

CICHOŃ, Katarzyna, CHYĆKO, Małgorzata, CZARNOTA, Julia, KROMER, Agata, ZAPAŁA, Magdalena Alicja, ŚRODOŃ, Agnieszka, WILK, Joanna, CHOLEWA, Małgorzata Maria, GAWRYŚ, Agnieszka & ŁAPAJ, Monika. Evaluation of the effectiveness and safety of anti-obesity drugs - an update on the current state of knowledge on available and investigational drugs. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;35(1):94-112. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.35.01.008>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43780>  
<https://zenodo.org/record/7990227>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2023; This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 29.04.2023. Revised: 10.05.2023. Accepted: 29.05.2023. Published: 31.05.2023.

## **Evaluation of the effectiveness and safety of anti-obesity drugs - an update on the current state of knowledge on available and investigational drugs**

Katarzyna Cichoń, Małgorzata Chyćko, Julia Czarnota, Agata Kromer, Magdalena Alicja Zapała, Agnieszka Środoń, Joanna Wilk, Małgorzata Maria Cholewa, Agnieszka Gawryś, Monika Łapaj

Katarzyna Cichoń

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie ul. Jaczewskiego 8 20-954 Lublin

<https://orcid.org/0009-0008-6965-3508>

[katarzynaacichon@gmail.com](mailto:katarzynaacichon@gmail.com)

Małgorzata Chyćko

7 Szpital Marynarki Wojennej z Przychodnią im. kontradmirała profesora Wiesława Łasińskiego w Gdańsku. ul.Polanki 117, 80-305 Gdańsk

<https://orcid.org/0000-0002-1515-6038>

[malgorzatachycko@gmail.com](mailto:malgorzatachycko@gmail.com)

Julia Czarnota

Szpital Miejski im. Franciszka Raszei ul. Mickiewicza 2 60-834 Poznań

<https://orcid.org/0009-0009-9918-9168>

[julia.czarnota1@gmail.com](mailto:julia.czarnota1@gmail.com)

Agata Kromer

Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Al. Raławickie 1 20-059 Lublin

<https://orcid.org/0009-0002-2231-3027>

[kromer.aga@gmail.com](mailto:kromer.aga@gmail.com)

Magdalena Alicja Zapała

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie, ul. Fryderyka Szopena 2, 35-055 Rzeszów

<https://orcid.org/0000-0003-3618-7228>

[lenny9612@gmail.com](mailto:lenny9612@gmail.com)

Agnieszka Środoń

Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Strzyżowie ul.700-lecia 1

38-100 Strzyżów

<https://orcid.org/0009-0008-0623-9852>

[kliszczagnieszka@gmail.com](mailto:kliszczagnieszka@gmail.com)

Joanna Wilk

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie Al. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

<https://orcid.org/0000-0001-7425-2006>

wilk.joanna95@gmail.com

Małgorzata Maria Cholewa

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie Al. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

<https://orcid.org/0009-0009-0402-9023>

malgorzatacholewa996@gmail.com

Agnieszka Gawryś

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie Al. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

<https://orcid.org/0000-0001-6756-7157>

agnieszkagawrys@vp.pl

Monika Łapaj

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie Al. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

<https://orcid.org/0009-0005-0147-3226>

monikala1507@gmail.com

## **ABSTRACT:**

**Introduction and purpose of the work:** Disturbing epidemiological data indicate that obesity has become a global problem and has reached the size of a worldwide epidemic. The search for effective methods of combating obesity seems to be an important step in preventing cardiovascular diseases and numerous metabolic complications. The aim of the study is to assess the effectiveness and safety of available drugs used in the treatment of obesity in accordance with the current state of knowledge and to present new pharmacological options.

**State of knowledge:** Pharmacotherapy provides overweight and obese adults with the opportunity to support weight reduction in the event of failure of lifestyle modifications. Currently registered drugs for the treatment of obesity are orlistat, lorcaserin, liraglutide and combination preparations: phentermine/topiramate and naltrexone SR/bupropion SR.

**Summary:** Among the currently available drugs for obesity, the most effective are phentermine/topiramate and liraglutide. Research is also underway on the use of new substances that promote weight loss. The latest data on semaglutide and tirzepatide have better efficacy results compared to currently available drugs with a similar safety profile. The latest data on semaglutide and tirzepatide improve the efficacy results of current drugs while maintaining a similar safety profile. It seems that the best way to lose excessive body weight should be an individualized approach to the treatment of obesity among patients, taking into

account i.a. degree of obesity, comorbidities, contraindications, patient preferences, cost and availability of treatment. In clinical practice, when choosing a drug, we should pay attention to side effects and find a balance between effectiveness and safety. In addition to weight loss, the use of anti-obesity drugs has many additional benefits, including improvement of the cardiometabolic profile, reduction of glucose, insulin and lipids in the blood.

Key words: Obesity; anti-obesity drugs; liraglutide; lorcaserin; naltrexone/bupropion; orlistat; phentermine/topiramate, GLP-1 analogs

### **Otyłość - Epidemiologia i etiologia**

Otyłość jest uważana za chorobę cywilizacyjną, która jest skutkiem zmian stylu życia, w tym zmiany sposobu odżywiania i wzrostu siedzącego trybu życia. Nadwaga i otyłość to nieprawidłowe lub nadmierne nagromadzenie tłuszczu, które może pogorszyć stan zdrowia. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), otyłość jest definiowana jako posiadanie wskaźnika BMI powyżej 30 kg/m<sup>2</sup>, z zastrzeżeniem, że może nie być to właściwa miara dla niektórych osób (m.in. sportowców). [1]

W 2016 roku ponad 1,9 miliarda dorosłych, w wieku 18 lat i starszych, miało nadwagę. Spośród nich ponad 650 milionów było otyłych. Światowe rozpowszechnienie otyłości niemal potroiło się w latach 1975-2016. [2]

Wzrost liczby dzieci z nadwagą i otyłością jest alarmujący. WHO szacuje że, ponad 340 milionów dzieci i młodzieży w wieku 5-19 lat miało nadwagę lub otyłość w 2016 roku. Częstość występowania nadwagi i otyłości wśród dzieci i młodzieży w wieku 5-19 lat wzrosła dramatycznie z zaledwie 4% w 1975 roku do nieco ponad 18% w 2016 roku. [2]

Otyłość jest skutkiem kilku czynników, w tym czynników genetycznych, środowiskowych i stylu życia. Dziedziczność jest ważnym czynnikiem, który wpływa na skłonność do otyłości. Otyłość ma etiologię poligeniczną, z ponad 200 genów, markerów lub regionów chromosomów. Obecność, brak lub mutacja jednego, lub kombinacji tych genów może sprawić, że dana osoba będzie bardziej podatna na otyłość. Jednak ostatecznie otyłość jest spowodowana nadmiernym spożyciem kalorii w stosunku do potrzeb organizmu i brakiem aktywności fizycznej. [3]

## **Powikłania otyłości**

Otyłość powoduje nadmierne obciążenie pracy serca, negatywnie wpływa na pracę płuc, zwiększa nacisk na stawy nadmiernie je obciążając oraz zmienia funkcje immunologiczne i endokrynologiczne. Doprowadza to do zwiększonej zachorowalności w obrębie tych układów. Nadmierne obciążenie serca doprowadza do wzrostu rzutu serca i przerostu lewej komory. Chociaż serce powiększa się i zwiększa się jego masa mięśniowa, u wielu otyłych osób serce ostatecznie nie jest w stanie kompensować tego nadmiernego obciążenia. Wynikiem tego jest niewydolność serca. Choroby sercowo-naczyniowe są w krajach wysoko rozwiniętych główną przyczyną przedwczesnych zgonów, co uzasadnia ściśle monitorowanie i leczenie otyłych pacjentów. Nadmiar tkanki tłuszczowej powoduje zmniejszenie podatności płuc o ok. 25%, usztywnienie ściany klatki piersiowej, co powoduje zmiany w kontroli oddychania. W chorobliwej otyłości zwiększa się częstość oddechów, a objętość oddechowa jest zmniejszona. Stąd zwiększone uczucie duszności, zwłaszcza wysiłkowej u osób otyłych. Nadmiar tkanki tłuszczowej wokół szyi i języka może być czynnikiem przerywanej niedrożności górnych dróg oddechowych, co sprzyja występowaniu obturacyjnego bezdechu sennego. Zwiększony nacisk na stawy może powodować degenerację chrząstki stawowej, a w konsekwencji rozwój choroby zwyrodnieniowej stawów. Tkanka tłuszczowa jest aktywna metaboliczna. Jest zdolna m.in. do wydzielania leptyny, czynnika martwicy nowotworów (TNF), rezystyny i innych cytokin. Nadmierna ekspresja tych substancji może generować przewlekły ogólnoustrojowy proces zapalny o niskim nasileniu, a w konsekwencji wpływać na wiele patologii takich jak choroby układu krążenia, insulinooporność, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba Leśniowskiego-Crohna i chłoniak Hodgkina. Otyłość upośledza reakcje odpornościowe, przez co zwiększa ryzyko wystąpienia sepsy, infekcji dróg oddechowych oraz powoduje utrudnione gojenie się ran. Prawdopodobnie czynnik martwicy nowotworów jest również zaangażowany w rozwój insulinooporności poprzez doprowadzenie do zmniejszenia liczby receptorów insulinowych i fosforylacji substratu receptora insulinowego (IRS) - odpowiedzialnego za sygnalizację insulinową. Nadmiar tkanki tłuszczowej powoduje nadprodukcję wolnych kwasów tłuszczowych, co może zmniejszać wychwyt glukozy w tkankach obwodowych oraz zwiększa produkcję glukozy m.in. w wątrobie. Doprowadza to do sytuacji, gdzie zwiększona jest produkcja glukozy, a zmniejszone jej zużycie, zwiększa się stężenie glukozy we krwi, co stymuluje trzustkę do zwiększonego wydzielania insuliny. Wynikiem tego jest wzrost zachorowalności i śmiertelności spowodowany cukrzycą nieinsulinozależną. [3]

Wobec powyższych argumentów poszukiwanie skutecznych metod zwalczania otyłości wydaje się być ważnym krokiem w zapobieganiu chorobom sercowo-naczyniowym, cukrzycy typu 2, choroby zwyrodnieniowej stawów, chorób wątroby i wielu innych powikłań, wykraczających poza ramy tego artykułu. Leczenie otyłości jest trudne, wymaga zmiany stylu życia i obejmuje zmianę nieprawidłowych nawyków żywieniowych, zwiększenie aktywności fizycznej, terapię behawioralną i w końcu leczenie farmakologiczne i chirurgiczne.

### Leczenie farmakologiczne

Chociaż modyfikacja stylu życia jest złotym standardem w walce z otyłością, w ciągu ostatnich dekad opracowano wiele leków przeciw otyłości. Terapia lekami jest zalecana wraz z modyfikacją stylu życia u osób z BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> lub BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> z co najmniej jedną chorobą współistniejącą związaną z masą ciała, taką jak: cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemii, choroby układu sercowo-naczyniowego lub obturacyjny bezdech senny [4]

Wg U.S. Food and Drug Administration (FDA) aby zakwalifikować preparat jak skuteczny lek przeciw otyłości, musi być spełniony co najmniej jeden warunek z poniższych:

- 1) „Średnie” kryterium skuteczności: różnica w utracie masy ciała pomiędzy grupą otrzymująca produkt aktywny a grupą otrzymująca placebo powinno wynosić  $\geq 5\%$  oraz różnica musi być statystycznie istotna.
- 2) „Kategoryczne” kryterium skuteczności: Odsetek osób tracących  $\geq 5\%$  wyjściowej masy ciała w grupie otrzymującej produkt aktywny powinna wynosić  $\geq 35\%$ , tj. w przybliżeniu dwa razy większy niż w grupie otrzymującej placebo oraz różnica powinna być istotna statystycznie. [5]

Lek przeciw otyłości	FDA	EMA
Orlistat	Zatwierdzony 1999r.	Zatwierdzony 2012r.
Lorkaseryna	Zatwierdzony 2012r.	Niezatwierdzony
Fentermina-Topirammat	Zatwierdzony 2012r.	Niezatwierdzony
Bupropion-naltrekson	Zatwierdzony 2014r.	Zatwierdzony 2015r.
Liraglutyd	Zatwierdzony 2014r.	Zatwierdzony 2015r.
FDA – US Food and Drug Administration, EMA – European Medicines Agency		

Tabela nr 1 [6]

## **Orlistat**

Orlistat jest najdłużej stosowanym lekiem w leczeniu otyłości i jest jedynym lekiem zatwierdzonym w leczeniu otyłości u młodzieży. Został dopuszczony do leczenia otyłości przez FDA i EMA odpowiednio w 1999 i 2012 roku. Jednak niska skuteczność, duży odsetek osób nie reagujących na lek oraz wysokie koszty ograniczają jego stosowanie [6] Orlistat jest odwracalnym inhibitorem lipaz żołądkowych i trzustkowych, blokuje hydrolizę trójglicerydów i wchłanianie kwasów tłuszczowych przez śródbłonek jelita. Prowadzi to do zahamowaniu wchłaniania tłuszczu z diety o około 30% przy zalecanej dawce terapeutycznej 120mg trzy razy na dobę. [7, 6, 8] Biorąc pod uwagę mechanizm działania, orlistat jest bardziej odpowiedni dla osób, które mają tendencję do spożywania tłustych potraw i oczekuje się, że będą one miały większy wpływ na utratę masy ciała niż osoby o nawykach spożywania żywności beztłuszczowej. [6] W połączeniu z dietą niskokaloryczną i umiarkowanym wysiłkiem fizycznym jest skuteczny w leczeniu otyłości u osób otyłych z chorobami współistniejącymi lub bez. Wykazano, że orlistat poprawia parametry glikemii u otyłych osób dorosłych z cukrzycą typu 2 lub z zespołem metabolicznym. Działania niepożądane, których doświadczali biorcy orlistatu, były na ogół łagodne i przemijające, a większość ustępowała w ciągu kilku tygodni leczenia. [7] Ze względu na zmniejszenie wchłaniania tłuszczów w jelicie najczęstsze działania niepożądane pochodzą ze strony przewodu pokarmowego i są to: ból brzucha, nudności, biegunka tłuszczowa, częste wypróżnienia, wzdęcia i nietrzymanie stolca. Przy długotrwałym stosowaniu orlistatu został udowodniony niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E i K) i  $\beta$ -karotenu, dlatego należy profilaktycznie uzupełniać te witaminy 2h przed lub po podaniu orlistatu. Wykazano również zwiększoną częstość występowania kamieni szczawianowych oraz przypadki ostrego uszkodzenia wątroby. [6, 8, 9]

## **Lorkaseryna**

Lorkaseryna została zatwierdzona do leczenia otyłości przez FDA w 2012r, natomiast nie została zarejestrowana przez Europejską Agencję Medyczną (EMA) z powodu przedklinicznych danych ujawniających potencjalne ryzyko raka piersi, nasilenie depresji, zwiększone ryzyko myśli samobójczych i psychoz. W latach 2014-2018r. przeprowadzono duże wieloośrodkowe randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo - CAMELLIA-TIMI 61 (Cardiovascular and Metabolic Effects of Lorcaserin in Overweight and Obese Pacjenci – Thrombolysis in Myocardial Infarction 61), które wykazało zwiększone ryzyko nowotworzenia przy stosowaniu lorkaseryny powyżej 180dni. W grupie

leczonej lorkaseryną stwierdzono znacznie wyższy odsetek raka jelita grubego, trzustki i płuc niż w grupie otrzymującej placebo. [12] Na początku 2020r. FDA wydało ostrzeżenie o potencjalnym zwiększonym ryzyku zachorowalności na nowotwory związanym z stosowaniem lorkaseryny i oficjalnie ostrzeżono producenta leku o dobrowolne wycofanie lorkaseryny z rynku, ponieważ potencjalne ryzyko przeważało korzyści. [13, 14]

Lorkaseryna jest wysoce selektywnym agonistą receptorów 5HT<sub>2C</sub>, które są zlokalizowane w mózgu - głównie w podwzgórzu, wzgórzu, prążkowie, korze przedczołowej i ciele migdałowatym. Mechanizm działania polega na selektywnym aktywowaniu receptorów 5HT<sub>2c</sub> na anoreksygennych neuronach POMC (proopiomelanokortynowych) w podwzgórzu, czego efektem jest uczucie sytości po spożyciu mniej kalorycznego posiłku. Lorkaseryna ma 60-krotnie większą siłę oddziaływania na receptor 5HT<sub>2C</sub> w porównaniu z receptorem 5HT<sub>2B</sub>, co zmniejsza ryzyko zajęcia serca. Wcześniej zatwierdzone leki z tej klasy (fenfluramina i deksfenfluramina) zostały wycofane z rynku z powodu związku z wadami zastawkowymi serca, ponieważ oddziaływały również na receptor 5HT<sub>2B</sub>, którego ekspresja jest zwiększona w sercu. [10]

Do najczęstszych działań niepożądanych zarejestrowanych w badaniach należy: ból i zawroty głowy, zmęczenie, nudności, ból brzucha, zaparcia i suchość w ustach. Lorkaseryna nie powinna być stosowana jednocześnie z innymi selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i serotoniną, aby uniknąć zespołu serotoninergicznego. [11]

Duże, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kontrolne wykazało, że osoby leczone lorkaseryną IR miały wyższy wskaźnik zaprzestania palenia i mniejszy przyrost masy ciała po zaprzestaniu palenia niż placebo. [15]

### **Fentermina-Topiramata**

Fentermina-topiramata zostały zatwierdzone przez FDA do leczenia otyłości w 2012r., natomiast EMA odmówiła pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu w Europie ze względów bezpieczeństwa. [6] Fentermina zwiększa wydzielanie noradrenaliny i w mniejszym stopniu dopaminy. Wzrost noradrenaliny w podwzgórzu wzmacnia aktywność neuronów POMC do uwalniania  $\alpha$ -MSH, która wiąże się z receptorami melanokortyny 4. W rezultacie doprowadza to do wzrostu uczucia sytości oraz zwiększonego wydatku energetycznego organizmu. [16] Dokładny wpływ topiramatu na utratę masy ciała nie jest znany. Topiramata, który jest lekiem przeciwdrgawkowym, zwiększa aktywność

neuroprzekaźnika  $\gamma$ -aminomasłowego (GABA) w receptorach GABA-A, wykazując antagonizm wobec receptora glutaminianowego i anhidrazy węglanowej II i IV. [17]

W metaanalizie RCT badano skuteczność i bezpieczeństwo połączenia fenterminy i topiramatu u osób dorosłych z nadwagą lub otyłością. Terapia fenterminą-topiramatem przyniosła średnią utratę masy ciała 7,73kg (96% CI: 6,6-8,85) w porównaniu z placebo, a uzyskany efekt był zależny od dawki. Uzyskano również poprawę wskaźników sercowo-naczyniowych: zmniejszenie obwodu w talii, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, poziomu glikemii i lipidów we krwi. Dokładne wyniki podsumowano w tabeli nr 2 [18]

Wg wymienionego badania, w porównaniu z placebo najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: zaburzenia smaku (iloraz szans [OR] = 8,86, 95% CI: 5,65-13,89), parestezje (OR = 8,51, 95% CI: 6,20-11,67), suchość w jamie ustnej (OR = 6,71, 95% CI: 5,03-8,94), zaburzenia uwagi (OR = 4,48, 95% CI: 2,39-8,41), drażliwość (OR = 4,10, 95% CI: 2,29-7,33), niedoczulica (OR = 3,81, 95% CI: 1,32-11,00), zaparcie (OR = 2,43, 95% CI: 2,02- 2,93) i zawroty głowy (OR = 2,26, 95% CI: 1,72-2,98) [18]. Użyteczne dane wykazały, że fentermina/topiramat miały stosunkowo akceptowalne bezpieczeństwo i tolerancje, jednak

	Grupa badanych leczona fenterminą/topiramatem w porównaniu z placebo [18]
Średni spadek obwodu talii	-6,16cm (95% CI: 5,55-6,77)
Średni spadek ciśnienia skurczowego	-2,92 mmHg (95% CI: 2,09-3,75)
Średni spadek ciśnienia rozkurczowego	-0,96 mmHg (95% CI: 0,40-1,52)
Średni spadek glikemii na czczo	-0,17 mmol/l (95% CI: 0,17-0,23)
Średni spadek insuliny na czczo	-4,21 $\mu$ IU/ml (95% CI: 2,65- 5.77)
Średni spadek całkowitego cholesterolu	-2,30% (95% CI: 1,27%-3,33%)
Średni spadek trójglicerydów	-13,38% (95% CI: 10,39%-16,37%).
Tabela nr 2	

występujące objawy neurologiczne wymagają dalszych badań.

Charakterystyka produktu leczniczego wśród działań niepożądanych wymienia również wzrost częstości akcji serca, kreatyniny, zaburzenia nastoju i snu (depresja, lęk), zaburzenia



poznawcze, myśli samobójcze, ostrą krótkowzroczność, zaostrenie jaskry wtórnej z zamknięciem kąta, kwasicę metaboliczną, tworzenie się kamieni szczawianowych, dlatego stosowanie tego preparatu złożonego wymaga nadzoru farmakologicznego Teratogenne działanie topiramatu wymaga ostrożności podczas stosowania tego leku u kobiet w wieku rozrodczym. Leki te nie mogą być stosowane podczas i w ciągu 14 dni od przyjęcia inhibitorów monoaminooksydazy (MAO). [19]

### **Bupropion-Naltrekson**

Kombinacja naltreksonu SR i bupropionu SR została zatwierdzona przez FDA w 2014r i przez EMA w 2015r. [6] Połączenie dwóch substancji aktywnych o różnym mechanizmie działania umożliwia zmniejszenie ich dawek, co minimalizuje ryzyko działań niepożądanych. Bupropion jest łagodnym inhibitorem wychwytu zwrotnego dopaminy i noradrenaliny, opracowanym pierwotnie jako lek przeciwdepresyjny i środek wspomagający zaprzestanie palenia. Naltrekson jest antagonistą opioidowym, jest stosowany do leczenia uzależnienia od alkoholu i opioidów oraz posiada minimalny wpływ na utratę masy ciała. [20] Mechanizm naltreksonu-bupropionu odpowiedzialny za hamowanie apetytu nie jest do końca znany. Połączenie naltreksonu 32 mg i bupropionu 360 mg działa synergistycznie na mezolimbiczny szlak nagrody i podwzgórzowy układ głodu, prowadząc do zahamowania apetytu. [21] Bupropion pobudza aktywność neuronów POMC w podwzgórzu do uwalniania  $\alpha$ -MSH i endorfiny. Naltrekson zapobiega sprzężeniu zwrotnemu, w którym pośredniczy endorfina powodując autoinhibicję komórek POMC. Razem, kombinacja naltrekson/bupropion powoduje większy wzrost aktywności POMC niż każdy z tych leków osobno. Uważa się, że wzrost aktywność POMC przyczynia się do utraty wagi u ludzi. [22]

Najczęstsze obserwowane działania niepożądane to nudności, wymioty, zaparcia lub biegunka, suchość w jamie ustnej, ból i zawroty głowy, bezsenność. Inne istotne działania niepożądane to zwiększenie skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP), akcji serca (HR), zwiększone ryzyko wystąpienia depresji, myśli samobójczych, drgawek, zaostrenie jaskry z zamknięciem kąta przesączania oraz zaburzenia funkcji wątroby, które wymagają ścisłego monitorowania. Leki te również nie mogą być stosowane podczas lub w ciągu 14 dni od przyjęcia inhibitorów MAO. [23] Podczas badań 45% pacjentów leczonych naltreksonem/bupropionem lub placebo przerwała leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych, głównie z powodu nudności. W większości przypadków rezygnowano z leczenia w ciągu pierwszych 8 tygodni (25-34%). [24] Lek jest przeciwwskazany w ciąży, u osób z niekontrolowanym nadciśnieniem, w przypadku napadów padaczkowych w wywiadzie, w zaburzeniach odżywiania typu bulimia

lub jadłowstręt psychiczny oraz przy nagłym odstawieniu alkoholu, opiatów lub benzodiazepin. [23]

### **Analogi GLP-1**

Spśród analogów receptora GLP-1 tylko liraglutyd został zarejestrowany do leczenia otyłości przez FDA w 2014r. i EMA w 2015 r. [6] Większość agonistów receptora GLP-1 działa ośrodkowo poprzez zmniejszenia apetytu, zwiększenie uczucia sytości i wtórnie spowalniając opróżnianie żołądka.

Liraglutyd jest analogiem GLP-1, który został zatwierdzony do leczenia cukrzycy w dawkach do 1,8 mg raz na dobę [25, 26]. Utrata masy ciała w przypadku liraglutylu jest zależna od dawki do 3,0 mg raz na dobę i wynika raczej ze zmniejszenia apetytu i spożycia energii niż ze zwiększenia wydatku energetycznego[25, 27].

Mechanizmy leżące u podstaw, które pośredniczą w efektach utraty masy ciała liraglutylu, to najprawdopodobniej połączenie wpływu na przewód pokarmowy i mózg. Natywny GLP-1 ma krótki okres półtrwania eliminacji wynoszący 1-2 min, natomiast liraglutyd ma długi okres półtrwania wynoszący około 13h i może być podawany raz dziennie we wstrzyknięciu podskórnym. Natywny GLP-1 hamuje apetyt i pobór energii zarówno u osób z prawidłową masą ciała, jak i otyłych oraz opóźnia opróżnianie żołądka [25, 28]. Receptory GLP-1 ulegają ekspresji w kilku jądrach pnia mózgu zaangażowanych w regulację apetytu, a podawany podskórnym liraglutyd może docierać również do tych miejsc[25, 29].

Liraglutyd zmniejsza wartości ciśnienia skurczowego (SBP), ale zwiększa częstość akcji serca (HR). W badaniu LEADER liraglutyd w dawce 1,8mg wykazał redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym mniejszą liczbę zgonów z powodu chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2. Efekt ten nie jest pewny u otyłych bez cukrzycy typu 2 i bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Liraglutyd w dawce 3 mg powinien być preferowanym lekiem u otyłych chorujących na cukrzycę typu 2. [9]

W tej metaanalizie oceniano skuteczność i bezpieczeństwo liraglutylu u pacjentów otyłych nie chorujących na cukrzycę. Badanie to wykazało, że liraglutyd w dawce 3,0 mg raz na dobę jest lepszy od placebo w zmniejszaniu o ponad 5% masy ciała. Leczenie liraglutylu wiązało się z obniżeniem skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP), które jest kardiometabolicznym czynnikiem ryzyka. Wykazano istotną statystycznie poprawę glikemii, stężenia insuliny na czczo oraz markerów kardiometabolicznych. Częstość występowania prediabetes była istotnie

niższa niż w grupie placebo, a cukrzyca typu 2 rozwinęła się u znacznie mniejszej liczby pacjentów w grupie pacjentów stosujących liraglutyd w porównaniu z placebo. [25]

### Porównanie analogów GLP-1

Zastosowany analog GLP-1	Całkowity spadek masy ciała	Ogólna redukcji BMI	Ogólna redukcji obwodu talii
liraglutyd	-5,45 kg	- 1,99 kg/m <sup>2</sup>	- 4,48 cm
eksenatyd	-3,23 kg	- 1,08 kg/m <sup>2</sup>	- 2,63cm
semaglutyd	-8,12kg	- 4,18 kg/m <sup>2</sup>	- 8,76 cm

Tabela nr 3 [30]

W metaanalizie autorstwa Xiaonan Guo i in. porównywano wyniki 24 RCT dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia agonistami receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1RA), w tym liraglutydem, eksenatydem i semaglutydem u pacjentów z nadwagą/otyłością bez cukrzycy. Wykazano, że efekt utraty masy ciała u pacjentów z nadwagą/ otyłością bez cukrzycy leczonych GLP-1RA był bardziej znaczący niż u pacjentów leczonych placebo, a ogólna redukcja masy ciała wynosiła -5,39kg, ogólna redukcja BMI o 2,6 kg/m<sup>2</sup> oraz ogólną redukcję obwodu talii o 5,26 cm. [30] Szczegółowe wyniki tej metaanalizy przedstawiono w tabeli nr 3. Podsumowując metaanaliza wykazała, że u pacjentów z nadwagą/otyłością bez cukrzycy semaglutyd wykazywał największy efekt antyotyłościowy w zakresie utraty masy ciała, zmniejszenia wskaźnika masy ciała (BMI) i obwodu talii w porównaniu z liraglutydem i eksenatydem. Ponadto stosowanie semaglutylu wiązało się z mniejszą ilością działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego i lepszym przestrzeganiem zaleceń przez pacjentów. [30] Oprócz zmniejszonego spożycia energii związanego z spadkiem apetytu, która jest zgodna z liraglutydem i eksenatydem, semaglutyd unikalnie wykazał poprawę w zakresie kontroli jedzenia, mniejszą liczbę zachcianek żywieniowych i mniejszą względną preferencję dla tłustych, wysokoenergetycznych pokarmów, czego nie odnotowano w leczeniu liraglutydem i eksenatydem [30, 31].

W metaanalizie aut. Junaid Iqbal i in. oceniano efekty stosowania agonistów receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1 RA) u dorosłych bez cukrzycy. Wyniki wykazały znaczącą utratę masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną z średnią różnicą wynoszącą - 7,1kg. Analogi GLP-1 poprawiły kontrolę glikemii bez zwiększania ryzyka wystąpienia

zdarzeń hipoglikemicznych, a także uzyskano widocznie lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego oraz stężenia LDL, HDL i trójglicerydów w osoczu. Analiza podgrup wykazała większy efekt leczenia semaglutydem niż liraglutylem. [32]

W badaniu aut. Lin Xia i in. porównywano skuteczność i bezpieczeństwo 8 analogów GLP-1 u pacjentów z cukrzycą typu 2. Z wyjątkiem albiglutylu, wszystkie GLP-1RA były skuteczniejsze w redukcji masy ciała w porównaniu z placebo. Najwyższą skuteczność pod względem utraty masy ciała i redukcji HbA1c udowodniono dla semaglutydu 1mg, jednakże jego bezpieczeństwo nie było zadowalające, a częstość epizodów hipoglikemii była wyższa niż w przypadkach pozostałych leków. Różnice między GLP-1RA w zakresie bezpieczeństwa były w większości nieistotne i nie stwierdzono, aby któryś z GLP-1RA był lepszy pod względem skuteczności i bezpieczeństwa. Semaglutyd jest pierwszym analogiem GLP-1, który jest w postaci doustnej, dzięki czemu może być wygodniejszy w użytkowaniu dla niektórych pacjentów. Może się to jednak wiązać z wzrostem działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego.[33]

Trwają badania nad nowym agonistą receptora GLP-1, tyrzepatylem. W metaanalizie autorstwa Omar S. Alkhezi i in. wykazano, że tyrzepatyd 10 mg i 15 mg raz w tygodniu powodował większą utratę masy ciała niż semaglutyd 2,4 mg raz w tygodniu, 0,4mg semaglutydu raz na dobe i 3 mg liraglutylu, przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa. Zastosowanie tyrzepatylu i cotygodniowego semaglutydu miało podobne wyniki. [34]

Niewiele jest badań na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania analogów GLP-1 w leczeniu otyłości u dzieci i młodzieży. Metaanaliza autorstwa Ryan i inn. wykazała, że GLP-1RA są skuteczne w zmniejszaniu masy ciała i HbA1c u dzieci i młodzieży z udowodnioną insulinoopornością i otyłością. Ponadto, efekt zmniejszenia masy ciała wydaje się być wzmocniony przez równoległą interwencję w zakresie stylu życia. Stwierdzono również umiarkowane obniżenie skurczowego ciśnienia krwi. Poza zwiększoną częstością występowania niewielkich objawów związanych z układem pokarmowym, takich jak nudności, nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych. Metaanaliza wskazuje, że GLP-1RA są bezpieczne, tolerowane i skuteczne w poprawie profilu kardiometabolicznego u dzieci z otyłością. [35]

Częstość działań niepożądanych związanych z stosowaniem analogów GLP-1 w leczeniu otyłości u dzieci i młodzieży [35]	
Najczęstsze działania niepożądane	Częstość występowania w badaniach klinicznych
Nudności	36,4-62 na 100 uczestników
Wymioty	27,3-31 na 100 uczestników
Ból brzucha	15-18,2 na 100 uczestników
Hipoglikemia	14,3-25 na 100 uczestników
Biegunka	8 na 100 uczestników
Podwyższenie AST, ALT	0-7,1 na 100 uczestników
Zapalenie trzustki o umiarkowanym nasileniu	1 przypadek wśród wszystkich uczestników

Tabela nr 4

### Podsumowanie

Metaanaliza przeprowadzona przez Rohan Khera i in. wykazała najwyższą skuteczność w istotnej klinicznie utracie masy ciała dla fenterminy-topiramatu w porównaniu z placebo i innymi substancjami czynnymi: naltreksonem-bupropionem, liraglutydem, lorkaseryną, orlistatem. Wyniki badania przedstawiono w tabeli nr 5. W porównaniu z placebo największym prawdopodobieństwem na przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych wiązało się z stosowaniem liraglutylu i naltreksonu-bupropionu, natomiast lorkaseryna była związana z najniższą możliwością działań niepożądanych. Prawdopodobieństwo przerwania terapii z powodu działań niepożądanych związanych z lekiem nie różniło się w przypadku fenterminy-topiramatu, liraglutylu i naltrekson-bupropionu. Podczas gdy lorkaseryna i orlistat były związane z mniejszą liczbą działań niepożądanych, były one również związane z mniejszym odsetkiem skuteczności utraty masy ciała wśród badanych. [36] Wyniki metaanalizy autorstwa Smith S.R. i in. potwierdzają istotne zmniejszenie masy ciała przy stosowaniu wyżej wymienionych leków, jednak zaznaczają, że istnieje pewien odsetek pacjentów, którzy w ogóle nie reagowali na zastosowane leczenie. [37] W przypadku gdy nie osiągnięto co najmniej 5% utraty masy ciała po pierwszych 12 tygodniach leczenia, klinicysta powinien ocenić stosunek korzyści do ryzyka z zastosowanego leku, rozważyć odstawienie leku i ponownie ocenić inne opcje leczenia, w tym intensyfikację postępowania behawioralnego, rozważenie leku o innym mechanizmie działania lub skierowanie na operację bariatryczną. [38]

Wyniki metaanalizy aut. Rohan Khera i in. [36]		
	% uczestników badania uzyskujących co najmniej 5% utraty masy ciała	% uczestników badania uzyskujących co najmniej 10% utratę masy ciała
Fentermina-topiramata	75% uczestników	54% uczestników
Liraglutyd	63% uczestników	34% uczestników
Naltrekson-bupropion	55% uczestników	30% uczestników
Lorkaseryna	49% uczestników	25% uczestników
Orlistat	44% uczestników	20% uczestników
Grupa otrzymująca placebo	23% uczestników	9% uczestników

Tabela nr 5

W tym badaniu oceniono skuteczność leczenia farmakologicznego u 49 810 dorosłych uczestników z nadwagą i otyłością. Dowody o wysokiej do umiarkowanej pewności wykazały, że fentermina-topiramata jest najbardziej skuteczna w zmniejszaniu masy ciała, na następnie agoniści receptora GLP-1. Spośród agonistów GLP-1 stosowanie semaglutylidu wiązało się najlepszymi rezultatami. [39]

W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych zarówno fentermina-topiramata i naltrekson-bupropion mają prawdopodobnie najwyższe ryzyko działań neuropsychiatrycznych. Ponadto, oba leki zwiększają HR, a naltrekson-bupropion zwiększa również skurczowe ciśnienie tętnicze, co może ograniczać ich stosowanie u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Dodatkowo zwiększanie dawki lub gwałtowne odstawienie tych leków wydaje się być kłopotliwe w przypadku obu tych leków. [9] W badaniach autorstwa Lei X.G. i in. zgłoszono, że iloraz szans przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych dla fenterminy/topiramatu wyniósł 2,32 (95% CI: 1,86 do 2,89) w porównaniu z placebo, podczas gdy dla orlistatu i naltreksonu/bupropionu wyniósł odpowiednio 1,84 (95% CI: 1,55 do 2,18) i 2,60 (95% CI: 2,15 do 3,14) w porównaniu z placebo. [18]

Biorąc pod uwagę różnice w bezpieczeństwie, skuteczności i odpowiedzi na leczenie, wydaje się, że najlepszym sposobem na utratę nadmiernej masy ciała powinno być zindywidualizowane podejście do leczenia otyłości wśród pacjentów, biorące pod uwagę m.in. stopień otyłości, choroby współistniejące, przeciwwskazania, preferencje pacjenta, koszty i dostępność leczenia. Należy zidentyfikować odpowiednich kandydatów do interwencji behawioralnej, farmakologicznej lub chirurgicznej. [40] Liraglutyd mający działanie

obniżające stężenie glukozy we krwi może być bardziej odpowiedni dla osób chorujących na cukrzycę. Innym przykładem jest zastosowanie naltrekson-bupropion u pacjentów z przewlekłymi uzależnieniem od opiatów lub alkoholu. Najnowsze wyniki co do zastosowania tyrzepatytu i semaglutytu w redukcji masy ciała są obiecujące.

### **Bibliografia:**

- [1] World Health Organization: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic (WHO Technical Report Series). World Health Organisation. ISBN 92-4-120894-5.
- [2] World Health Organization: Obesity and overweight. 09/06/2021.
- [3] Conway B, Rene A. Obesity as a disease: no lightweight matter. *Obes Rev.* 2004 Aug;5(3):145-51. doi: 10.1111/j.1467-789X.2004.00144.x. PMID: 15245383.
- [4] Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2895–3023. \*\* Guidelines for pharmacotherapy in obesity.
- [5] Guidance for Industry Developing Products for Weight Management. <https://www.fda.gov/media/71252/download> (Accessed April, 2023)
- [6] 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. doi: 10.1007/s13679-020-00422-w. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33410104; PMCID: PMC7787121
- [7] Hennes S, Perry CM. Orlistat: a review of its use in the management of obesity. *Drugs.* 2006;66(12):1625-56. doi: 10.2165/00003495-200666120-00012. PMID: 16956313.
- [8] Orlistat (Xenical) US prescribing information. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/020766s026lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020766s026lbl.pdf) (Last accessed, April 15, 2023)
- [9] Singh AK, Singh R. Pharmacotherapy in obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of anti-obesity drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020 Jan;13(1):53-64. doi: 10.1080/17512433.2020.1698291. Epub 2019 Dec 22. PMID: 31770497

- [10] Hurt RT, Mundi MS, Ebbert JO. Challenging obesity, diabetes, and addiction: the potential of lorcaserin extended release. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018 Sep 4;11:469-478. doi: 10.2147/DMSO.S126855. PMID: 30233224; PMCID: PMC6130259.
- [11] Lorcaserin (Belviq) US prescribing information. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/022529lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022529lbl.pdf) (Last accessed, April 15, 2023)
- [12] Sharretts J, Galescu O, Gomatam S, Andraca-Carrera E, Hampp C, Yanoff L. NEJM cancer risk associated with lorcaserin — the FDA’s review of the CAMELLIA-TIMI 61 Trial. *N Engl J Med*. 2020;383(11):1000–1002.
- [13] The US Food and Drug Administration, 01-14-2020 FDA Drug Safety Communication [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; c2020. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/safety-clinical-trial-shows-possible-increased-risk-cancer-weight-loss-medicine-belviq-belviq-xr>. Accessed 16 Oct 2020
- [14] The US Food and Drug Administration, 02-13-2020 FDA Drug Safety Communication [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; c2020 Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requests-withdrawal-weight-loss-drug-belviq-belviq-xr-lorcaserin-market> Accessed 16 Oct 2020.
- [15] Shanahan WR, Rose JE, Glicklich A, Stubbe S, Sanchez-Kam M. Lorcaserin for smoking cessation and associated weight gain: a randomized 12-week clinical trial. *Nicotine Tob Res*. 2017;19(8):944–951.
- [16] Haddock CK, Poston WSC, Dill PL, et al. Pharmacotherapy for obesity: a quantitative analysis of four decades of published randomized clinical trials. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002; 26(2): 262–273, doi: 10.1038/sj.ijo.0801889, indexed in Pubmed: 11850760.
- [17] Smith SM, Meyer M, Trinkley KE. Phentermine/topiramate for the treatment of obesity. *Ann Pharmacother*. 2013 Mar;47(3):340-9. doi: 10.1345/aph.1R501. PMID: 23482732.
- [18] Lei XG, Ruan JQ, Lai C, Sun Z, Yang X. Efficacy and Safety of Phentermine/Topiramate in Adults with Overweight or Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2021 Jun;29(6):985-994. doi: 10.1002/oby.23152. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33864346.



- [19] Phentermine/topiramate (Qsymia) US prescribing information. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/022580s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022580s000lbl.pdf) (Last accessed, April 15, 2023)
- [20] Naltrexone/bupropion for obesity. *Drug Ther Bull.* 2017 Nov;55(11):126-129. doi: 10.1136/dtb.2017.11.0550. PMID: 29117992.
- [21] Barrea L, Pugliese G, Muscogiuri G, Laudisio D, Colao A, Savastano S. New-generation anti-obesity drugs: naltrexone/bupropion and liraglutide. An update for endocrinologists and nutritionists. *Minerva Endocrinol.* 2020 Jun;45(2):127-137. doi: 10.23736/S0391-1977.20.03179-X. PMID: 32643356.
- [22] Billes SK, Sinnayah P, Cowley MA. Naltrexone/bupropion for obesity: an investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacol Res.* 2014; 84: 1–11, doi: 10.1016/j.phrs.2014.04.004, indexed in Pubmed: 24754973
- [23] Naltrexone/bupropion (Contrave) US prescribing information. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/200063s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/200063s000lbl.pdf) (Last accessed, April 15, 2023)
- [24] European Medicines Agency, 2015. Mysimba (naltrexone/bupropion). Available: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003687/WC500185582.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003687/WC500185582.pdf) [Accessed 18 October 2017].
- [25] Zhang P, Liu Y, Ren Y, Bai J, Zhang G, Cui Y. The efficacy and safety of liraglutide in the obese, non-diabetic individuals: a systematic review and meta-analysis. *Afr Health Sci.* 2019 Sep;19(3):2591-2599. doi: 10.4314/ahs.v19i3.35. PMID: 32127832; PMCID: PMC7040262.
- [26] Blonde L, Russell-Jones D. The safety and efficacy of liraglutide with or without oral antidiabetic drug therapy in type 2 diabetes: an overview of the LEAD 1-5 studies. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11(Suppl 3):26–34. [PubMed] [Google Scholar]
- [27] van Can J, Sloth B, Jensen CB, et al. Effects of the oncedaily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, nondiabetic adults. *Int J Obes (Lond)* 2014;38:784–793. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

- [28] Flint A, Raben A, Ersboll AK, et al. The effect of physiological levels of glucagon-like peptide-1 on appetite, gastric emptying, energy and substrate metabolism in obesity. *Int J Obes.* 2001;25:781–792. [PubMed] [Google Scholar]
- [29] Larsen PJ, Fledelius C, Knudsen LB, et al. Systemic administration of the long-acting GLP-1 derivative NN2211 induces lasting and reversible weight loss in both normal and obese rats. *Diabetes.* 2001;50:2530–2539. [PubMed] [Google Scholar]
- [30] Guo X, Zhou Z, Lyu X, Xu H, Zhu H, Pan H, Wang L, Yang H, Gong F. The Antiobesity Effect and Safety of GLP-1 Receptor Agonist in Overweight/Obese Patients Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Metab Res.* 2022 Jul;54(7):458-471. doi: 10.1055/a-1844-1176. Epub 2022 May 5. PMID: 35512849
- [31] Christou GA, Katsiki N, Blundell J. et al. Semaglutide as a promising antiobesity drug. *Obes Rev* 2019; 20: 805-815
- [32] Iqbal J, Wu HX, Hu N, Zhou YH, Li L, Xiao F, Wang T, Jiang HL, Xu SN, Huang BL, Zhou HD. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight in adults with obesity without diabetes mellitus-a systematic review and meta- analysis of randomized control trials. *Obes Rev.* 2022 Jun;23(6):e13435. doi: 10.1111/obr.13435. Epub 2022 Feb 22. PMID: 35194917.
- [33] Xia L, Shen T, Dong W, Su F, Wang J, Wang Q, Niu S, Fang Y. Comparative efficacy and safety of 8 GLP-1RAs in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021 Jul;177:108904. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108904. Epub 2021 Jun 6. PMID: 34102249.
- [34] Alkhezi OS, Alahmed AA, Alfayez OM, Alzuman OA, Almutairi AR, Almohammed OA. Comparative effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the management of obesity in adults without diabetes: A network meta-analysis of randomized clinical trials. *Obes Rev.* 2023 Mar;24(3):e13543. doi: 10.1111/obr.13543. Epub 2022 Dec 29. PMID: 36579723.
- [35] Ryan PM, Seltzer S, Hayward NE, Rodriguez DA, Sless RT, Hawkes CP. Safety and Efficacy of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Children and Adolescents with Obesity: A Meta-Analysis. *J Pediatr.* 2021 Sep;236:137-147.e13. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.05.009. Epub 2021 May 11. PMID: 33984333.

- [36] Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, Loomba R, Camilleri M, Singh S. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016 Jun 14;315(22):2424-34. doi: 10.1001/jama.2016.7602. Erratum in: *JAMA*. 2016 Sep 6;316(9):995. PMID: 27299618; PMCID: PMC5617638.
- [37] Smith SR, Garvey WT, Greenway FL, et al. Coadministration of lorcaserin and phentermine for weight management: a 12-week, randomized, pilot safety study. *Obesity* 2017;25:857–65
- [38] Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA*. 2014 Jan 1;311(1):74-86. doi: 10.1001/jama.2013.281361. PMID: 24231879; PMCID: PMC3928674.
- [39] Shi Q, Wang Y, Hao Q, Vandvik PO, Guyatt G, Li J, Chen Z, Xu S, Shen Y, Ge L, Sun F, Li L, Yu J, Nong K, Zou X, Zhu S, Wang C, Zhang S, Qiao Z, Jian Z, Li Y, Zhang X, Chen K, Qu F, Wu Y, He Y, Tian H, Li S. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2022 Jan 15;399(10321):259-269. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01640-8. Epub 2021 Dec 8. PMID: 34895470.
- [40] Camilleri M, Acosta A. Gastrointestinal traits: individualizing therapy for obesity with drugs and devices. *Gastrointest Endosc*. 2016; 83(1):48–56. [PubMed: 26271184]