългодействащ инхибитор на стомашната и панкреасната липази, който в терапевтични дози редуцира с до 32% чревната резорбция на мазнините, приети с храната^[35]. Препоръчителната дневна доза е три пъти дневно по 120 mg преди, по време или до 1 час след храна. Публикуван през 2017 г. мета-анализ

на 33 рандомизирани клинични проучвания посочва средна редукция в телесното тегло около 2.12 kg, макар продължителността на лечение да се различава според дизайна на изследванията и да варира между 2 и 3 години^[36]. В скорошен мета-анализ, включващ 17 изпитвания с продължителност над 1 година, тези констатации са по същество непроменени^[37]. Ефективността и безопасността му са оценени в проучванията като XXL, X-PERT и XENDOS, като резултатите от тях сочат средно понижаване на теглото между 2.9 и 3.4% за период от 1 година при статистически значима разлика спрямо плацебо^[38-40]. В допълнение XENDOS доказва намаляване на риска за развитие на ЗД2 с 37.2% при пациенти с изходна нарушена гликемия на гладно и липса на редукция на последния при такива с нормален глюкозен толеранс. Страничните му ефекти са основно от страна на стомашно-чревния тракт и се изразяват във флатуленция, абдоминални болки, стеаторея, фекална инконтиненция и нарушена резорбция на мастноразтворими витамини.

Медикаменти в процес на клинично изпитване

Двоен GLP-1/GIP рецепторен агонист

Семейството рецептори на глюкагон се активира от ендогенни пептиди, включващи освобождаващия хормон за растежния хормон (GHRH), стомашен инхибиторен полипептид (GIP), GLP-1, глюкагон-подобен пептид 2 (GLP-2), глюкагон, секретин и гр. Въз основа на хипотезата, че

комбинираното лечение с GLP-1 и GIP рецепторни агонисти би имало допълнителни ефекти върху глюкозата и регулирането на телесното тегло, двойният GLP-1/GIP рецепторен агонист tirzepatide (Mounjaro) е разработен като лечение на ЗД2. Този синтетичен пептид, съставен от 39 аминокиселини, се прилага подкожно веднъж седмично. Програмата за клинични изпитвания SURPASS фаза 3, включваща десет проучвания, тества хипотезата, че лечението с tirzepatide осигурява сравнима ефикасност, безопасност и сърдечно-съдови резултати при лечението на ЗД2^[41].

Те доказват значимо по-добрите ефекти на tirzepatide по отношение на HbA1c при пациенти с диабет в сравнение с плацебо, със semaglutide, с инсулин деглудек и инсулин гларжин^[42]. В проучването SURMOUNT-1 при 2539 пациенти се доказва, че средната редукция на телесно тегло на 72 седмица от проследяването е била -15.0% при най-ниската доза от 5 mg седмично, -19.5% при доза 10 mg седмично, и -20.9% при 15 mg в сравнение с плацебо. Процентът на участниците с редукция на телесното тегло $\geq 5\%$ е била съответно 85% при доза 5 mg, 89% при доза 10 mg и 91% при доза 15 mg седмично^[43]. Дозозависимо е повишаването на честотата на стомашно-чревните оплаквания и редукцията в апетита. До момента tirzepatide е получил одобрение от FDA и EMA само за индикация ЗД2. Очаква се скоро решението за употребата му като медикамент за лечение на обезитета. През 2024 г. се очакват резултати и от SURPASS-CVOT, което ще внесе повече яснота върху ефектите на tirzepatide върху сърдечно-съдовия риск.

Двоен GLP-1/glucagon рецепторен

агонист

Агонизмът на глюкагоновия рецептор може да изглежда контраинтуитивен като лечение на захарен диабет, който често усложнява затлъстяването. Въпреки това глюкагонът може да потисне апетита, да увеличи разхода на енергия, да забави времето за изпразване на стомаха и дори да подобри секрецията на инсулин при определени обстоятелства^[44]. Данни от фаза IIa за MEDI0382/cotadutide, двоен GLP-1-глюкагонов рецепторен агонист, при 51 пациенти с наднормено тегло или затлъстяване и ЗД2, съобщават за подобрен гликемичен отговор при тестове за толерантност към смесено хранене след приложение на медикамента в дози 200-300 μg за 3-6 седмици^[45]. Намаляването на телесното тегло е значително по-голямо с MEDI0382, отколкото с плацебо (средна разлика от 2.14 kg). Резултатите от първите изпитвания при хора със SAR425899 (груп двоен агонист на GLP-1-глюкагоновия рецептор) показват значително намаляване на плазмената глюкоза на гладно и нивата на HbA1c заедно със загуба на телесно тегло при здрави доброволци с наднормено тегло и при пациенти с наднормено тегло/затлъстяване със ЗД2^[46]. Необходимо са по-дългосрочни проучвания за по-добра оценка на клиничната полза на тази група медикаменти.

И накрая, балансирани триагонисти на GLP-1/GIP/глюкагон рецептори са в процес на предклинично разработване. Концептуалната рамка на този подход предполага, че агонизмът на GLP-1R поддържа загуба на тегло и секреция на инсулин, агонизмът на глюкагоновия рецептор за действия независими допълнителни механизми за отслабване, а агониз-

мът на GIP рецептора допълнително ще буферира глюкагон-медицираното производство на чернодробна глюкоза чрез повишена секреция на инсулин^[47]. Фаза 1 проучвания на няколко такива мултирецепторни агонисти са в ход.

Заклучение

Затлъстяването е сред водещите хронични социалнозначими заболявания по пандемичното си разпространение и неблагоприятни медицински последици. Конвенционалните подходи, като промяна в стила на живот и фармакотерапията, заемат важно място в терапевтичния подход при пациенти с obezitet, но резултатите, които биха могли да постигнат по отношение на телесното тегло, са ограничени. Има значителен научен и финансов интерес към разработването на фармакологична терапия за затлъстяване. Резултатите от новопоявилите се медикаменти са обещаващи и демонстрират значителен ефект, в известна степен сравним с метаболитната хирургия. Въпреки това на този етап най-успешният подход за лечение на затлъстяването остава бариатричната хирургия, тъй като предлага не само ефективна редукция на килограми, но значително подобрене по отношение на придружаващите затлъстяването заболявания като ЗД2. ■

книгопис:

1. World Health Organization, Regional Office for the Western Pacific, Kallioinen M, Granheim SI. Overweight and obesity in the Western Pacific

Region: an equity perspective. 2017.

2. Centers for Disease Control and Prevention. Defining adult overweight and obesity [Internet]. [cited 2021 Nov 30]. Available from: www.cdc.gov/obesity/adult/defining.html

3. Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JPH. Management of obesity. *The Lancet*. 2016 May;387(10031):1947–56.

4. Crowley VEF, Yeo GSH, O'Rahilly S. Obesity therapy: altering the energy intake-and-expenditure balance sheet. *Nat Rev Drug Discov*. 2002 Apr;1(4):276–86.

5. Cignarella A, Busetto L, Vettor R. Pharmacotherapy of obesity: An update. *Pharmacological Research*. 2021 Jul;169:105649.

6. Smith J, Cianflone K, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, et al. Effects of Maternal Surgical Weight Loss in Mothers on Intergenerational Transmission of Obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009 Nov 1;94(11):4275–83.

7. Ogunwole SM, Zera CA, Stanford FC. Obesity Management in Women of Reproductive Age. *JAMA*. 2021 Feb 2;325(5):433.

8. Singh AK, Singh R. Pharmacotherapy in obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of anti-obesity drugs. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2020 Jan 2;13(1):53–64.

9. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, Peterson CA, Schwiens ML, Najarian T, et al. Controlled-Release Phentermine/Topiramate in Severely Obese Adults: A Randomized Controlled Trial (EQUIP). *Obesity*. 2012 Feb;20(2):330–42.

10. Greig SL, Keating GM. Naltrexone ER/Bupropion ER: A Review in Obesity Management. *Drugs*. 2015 Jul;75(11):1269–80.

11. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Stoll C, Wyatt H, Burns C, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-III). *Obesity*. 2013 May;21(5):935–43.

12. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2010 Aug;376(9741):595–605.

13. Nissen SE, Wolski KE, Prcella L, Wadden T, Buse JB, Bakris G, et al. Effect of Naltrexone-Bupropion on Major Adverse Cardiovascular Events in Overweight and Obese Patients With Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Mar 8;315(10):990.

14. Rhythm Pharmaceuticals. Rhythm Pharmaceuticals announces FDA approval of IMCIVREE™ (setmelanotide) as first-ever therapy for chronic weight management in patients with obesity due to POMC, PCSK1 or LEPR deficiency [media release] [Internet]. 2020. Available from: <http://www.rhythmtx.com/>

15. Markham A. Setmelanotide: First Approval. *Drugs*. 2021 Feb;81(3):397–403.

16. Kühnen P, Clément K, Wiegand S, Blankenstein O, Gottesdiener K, Martini LL, et al. Proopiomelanocortin Deficiency Treated with a Melanocortin-4 Receptor Agonist. *N Engl J Med*. 2016 Jul 21;375(3):240–6.

17. Pressley H, Cornelio CK, Adams EN. Setmelanotide: A Novel Targeted Treatment for Monogenic Obesity. *Journal of Pharmacy Technology*. 2022 Dec;38(6):368–73.

18. Thomsen WJ, Grottick AJ, Menzaghi F, Reyes-Saldana H, Espitia S, Yuskind D, et al. Lorcaserin, a Novel Selective Human 5-Hydroxytryptamine 2C Agonist: in Vitro and in Vivo Pharmacological Characterization. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008 May;325(2):577–87.

19. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sanchez M, Chuang E, Stubbe S, et al. Multicenter, Placebo-Controlled Trial of Lorcaserin for Weight Management. *N Engl J Med*. 2010 Jul 15;363(3):245–56.

20. O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, Fidler MC, Sanchez M, Zhang J, et al. Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial of Lorcaserin for Weight Loss in Type 2 Diabetes Mellitus: The BLOOM-DM Study. *Obesity*. 2012 Jul;20(7):1426–36.

21. Fidler MC, Sanchez M, Raether B, Weissman NJ, Smith SR, Shanahan WR, et al. A One-Year Randomized Trial of Lorcaserin for Weight Loss in Obese and Overweight Adults: The BLOSSOM Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011 Oct 1;96(10):3067–77.

22. Weissman NJ, Sanchez M, Koch GG, Smith SR, Shanahan WR, Anderson CM. Echocardiographic Assessment of Cardiac Valvular Regurgitation With Lorcaserin From Analysis of 3 Phase 3 Clinical Trials. *Circ Cardiovascular Imaging*. 2013 Jul;6(4):560–7.

23. Bohula EA, Scirica BM, Inzucchi SE, McGuire DK, Keech AC, Smith SR, et al. Effect of lorcaserin on prevention and remission of type 2 diabetes in overweight and obese patients (CAMELLIA-TIMI 61): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018 Nov;392(10161):2269–79.

24. Sharretts J, Galescu O, Gomatam S, Andraca-Carrera E, Hampp C, Yanoff L. Cancer Risk Associated with Lorcaserin — The FDA's Review of the CAMELLIA-TIMI 61 Trial. *N Engl J Med*. 2020 Sep 10;383(11):1000–2.

25. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet*. 2009 Nov;374(9701):1606–16.

26. van Can J, Sloth B, Jensen CB, Flint A, Blak EE, Saris WHM. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes*. 2014 Jun;38(6):784–93.

27. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *The Lancet*. 2017 Apr;389(10077):1399–409.

28. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015 Jul 2;373(11):11–22.

29. Mehta A, Marso SP, Neeland J. Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence. *Obesity Science & Practice*. 2017 Mar;3(1):3–14.

30. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):311–22.

31. Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metabolism*. 2018 Apr;27(4):740–56.

32. Sorli C, Harashima S, Ichi, Tsoukas GM, Unger J, Karsbøl JD, Hansen T, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017 Apr;5(4):251–60.

33. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Aug 29;381(9):841–51.

34. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):989–1002.

35. Zhi J, Melia AT, Guerciolini R, Chung J, Kinberg J, Hauptman JB, et al. Retrospective population-based analysis of the dose-response (fecal fat excretion) relationship of orlistat in normal and obese volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 1994 Jul;56(1):82–5.

36. Sahebkar A, Simental-Mendia LE, Reiner Z, Kovanen PT, Simental-Mendia M, Bianconi V, et al. Effect of orlistat on plasma lipids and body weight: A systematic review and meta-analysis of 33 randomized controlled trials. *Pharmacological Research*. 2017 Aug;122:53–65.

37. Tak YJ, Lee SY. Long-Term Efficacy and Safety of Anti-Obesity Treatment: Where Do We Stand? *Curr Obes Rep*. 2021 Mar;10(1):14–30.

38. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöstrom L. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. *Diabetes Care*. 2004 Jan 1;27(1):155–61.

39. Toplak H, Ziegler O, Keller U, Hamann A, Godin C, Wittert G, et al. X-PERT: weight reduction with orlistat in obese subjects receiving a mildly or moderately reduced-energy diet. Early response to treatment predicts weight maintenance. *Diabetes Obes Metab*. 2005 Nov;7(6):699–708.

40. Ballinger A, Peikin SR. Orlistat: its current status as an anti-obesity drug. *European Journal of Pharmacology*. 2002 Apr;440(2–3):109–17.

41. Min T, Bain SC. The Role of Tirzepatide, Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist, in the Management of Type 2 Diabetes: The SURPASS Clinical Trials. *Diabetes Ther*. 2021 Jan;12(1):143–57.

42. Kaneko S, Division of Diabetes/Endocrinology/Lifestyle-Related Disease, Takatsuki Red Cross Hospital, Takatsuki, Japan. Tirzepatide: A Novel, Once-weekly Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Endocrinology*. 2022;18(1):10.

43. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Comery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022 Jul 21;387(3):205–16.

44. Parker VER, Robertson D, Wang T, Hornigold DC, Petrone M, Cooper AT, et al. Efficacy, Safety, and Mechanistic Insights of Cotadutide, a Dual Receptor Glucagon-Like Peptide-1 and Glucagon Agonist. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020 Mar 1;105(3):803–20.

45. Ambery P, Parker VE, Stumvoll M, Posch MG, Heise T, Plum-Moerschel L, et al. MEDI0382, a GLP-1 and glucagon receptor dual agonist, in obese or overweight patients with type 2 diabetes: a randomised, controlled, double-blind, ascending dose and phase 2a study. *The Lancet*. 2018 Jun;391(10140):2607–18.

46. Tillner J, Posch MG, Wagner F, Teichert L, Hijazi Y, Einig C, et al. A novel dual glucagon-like peptide and glucagon receptor agonist SAR425899: Results of randomized, placebo-controlled first-in-human and first-in-patient trials. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Jan;21(1):120–8.

47. Capozzi ME, DiMarchi RD, Tschöp MH, Finan B, Campbell JE. Targeting the Incretin/Glucagon System With Triagonists to Treat Diabetes. *Endocrine Reviews*. 2018 Oct 1;39(5):719–38.