

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Βάια Λαμπαδιάρη,ⁱ Αλέξανδρος Κόκκινος,ⁱⁱ Θεοδόσιος Φιλιππάτοςⁱⁱⁱ

Το κεφάλαιο προσαρμόστηκε από: Pedersen SD, Manjoo P, Wharton S. Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines: Pharmacotherapy for Obesity Management (version 2, 2022). Available from: <https://obesitycanada.ca/healthcare-professionals/adult-clinical-practice-guideline>. © 2020 Obesity Canada

- ⁱ Καθηγήτρια Παθολογίας – Ενδοκρινολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Μονάδα Έρευνας και Υπεύθυνη Διαβητολογικού Κέντρου, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»
- ⁱⁱ Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική και Διαβητολογικό Κέντρο, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»
- ⁱⁱⁱ Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Μονάδα Έρευνας Μεταβολικών Νοσημάτων, Εργαστήριο Παθολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Παραθέστε αυτό το κεφάλαιο:

Φαρμακευτική θεραπεία για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Προσαρμογή Κατευθυντήριων Οδηγιών Κλινικής Πρακτικής για τη Διαχείριση της Παχυσαρκίας στους Ενήλικες (Συμμαχία για την Καταπολέμηση της Παχυσαρκίας, έκδοση 1, 2025) από: Λαμπαδιάρη Β, Κόκκινος Α, Φιλιππάτος Θ. Το κεφάλαιο προσαρμόστηκε από: Pedersen SD, Manjoo P, Wharton S. Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines: Pharmacotherapy for Obesity Management (version 2, 2022). Available from: <https://obesitycanada.ca/healthcare-professionals/adult-clinical-practice-guideline>. © 2020 Obesity Canada. Διαθέσιμο στο: <https://www.action4obesity.gr/guidelines>. Πρόσβαση στις [Ημ/νία].

ΒΑΣΙΚΑ ΜΗΝΥΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΠΑΡΟΧΟΥΣ ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΗΣ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗΣ

- Η φαρμακευτική θεραπεία, όπως σε κάθε χρόνια ασθένεια, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) και η υπέρταση, είναι μια αποτελεσματική προσέγγιση και σημαντικός πυλώνας στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας.
- Στόχος της θεραπείας της παχυσαρκίας θα πρέπει να είναι η βελτίωση του συνόλου των δεικτών υγείας (μεταβολικών, κινητικών, ψυχικών ή/και ποιότητας ζωής [QoL]) και όχι μόνο η μείωση του βάρους. Θα πρέπει να περιλαμβάνει στόχους που ο ασθενής προσδιορίζει ως σημαντικούς. Η παχυσαρκία ορίζεται από τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), ο οποίος από μόνος του δεν αντικατοπτρίζει επαρκώς τη νοσηρότητα που σχετίζεται με την εναπόθεση λίπους.
- Στην Ελλάδα υπάρχουν πέντε φάρμακα που ενδείκνυνται για τη μακροχρόνια διαχείριση της παχυσαρκίας, συμπληρωματικά στις αλλαγές της συμπεριφοράς: τιρζεπατίδη (Mounjaro®), λιραγλουτίδη 3 mg (Saxenda®), ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη (Mysimba®), ορλιστάτη (Xenical®), σεμαγλουτίδη 2,4 mg (Wegovy). Όλα αυτά τα φάρμακα είναι αποτελεσματικά στην πρόκληση κλινικά σημαντικής απώλειας βάρους

και προσφέρουν μεγαλύτερα οφέλη για την υγεία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, σε μελέτες διάρκειας τουλάχιστον ενός έτους.

- Η ανταπόκριση στη φαρμακοθεραπεία για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας διαφέρει από άτομο σε άτομο. Η αποτελεσματικότητα (τόσο για το βάρος όσο και για τη διαχείριση των προβλημάτων υγείας που σχετίζονται με την παχυσαρκία), ο μηχανισμός δράσης, η ασφάλεια, οι πιθανές παρενέργειες, οι αντενδείξεις, οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, ο τρόπος χορήγησης και το κόστος είναι σημαντικά στοιχεία για την επιλογή της καταλληλότερης φαρμακοθεραπείας για την παχυσαρκία.
- Τα φάρμακα για την παχυσαρκία προορίζονται να χρησιμοποιηθούν ως μέρος μιας μακροχρόνιας θεραπευτικής προσέγγισης και πάντα σε συνδυασμό με εξατομικευμένη υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση. Οι κλινικές δοκιμές με φαρμακευτική θεραπεία για τη διαχείριση της παχυσαρκίας υποδεικνύουν ότι σημαντικό ποσοστό της αρχικής απώλειας σωματικού βάρους ανακτάται όταν διακόπτεται η θεραπεία.
- Τα φάρμακα τα οποία δεν έχουν εγκριθεί ως φαρμακοθεραπεία για τη διαχείριση της παχυσαρκίας δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για αυτόν το σκοπό.

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

1. Η φαρμακοθεραπεία για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας ενδείκνυται για άτομα με ΔΜΣ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ή ΔΜΣ $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ με επιπλοκές που σχετίζονται με το αυξημένο σωματικό βάρος, σε συνδυασμό με ιατρική διατροφική θεραπεία, σωματική δραστηριότητα ή/και ψυχολογικές παρεμβάσεις (τιρζεπατίδη 5-15 mg εβδομαδιαίως [Επίπεδο στοιχείων 2a, Σύσταση βαθμού A],¹ λιραγλουτίδη 3,0 mg ημερησίως [Επίπεδο στοιχείων 2a, Σύσταση βαθμού B],²⁻⁴ ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη 16 mg/180 mg BID [Επίπεδο στοιχείων 2a, Σύσταση βαθμού B],⁵ ορλιστάτη 120 mg TID [Επίπεδο στοιχείων 2a, Σύσταση βαθμού B],⁶ σεμαγλουτίδη 2,4 mg εβδομαδιαίως [Επίπεδο στοιχείων 1a, Σύσταση βαθμού A]).⁷
2. Η φαρμακοθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διατήρηση της απώλειας βάρους και την πρόληψη της επανάκτησης βάρους (τιρζεπατίδη 5-15 mg εβδομαδιαίως [Επίπεδο στοιχείων 2a, Σύσταση βαθμού A],¹ λιραγλουτίδη 3,0 mg ημερησίως [Επίπεδο στοιχείων 2a, Σύσταση βαθμού B],⁴ ορλιστάτη 120 mg TID [Επίπεδο στοιχείων 2a, Σύσταση βαθμού B],⁷ σεμαγλουτίδη 2,4 mg εβδομαδιαίως [Επίπεδο στοιχείων 1a, Σύσταση βαθμού A]).⁷
3. Η φαρμακοθεραπεία για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας σε συνδυασμό με συμπεριφορικές αλλαγές ως προς την υγεία πρέπει να προσφέρεται ως επιλογή για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης μείζονων καρδιαγγειακών επεισοδίων σε άτομα με εγκατεστημένη αθηροσκληρυντική καρδιαγγειακή νόσο (ASCVD) και ΔΜΣ $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, επιπρόσθετα της συνήθους θεραπείας για ASCVD (σεμαγλουτίδη 2,4 mg εβδομαδιαίως) [Επίπεδο στοιχείων 2a, Σύσταση βαθμού B].⁸
4. Η φαρμακοθεραπεία για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας σε συνδυασμό με συμπεριφορικές αλλαγές ως προς την υγεία πρέπει να προσφέρεται ως επιλογή για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο ή επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας (τιρζεπατίδη 5-15 mg εβδομαδιαίως) [Επίπεδο στοιχείων 1a, Σύσταση βαθμού A]⁹ και για τη βελτίωση της συμπτωματολογίας της καρδιακής ανεπάρκειας (σεμαγλουτίδη 2,4 mg εβδομαδιαίως [Επίπεδο στοιχείων 1a, Σύσταση βαθμού A],¹⁰ τιρζεπατίδη 5-15 mg εβδομαδιαίως [Επίπεδο στοιχείων 1a, Σύσταση βαθμού A]).⁹
5. Η φαρμακοθεραπεία για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας σε συνδυασμό με συμπεριφορικές αλλαγές ως προς την υγεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε άτομα με προδιαβήτη και υπέρβαρο ή παχυσαρκία (ΔΜΣ $\geq 27 \text{ kg/m}^2$) για την καθυστέρηση ή την πρόληψη του ΣΔ2 (τιρζεπατίδη 5-15 mg εβδομαδιαίως [Επίπεδο στοιχείων 2a, Σύσταση βαθμού A],¹ λιραγλουτίδη 3,0 mg ημερησίως [Επίπεδο στοιχείων 2a, Σύσταση βαθμού B],³ ορλιστάτη 120 mg TID [Επίπεδο στοιχείων 2a, Σύσταση βαθμού B],⁶ σεμαγλουτίδη 2,4 mg εβδομαδιαίως [Επίπεδο στοιχείων 1a, Σύσταση βαθμού A]).⁷
6. Η φαρμακοθεραπεία της παχυσαρκίας μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με συμπεριφορικές αλλαγές ως προς την υγεία σε άτομα με ΣΔ2 και ΔΜΣ $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ για απώλεια βάρους και βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου (σεμαγλουτίδη 2,4 mg εβδομαδιαίως [Επίπεδο στοιχείων 1a, Σύσταση βαθμού A],¹¹ λιραγλουτίδη 3,0 mg ημερησίως [Επίπεδο στοιχείων 1b, Σύσταση βαθμού A],¹² ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη 16 mg/180 mg ημερησίως [Επίπεδο στοιχείων 2a, Σύσταση βαθμού B],¹³ ορλιστάτη 120 mg TID [Επίπεδο στοιχείων 2a, Σύσταση βαθμού B],¹⁴ τιρζεπατίδη 5-15 mg εβδομαδιαίως¹⁵ [Επίπεδο στοιχείων 1a, Σύσταση βαθμού A]).
7. Η φαρμακοθεραπεία μπορεί να εξεταστεί σε συνδυασμό με συμπεριφορικές αλλαγές ως προς την υγεία για τη θεραπεία ατόμων με αποφρακτική άπνοια ύπνου και ΔΜΣ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ για απώλεια βάρους και σχετική βελτίωση του δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας: λιραγλουτίδη 3,0 mg ημερησίως [Επίπεδο στοιχείων 2a, Σύσταση βαθμού B],¹⁶ τιρζεπατίδη 5-15 mg εβδομαδιαίως¹⁷ [Επίπεδο στοιχείων 1a, Σύσταση βαθμού A].
8. Η φαρμακοθεραπεία μπορεί να εξεταστεί σε συνδυασμό με συμπεριφορικές αλλαγές ως προς την υγεία για τη θεραπεία ατόμων με μεταβολικά σχετιζόμενη στεατοηπατίτιδα (MASH) και υπέρβαρο ή παχυσαρκία, με στόχο την απώλεια βάρους και τη βελτίωση των παραμέτρων της MASH (λιραγλουτίδη 1,8 mg ημερησίως [Επίπεδο στοιχείων 3, Σύσταση βαθμού C],¹⁸ σεμαγλουτίδη 2,4 [Επίπεδο στοιχείων 4, Σύσταση βαθμού D],¹⁹ τιρζεπατίδη 5-15 mg εβδομαδιαίως²⁰ [Επίπεδο στοιχείων 1b, Σύσταση βαθμού B]).
9. Η φαρμακοθεραπεία για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας σε συνδυασμό με συμπεριφορικές αλλαγές ως προς την υγεία πρέπει να προσφέρεται ως επιλογή σε άτομα με οστεοαρθρίτιδα γόνατος και ΔΜΣ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ για απώλεια σωματικού βάρους και μείωση του άλγους (σεμαγλουτίδη 2,4 mg εβδομαδιαίως) [Επίπεδο στοιχείων 1a, Σύσταση βαθμού A].²¹
10. Η φαρμακοθεραπεία και η ψυχολογική παρέμβαση (όπως η γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία) θα πρέπει να εξετάζονται για την πρόληψη της αύξησης βάρους σε άτομα με σοβαρή ψυχική ασθένεια που λαμβάνουν θεραπεία με αντιψυχωσικά φάρμακα που

σχετίζονται με αύξηση βάρους [Επίπεδο στοιχείων 1a, Σύσταση βαθμού A]. Βλ. [Κεφάλαιο 7 «Ο ρόλος της ψυχικής υγείας στη διαχείριση της παχυσαρκίας»](#).

- 11.** Για άτομα με υπέρβαρο ή παχυσαρκία τα οποία χρειάζονται φαρμακοθεραπεία για άλλες παθήσεις υγείας, συνιστάται η επιλογή φαρμάκων που δεν σχετίζονται με αύξηση σωματικού βάρους [Επίπεδο

στοιχείων 4, Σύσταση βαθμού D, Ομοφωνία].

- 12.** Δεν προτείνουμε τη χρήση συνταγογραφούμενων ή μη συνταγογραφούμενων φαρμάκων που δεν έχουν εγκριθεί στην Ελλάδα για τη διαχείριση της παχυσαρκίας [Επίπεδο στοιχείων 4, Σύσταση βαθμού D, Ομοφωνία].

ΒΑΣΙΚΑ ΜΗΝΥΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΑ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

- Τα φάρμακα για την παχυσαρκία είναι αποτελεσματικά για την αντιμετώπιση του αυξημένου σωματικού βάρους και των προβλημάτων υγείας που σχετίζονται με αυτό, σε συνδυασμό με συμπεριφορικές αλλαγές ως προς την υγεία ή/και ψυχολογικές παρεμβάσεις.
- Οι στόχοι στη διαχείριση της παχυσαρκίας θα πρέπει να περιλαμβάνουν τη βελτίωση της συνολικής υγείας και θα πρέπει να περιλαμβάνουν αποτελέσματα που είναι σημαντικά για εσάς.
- Στην Ελλάδα υπάρχουν πέντε φάρμακα που ενδείκνυνται για τη μακροχρόνια διαχείριση της

- παχυσαρκίας, συμπληρωματικά στις αλλαγές της συμπεριφοράς: τιρζεπατίδη (Mounjaro®), λιραγλουτίδη (Saxenda®), ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη (Mysimba®), ορλιστάτη (Xenical®), σεμαγλουτίδη 2,4 mg (Wegovy). Αυτά τα φάρμακα μπορούν να σας βοηθήσουν να επιτύχετε μείωση του βάρους και βελτίωση των προβλημάτων υγείας που σχετίζονται με το υπερβολικό βάρος. Αυτά τα φάρμακα έχει αποδειχθεί ότι είναι ασφαλή και αποτελεσματικά για τη διαχείριση της παχυσαρκίας.
- Τα φάρμακα που δεν έχουν εγκριθεί για θεραπεία της παχυσαρκίας μπορεί να μην είναι ασφαλή ή αποτελεσματικά για τη διαχείριση της παχυσαρκίας και θα πρέπει να αποφεύγονται.

Εισαγωγή

Η απώλεια σωματικού βάρους βελτιώνει τις συννοσηρότητες που σχετίζονται με την παχυσαρκία.²²⁻²⁴ Η υγιεινή διατροφή και η σωματική δραστηριότητα είναι θεμελιώδεις για την επιτυχημένη διαχείριση του βάρους. Ωστόσο, αυτές οι αλλαγές από μόνες τους συχνά δεν επαρκούν για την επίτευξη διατηρούμενης απώλειας βάρους. Οι αλλαγές συμπεριφοράς γενικά επιτυγχάνουν απώλεια βάρους κατά μόνο 3%-5%, η οποία τις περισσότερες φορές δεν διατηρείται μακροπρόθεσμα.²⁵ Η φαρμακοθεραπεία για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας μειώνει το βάρος και βελτιστοποιεί την υγεία, όταν η υγιεινή διατροφή και η σωματική δραστηριότητα από μόνες τους είναι αναποτελεσματικές, ανεπαρκείς ή χωρίς διαρκές όφελος.

Παρά τον υψηλό επιπολασμό της παχυσαρκίας (Βλ. [Κεφάλαιο 2 «Επιδημιολογία της παχυσαρκίας των ενηλίκων στην Ελλάδα»](#)), τα φάρμακα για την παχυσαρκία συνταγογραφούνται πολύ λιγότερο συχνά, σε σύγκριση με τα φάρμακα για άλλες χρόνιες παθήσεις, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2).²⁶ Η χρήση των νέων φαρμάκων για τον ΣΔ2 υπήρξε πολύ ευρύτερη και πολύ πιο ταχεία, σε σύγκριση με την υιοθέτηση νέων φαρμακοθεραπειών για τη διαχείριση του βάρους.²⁶ Αυτό μπορεί να οφείλεται στην απροθυμία της δημόσιας διοίκησης και των ιατρικών εταιρειών να αναγνωρίσουν

την παχυσαρκία ως χρόνια ασθένεια, γεγονός που με τη σειρά του επηρεάζει την αποζημίωση των φαρμάκων για την παχυσαρκία. Οι εσφαλμένες αντιλήψεις σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των διαθέσιμων θεραπειών μπορεί επίσης να συμβάλλουν σε αυτό το κενό.

Αυτό το κεφάλαιο παρέχει μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που σχετίζεται με την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων για την παχυσαρκία, με σκοπό να ενημερώσει τους επαγγελματίες πρωτοβάθμιας περίθαλψης και τους ειδικούς για την κατάλληλη χρήση της φαρμακοθεραπείας της παχυσαρκίας.

Στις περισσότερες χώρες, τα κριτήρια που πρέπει να πληρούνται προκειμένου μια φαρμακευτική θεραπεία να λάβει έγκριση για μακροχρόνια διαχείριση βάρους είναι:

1. Η φαρμακευτική θεραπεία πρέπει να μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές διάρκειας τουλάχιστον ενός έτους.
2. Η φαρμακευτική θεραπεία πρέπει να έχει ως αποτέλεσμα μια προσαρμοσμένη ως προς το εικονικό φάρμακο μέση απώλεια βάρους $\geq 5\%$ ή απώλεια βάρους $\geq 5\%$ τουλάχιστον στο 35% των ασθενών και το ποσοστό αυτό πρέπει να είναι υπερδιπλάσιο από το ποσοστό στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

3. Η φαρμακευτική θεραπεία πρέπει να σχετίζεται με βελτίωση των συννοσηροτήτων που σχετίζονται με την παχυσαρκία.

Στην Ελλάδα, η φαρμακευτική θεραπεία για μακροχρόνια διαχείριση βάρους ενδείκνυται για άτομα με δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ή για άτομα με ΔΜΣ $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ με συννοσηρότητες που σχετίζονται με το υπερβολικό σωματικό λίπος (π.χ. ΣΔ2, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, αποφρακτική άπνοια ύπνου).

Στην Ελλάδα, υπάρχουν πέντε φάρμακα που έχουν ένδειξη για τη μακροχρόνια διαχείριση της παχυσαρκίας, συμπληρωματικά στις αλλαγές της συμπεριφοράς: τιρζεπατίδη (Mounjaro®), λιραγλουτίδη (Saxenda®), ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη (Mysimba®), ορλιστάτη (Xenical®), σεμαγλουτίδη 2,4 mg (Wegovy) (**Πίνακας 1**). Αναγνωρίζεται ότι άλλα φάρμακα, διαθέσιμα στην Ελλάδα, που δεν έχουν εγκριθεί για τη διαχείριση της παχυσαρκίας, χρησιμοποιούνται εκτός ετικέτας για το σκοπό αυτό. Για τον λόγο αυτό, στη βιβλιογραφική αναζήτηση χρησιμοποιήθηκε μια ανοιχτή στρατηγική, έτσι ώστε να συμπεριλαμβάνει όλα τα φαρμακευτικά σκευάσματα που έχουν μελετηθεί για τη διαχείριση της παχυσαρκίας. Ωστόσο, αποθαρρύνουμε τους γιατρούς να συνταγογραφούν φάρμακα για τη διαχείριση της παχυσαρκίας εάν αυτά δεν έχουν λάβει ρυθμιστική έγκριση για αυτήν την ένδειξη ή δεν έχουν επαρκή σχετικά δεδομένα από κατάλληλα σχεδιασμένες μελέτες. Οι μη συνταγογραφούμενες θεραπείες/συμπληρώματα εξετάζονται ξεχωριστά στο **Κεφάλαιο 16 «Εμπορικά προϊόντα και προγράμματα στη διαχείριση της παχυσαρκίας»**.

Σε αυτό το κεφάλαιο εξετάζονται κλινικά ερωτήματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της φαρμακοθεραπείας σε άτομα με υπέρβαρο ή παχυσαρκία και συνοψίζονται τα υπάρχοντα δεδομένα για τη χρήση της φαρμακοθεραπείας για την παχυσαρκία σε άτομα με συννοσηρότητες που σχετίζονται με την παχυσαρκία, όπως ο προδιαβήτης, ο ΣΔ2, η μεταβολικά σχετιζόμενη λιπώδης νόσος του ήπατος (MASLD) και η στεατοηπατίτιδα (MASH), η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS), η αποφρακτική άπνοια ύπνου, η οστεοαρθρίτιδα, η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, η κατάθλιψη, η καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο ή μειωμένο κλάσμα εξώθησης, η χρόνια νεφρική νόσος και η αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσος. Χρησιμοποιήθηκαν στρατηγικές αναζήτησης για τον εντοπισμό μελετών σε αυτούς τους υποπληθυσμούς οι οποίες εξέταζαν την απώλεια βάρους ως κύριο καταληκτικό σημείο, αλλά και άλλα ειδικά για τη νόσο καταληκτικά σημεία. Η μείωση της επιθυμίας για το φαγητό και η βελτίωση της ποιότητας ζωής είναι σημαντικοί στόχοι, οι οποίοι μπορούν να διευκολύνουν τους ασθενείς στην επιτυχή διαχείριση της παχυσαρκίας. Ως εκ τούτου, η στρατηγική της βιβλιογραφικής μας αναζήτησης περιλάμβανε μελέτες εγκεκριμένων φαρμακοθεραπειών για τη διαχείριση της παχυσαρκίας σχετικά με την επιθυμία για φαγητό και την ποιότητα ζωής. Η αναζήτηση περιορίστηκε σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές (RCT) ή σε μετα-αναλύσεις διάρκειας τουλάχιστον έξι μηνών.

Πίνακας 1. Φαρμακοθεραπεία για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας.

	Ορλιστάτη	Λιραγλουτίδη	Ναλτρεξόνη/ Βουπροπιόνη	Σεμαγλουτίδη	Τιρζεπατίδη
Τρόπος χορήγησης	Από του στόματος	Υποδόρια ένεση	Από του στόματος	Υποδόρια ένεση	Υποδόρια ένεση
Δόση/συχνότητα	120 mg TID	3,0 mg ημερησίως	16/180 mg BID	2,4 mg εβδομαδιαίως	5-15 mg εβδομαδιαίως
Επίδραση στην % απώλεια βάρους, επιπρόσθετα σε αυτήν του εικονικού φαρμάκου	-2,9% σε 1 έτος ²⁷	-5,4% στις 56 εβδομάδες ²	-4,8% στις 56 εβδομάδες ⁵	-12,4% στις 68 εβδομάδες ⁷	1,9% (5mg) 16,4% (10 mg) 17,8%(15 mg) στις 72 εβδομάδες ¹
Επίδραση στο βάρος μακροπρόθεσμα, αφαιρέθηκε το εικονικό φάρμακο	-2,8 κιλά στα 4 έτη ⁶	-4,3% στα 3 έτη ³	Δεν μελετήθηκε	12,6% στις 104 εβδομάδες ²⁸	-11% (5mg) -17,4% (10mg) -18,4% (15 mg) στις 176 εβδομάδες ²⁹

	Ορλιστάτη	Λιραγλουτίδη	Ναλτρεξόνη/ Βουπροπιόνη	Σεμαγλουτίδη	Τιρζεπατίδη
% των ασθενών που επιτυγχάνουν απώλεια βάρους ≥5% σε 1 έτος	54% (έναντι 33% με το εικονικό φάρμακο) ²⁷	63,2% (έναντι 27,1% με το εικονικό φάρμακο) ²	48% (έναντι 16% με το εικονικό φάρμακο) ⁵	86,4% (έναντι 31,5% με το εικονικό φάρμακο) ⁷	85,1% (5mg) 88% (10mg) 90,9% (15mg) (vs 34,5% with placebo) ²⁹
% των ασθενών που επιτυγχάνουν απώλεια βάρους ≥10% σε 1 έτος	26% (έναντι 14% με το εικονικό φάρμακο) ²⁷	33,1% (έναντι 10,6% με το εικονικό φάρμακο) ²	25% (έναντι 7% με το εικονικό φάρμακο) ⁵	69,1% (έναντι 12% με το εικονικό φάρμακο) ⁷	68,5% (5mg) 78,1% (10mg) 83,5% (15 mg) (vs 18,8% with placebo) ²⁹
% των ασθενών που επιτυγχάνουν απώλεια βάρους ≥15% σε 1 έτος	Δεν μελετήθηκε	14,4% (έναντι 3,5% με το εικονικό φάρμακο) ³	13,5% (έναντι 2,4% με το εικονικό φάρμακο) ³⁰	50,5% (έναντι 4,9% με το εικονικό φάρμακο) ⁷	48,0 % (5mg) 66,6 % (10mg) 70,6 % (15mg) (vs 8,8 % with placebo) ²⁹
% των ασθενών που επιτυγχάνουν απώλεια βάρους ≥20% σε 1 έτος	Δεν μελετήθηκε	Δεν μελετήθηκε	Δεν μελετήθηκε	32% (έναντι 1,7% με το εικονικό φάρμακο) ⁷	30,0 % (5mg) 50,1 % (10 mg) 56,7 % (15mg) (vs 3,1% with placebo) ²⁹
Επίδραση στη διατήρηση της απώλειας βάρους	Λιγότερη κατά 2,4 κιλά ανάκτηση βάρους έναντι του εικονικού φαρμάκου στα 3 έτη ⁷	-6,2% επιπλέον απώλεια βάρους σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στο 1 έτος ⁴	Δεν μελετήθηκε	-5,6 % έναντι 0,1% με το εικονικό φάρμακο, κατά τις εβδομάδες 68-120 μετά τη διακοπή (STEP1)	-17,6% έναντι εικονικού φαρμάκου στις 88 εβδομάδες (SURMOUNT 4)
Κόστος	\$\$	\$\$\$\$	\$\$\$	\$\$\$\$	\$\$\$\$
Αντενδείξεις	- Χολόσταση - Σύνδρομο χρόνιας δυσαπορρόφησης - Εγκυμοσύνη, προσπάθεια σύλληψης, θηλασμός	Προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό μυελοειδούς καρκίνου του θυρεοειδούς Ατομικό ιστορικό συνδρόμου MEN2 Εγκυμοσύνη, προσπάθεια σύλληψης, θηλασμός	Μη ελεγχόμενη υπέρταση Χρήση οπιοειδών Ιστορικό ή παράγοντες κινδύνου για επιληπτικές κρίσεις Απότομη διακοπή του αλκοόλ Ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων μονοαμινοξειδάσης Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία Τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια Εγκυμοσύνη, προσπάθεια σύλληψης, θηλασμός	Προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό μυελοειδούς καρκίνου του θυρεοειδούς Ατομικό ιστορικό συνδρόμου MEN2 Εγκυμοσύνη, προσπάθεια σύλληψης, θηλασμός	- Προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό μυελοειδούς καρκίνου του θυρεοειδούς - Ατομικό ιστορικό συνδρόμου MEN2 - Εγκυμοσύνη, προσπάθεια σύλληψης, θηλασμός
Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Μαλακά λιπαρά κόπρανα, τεινεσμός, διάρροια	Ναυτία, δυσκοιλιότητα, διάρροια, έμετος	Ναυτία, δυσκοιλιότητα, πονοκέφαλος, ξηροστομία, ζάλη, διάρροια	Ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, έμετος	Ναυτία, διάρροια, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, έμετος, υπογλυκαιμία σε συγχορήγηση με ινσουλίνη

	Ορλιστάτη	Λιραγλουτίδη	Ναλτρεξόνη/ Βουπροπιόνη	Σεμαγλουτίδη	Τιρζεπατίδη
Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες	• Ηπατική ανεπάρκεια • Νεφρολιθίαση • Οξεία νεφρική βλάβη	Χολολιθίαση Παγκρεατίτιδα	Επιληπτικές κρίσεις Επιδείνωση της κατάθλιψης	• Χολολιθίαση • Παγκρεατίτιδα	Χολολιθίαση, γαστροπάρεση, παγκρεατίτιδα ³¹
Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις	• Λιποδιαλυτές βιταμίνες • Λεβοθυροξίνη • Κυκλοσπορίνη • Από του στόματος αντιυπηκτικά • Αντισπασμωδικά	Μπορεί να επηρεάσει την απορρόφηση των φαρμάκων λόγω της επιβράδυνσης της γαστρικής κένωσης	Ναι: Δείτε το κείμενο του κεφαλαίου	Μπορεί να επηρεάσει την απορρόφηση των φαρμάκων λόγω πιθανής επιβράδυνσης της γαστρικής κένωσης	Μπορεί να επηρεάσει την απορρόφηση των φαρμάκων λόγω πιθανής επιβράδυνσης της γαστρικής κένωσης (αντισυλληπτικά, παρακεταμόλη)

Σκέψεις σχετικά με τη χρήση της φαρμακοθεραπείας για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας

Ο ασθενής και ο επαγγελματίας υγείας θα πρέπει να προσδιορίσουν τους στόχους της θεραπείας πριν από την έναρξη της φαρμακοθεραπείας για την παχυσαρκία. Οι στόχοι της θεραπείας θα πρέπει να καθορίζονται από τις συγκεκριμένες αξίες και προτιμήσεις του ασθενούς, καθώς και από μια συζήτηση γύρω από τις εύλογες προσδοκίες από τη φαρμακοθεραπεία. Αναγνωρίζεται επίσης ότι υπάρχει πολιτισμική ετερογένεια σε ό,τι θεωρείται αποδεκτό ή επιθυμητό όσον αφορά το μέγεθος και το σχήμα του σώματος. Εκτός από την απώλεια βάρους, επιπρόσθετοι ή εναλλακτικοί στόχοι θεραπείας μπορεί να είναι, μεταξύ άλλων, η βελτίωση, η ύφεση ή η επίλυση συννοσηροτήτων που σχετίζονται με το λίπος, η διατήρηση του βάρους, ο έλεγχος της επιθυμίας για φαγητό και η βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Ο μηχανισμός δράσης, η αποτελεσματικότητα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες, η ασφάλεια και η ανεκτικότητα κάθε παράγοντα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στο πλαίσιο των συννοσηροτήτων κάθε ασθενούς και των υπαρχόντων φαρμάκων. Θα πρέπει να συζητηθεί το κόστος των φαρμάκων, καθώς και η συχνότητα και ο τρόπος χορήγησης (από του στόματος έναντι υποδόριας). Είναι σημαντικό να αξιολογούνται τα συγχωρηγούμενα φάρμακα ως πιθανοί παράγοντες που συμβάλλουν στην αύξηση βάρους και να εξετάζονται εναλλακτικές λύσεις, όπου ενδείκνυται.

Η εξατομίκευση είναι ένας σημαντικός παράγοντας στην αξιολόγηση της επιτυχίας της φαρμακοθεραπείας. Εάν οι στόχοι της θεραπείας δεν επιτυγχάνονται, θα πρέπει να διερευνώνται οι παράγοντες που συμβάλλουν στη μη

βέλτιστη ανταπόκριση, όπως η επάρκεια της δόσης, οι προκλήσεις στην τήρηση της θεραπείας, τα εμπόδια στην αλλαγή της συμπεριφοράς ως προς την υγεία, καθώς και ψυχοκοινωνικά και ιατρικά ζητήματα. Υπάρχει σημαντική ετερογένεια στην ανταπόκριση σε οποιονδήποτε φαρμακευτικό παράγοντα και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η αντικατάσταση του φαρμάκου ή η προσθήκη άλλου φαρμάκου ή παρέμβασης για την παχυσαρκία, εάν οι θεραπευτικοί στόχοι δεν έχουν επιτευχθεί μετά από τρεις έως έξι μήνες με τη μέγιστη ανεκτή δόση.

Επί του παρόντος, δεν έχουμε τη δυνατότητα να προβλέψουμε ποιο φάρμακο θα είναι πιο αποτελεσματικό για έναν ασθενή, αν και προκαταρκτικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι οι φαινότυποι της παχυσαρκίας μπορεί να είναι χρήσιμοι στην επιλογή φαρμακοθεραπείας στο μέλλον,³² ειδικά με την εξέλιξη που αναμένεται στην εξατομικευμένη ιατρική.

Η φαρμακοθεραπεία για τη διαχείριση της παχυσαρκίας μπορεί να χρησιμοποιηθεί όχι μόνο για την απώλεια βάρους, αλλά και για τη διατήρηση της απώλειας βάρους και τη βελτίωση της υγείας. Οι ρυθμιστικοί φορείς συνήθως συνιστούν τη διακοπή της φαρμακοθεραπείας για τη διαχείριση του βάρους εάν δεν έχει επιτευχθεί απώλεια βάρους $\geq 5\%$ μετά από τρεις μήνες θεραπείας με τη συνιστώμενη δοσολογία. Ωστόσο, σημαντικές βελτιώσεις στην υγεία μπορούν να επιτευχθούν ακόμη και χωρίς απώλεια βάρους $\geq 5\%$. Η φαρμακοθεραπεία μπορεί επίσης να συμβάλει στη διατήρηση της απώλειας βάρους που έχει επιτευχθεί με μια προηγούμενη αλλαγή συμπεριφοράς ή με μια δίαιτα χαμηλών θερμίδων.

Η φαρμακοθεραπεία για τη διαχείριση της παχυσαρκίας θα πρέπει να εξετάζεται νωρίς στη φυσική ιστορία της παχυσαρκίας, καθώς οι επιπλοκές υγείας που

σχετίζονται με το βάρος και την παχυσαρκία τείνουν να αυξάνονται και να εξελίσσονται με την πάροδο του χρόνου (βλ. [Κεφάλαιο 6 «Αξιολόγηση των ατόμων με παχυσαρκία»](#)). Τα φάρμακα για την παχυσαρκία πρέπει να χρησιμοποιούνται ως μέρος μιας μακροχρόνιας στρατηγικής αντιμετώπισης της παχυσαρκίας. Οι κλινικές δοκιμές της φαρμακοθεραπείας για τη διαχείριση της παχυσαρκίας υποδεικνύουν σημαντική ανάκτηση βάρους όταν διακόπτεται η θεραπεία.⁶

Η χρήση φαρμακοθεραπείας για τη διαχείριση της παχυσαρκίας δεν συνιστάται σε έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες, ούτε σε γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με το χρονοδιάγραμμα της διακοπής της φαρμακοθεραπείας για τη διαχείριση της παχυσαρκίας πριν από τη σύλληψη.

Τα όρια του ΔΜΣ και της περιμέτρου μέσης που σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα ποικίλλουν ανάλογα με την εθνική καταγωγή (βλ. [Κεφάλαιο 6 «Αξιολόγηση των ατόμων με παχυσαρκία»](#)). Τα κριτήρια ως προς τον ΔΜΣ για συμμετοχή σε μελέτες φαρμακοθεραπείας ορίζονται συνήθως με βάση τα όρια του ΔΜΣ για το υπέρβαρο και την παχυσαρκία σε άτομα καυκάσιας, ευρωπαϊκής (Europid) και βορειοαμερικανικής εθνικής καταγωγής, τα οποία είναι υψηλότερα από τα όρια του ΔΜΣ για άτομα με καταγωγή από τη Νότια, Νοτιοανατολική ή Ανατολική Ασία. Οι εθνικές μειονότητες υποεκπροσωπούνται στις κλινικές δοκιμές φαρμακοθεραπείας για τη διαχείριση του βάρους. Οι μελλοντικές δοκιμές φαρμακοθεραπείας θα πρέπει να έχουν ως στόχο την ισορροπημένη εκπροσώπηση των διαφόρων εθνικών ομάδων.

Εγκεκριμένη φαρμακοθεραπεία για τη διαχείριση της παχυσαρκίας

Ορλιστάτη 120 mg TID

Η ορλιστάτη εγκρίθηκε ως φαρμακοθεραπεία για τη διαχείριση της παχυσαρκίας στον Καναδά το 1999. Είναι ένας ισχυρός και εκλεκτικός αναστολέας της παγκρεατικής λιπάσης, με αποτέλεσμα τη μειωμένη διάσπαση των διατροφικών τριγλυκεριδίων σε απορροφήσιμα ελεύθερα λιπαρά οξέα στον εντερικό σωλήνα. Ως αποτέλεσμα, περίπου το 30% των προσλαμβανόμενων τριγλυκεριδίων απεκκρίνεται, κυρίως με τα κόπρανα, δημιουργώντας θερμιδικό έλλειμμα.³³ Η ορλιστάτη δεν στοχεύει σε μηχανισμούς όρεξης ή κορεσμού.

Η ορλιστάτη χορηγείται σε δόση 120 mg τρεις φορές ημερησίως (λαμβάνόμενη κατά τη διάρκεια των

γευμάτων ή έως μία ώρα μετά από αυτά), για τη μείωση βάρους ή τη μείωση του κινδύνου ανάκτησης βάρους μετά από προηγούμενη απώλεια βάρους, σε ασθενείς με ΔΜΣ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ή ΔΜΣ $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ με συννοσηρότητες (π.χ. υπέρταση, ΣΔ2, δυσλιπιδαιμία, υπερβολικό σπλαχνικό λίπος).³³

Μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών με ορλιστάτη 120 mg TID ανέδειξε μια μέση απώλεια βάρους, επιπρόσθετα σε αυτήν του εικονικού φαρμάκου, κατά -2,9% σε ένα έτος.²⁷ Επιπλέον, το 54% και το 26% των ασθενών πέτυχαν απώλεια βάρους $\geq 5\%$ και $\geq 10\%$, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 33% και 14% για το εικονικό φάρμακο.²⁷ Η ορλιστάτη είναι αποτελεσματική στη διατήρηση της απώλειας βάρους μετά από μια δίαιτα πολύ χαμηλών θερμίδων διάρκειας οκτώ εβδομάδων, με λιγότερη ανάκτηση βάρους στα τρία έτη στην ομάδα της ορλιστάτης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (4,6 kg έναντι 7,0 kg).⁶

Η θεραπεία με ορλιστάτη σχετίζεται με γαστρεντερικές παρενέργειες, συμπεριλαμβανομένων λιπαρών μαλακών κοπράνων, τινεσμού και διάρροιας.²⁷ Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναγκάζουν συχνά τους ασθενείς που δεν μειώνουν την πρόσληψη λίπους στη διατροφή τους να διακόψουν τη θεραπεία. Μια μακροχρόνια ανάλυση των φαρμάκων για την παχυσαρκία στον Καναδά έδειξε ποσοστό παραμονής στη θεραπεία με ορλιστάτη 18% στους έξι μήνες, 6% στο ένα έτος και 2% στα δύο έτη.³⁴ Η θεραπεία με ορλιστάτη μπορεί να επηρεάσει την απορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών (Α, D, Ε και Κ) και, επομένως, η τυχόν λήψη πολυβιταμινούχων σκευασμάτων πρέπει να γίνεται τουλάχιστον δύο ώρες πριν ή μετά τη λήψη της ορλιστάτης.²⁷ Η ορλιστάτη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σύνδρομο χρόνιας δυσαπορρόφησης ή χολόσταση. Μερικοί ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν αυξημένα επίπεδα οξαλικού στα ούρα κατά τη θεραπεία με ορλιστάτη, ενώ έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οξαλικής νεφροπάθειας με νεφρική ανεπάρκεια.³⁵ Υπήρξαν επίσης σπάνιες περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής βλάβης ή οξείας ηπατικής ανεπάρκειας.³⁶

Η ορλιστάτη μπορεί να επηρεάσει την απορρόφηση της βιταμίνης Κ, επομένως πρέπει να παρακολουθείται στενά ο χρόνος πήξης όταν συγχորηθούν από του στόματος αναστολείς της βιταμίνης Κ. Η ορλιστάτη μπορεί να επηρεάσει την απορρόφηση της λεβοθυροξίνης και/ή των αλάτων ιωδίου. Οι ασθενείς που λαμβάνουν λεβοθυροξίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται για αλλαγές στη λειτουργία του θυρεοειδούς. Έχει παρατηρηθεί μείωση των επιπέδων της κυκλοσπορίνης στο πλάσμα όταν συγχορηγείται η

ορλιστάτη. Συνεπώς, συνιστάται η συχνότερη παρακολούθηση των επιπέδων της κυκλοσπορίνης. Η ορλιστάτη μπορεί να επηρεάσει την απορρόφηση των αντισπασμωδικών φαρμάκων, επομένως οι ασθενείς που λαμβάνουν αντισπασμωδικά και ορλιστάτη θα πρέπει να παρακολουθούνται για πιθανές αλλαγές στη συχνότητα και/ή τη σοβαρότητα των κρίσεων.³⁴

Η μέτρια απώλεια βάρους σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, καθώς και οι συχνές γαστρεντερικές παρενέργειες, περιορίζουν τη χρήση της ορλιστάτης ως θεραπείας για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας.

Λιραγλουτίδη 3,0 mg SC ημερησίως

Η λιραγλουτίδη είναι ένα GLP-1 ανάλογο που χορηγείται υποδορίως και δρα στους νευρώνες POMC/CART στον υποθάλαμο για την αύξηση του κορεσμού και τη μείωση της πείνας, με παροδική επίδραση στη μείωση της γαστρικής κένωσης.^{37,38}

Η λιραγλουτίδη αυξάνει την απελευθέρωση ινσουλίνης και καταστέλλει τη γλυκαγόνη σε περιόδους αύξησης της γλυκόζης στο πλάσμα. Η λιραγλουτίδη έχει εγκριθεί για τη διαχείριση του ΣΔ2 σε δόση 1,2 mg ή 1,8 mg ημερησίως, με σχεδόν μέγιστη θεραπευτική αποτελεσματικότητα για τη μείωση της HbA1c στη δόση των 1,8 mg. Η λιραγλουτίδη έχει λάβει έγκριση για τη μακροχρόνια διαχείριση της παχυσαρκίας σε δόση 3,0 mg ημερησίως σε άτομα με ή χωρίς ΣΔ2. Η συνιστώμενη δόση έναρξης της λιραγλουτίδης είναι 0,6 mg ημερησίως, με αύξηση της δόσης κατά 0,6 mg κάθε εβδομάδα, έως ότου επιτευχθεί η συνιστώμενη δόση των 3,0 mg ημερησίως.

Η λιραγλουτίδη 3,0 mg ημερησίως σε άτομα με νορμογλυκαιμία ή προδιαβήτη οδήγησε σε απώλεια βάρους κατά 8,0% σε ένα έτος, έναντι -2,6% με το εικονικό φάρμακο (μόνο τροποποίηση της συμπεριφοράς ως προς την υγεία).² Όσον αφορά την ποσοστιαία απώλεια βάρους, το 63,2% των ασθενών που έλαβαν λιραγλουτίδη έχασαν $\geq 5\%$ του σωματικού τους βάρους σε ένα έτος, σε σύγκριση με το 27,1% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.² Το 33,1% και το 10,6% των συμμετεχόντων έχασαν $\geq 10\%$ του σωματικού τους βάρους με τη λιραγλουτίδη 3,0 mg και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα.

Η χορήγηση της λιραγλουτίδης σε ασθενείς με προδιαβήτη για τρία έτη είχε ως αποτέλεσμα απώλεια βάρους -6,1%, έναντι -1,9% με το εικονικό φάρμακο.³ Σε άλλη μελέτη, σε συνδυασμό με συμπεριφορική θεραπεία, η λιραγλουτίδη 3,0 mg είχε ως αποτέλεσμα απώλεια βάρους -7,5% σε ένα έτος, έναντι -4,0% με το εικονικό φάρμακο.³⁹

Μετά από απώλεια βάρους 6,0% με δίαιτα χαμηλών θερμίδων, η λιραγλουτίδη 3,0 mg μείωσε το βάρος κατά επιπλέον 6,2% σε ένα έτος, έναντι +0,2% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (μόνο συνεχιζόμενη συμβουλευτική συμπεριφοράς υγείας). Οι ασθενείς που μπόρεσαν να διατηρήσουν την αρχική απώλεια βάρους $\geq 5\%$ ήταν περισσότεροι με τη λιραγλουτίδη 3,0 mg (81,4%) από ό,τι με το εικονικό φάρμακο (48,9%). Οι ασθενείς που ανέκτησαν $\geq 5\%$ του σωματικού βάρους ήταν λιγότεροι με τη λιραγλουτίδη 3,0 mg (1,9%) από ό,τι με το εικονικό φάρμακο (17,5%).⁴

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της λιραγλουτίδης είναι η ναυτία.^{2-4,39} Υπάρχουν πιθανώς πολλοί μηχανισμοί για τη ναυτία, τόσο κεντρικοί όσο και περιφερικοί, οι οποίοι περιλαμβάνουν την καθυστέρηση στη γαστρική κένωση.³⁸ Οι ασθενείς μπορεί επίσης να εμφανίσουν δυσκοιλιότητα, διάρροια, καύσο και/ή έμετο. Η σταδιακή τιτλοποίηση μπορεί να βοηθήσει στην άμβλυνση των γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών, εάν εμφανιστούν. Η χρήση λιραγλουτίδης σχετίζεται με 1,4% υψηλότερο κίνδυνο χολολιθίας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.¹²

Επιπρόσθετα, παρατηρείται λίγο αυξημένος κίνδυνος παγκρεατίτιδας, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, και περίπου οι μισές περιπτώσεις σχετίζονται με χολολιθίαση.³ Η λιραγλουτίδη αντενδείκνυται σε ασθενείς με προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό μυελοειδούς καρκίνου του θυρεοειδούς ή ατομικό ιστορικό πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου 2, καθώς σε μελέτες τρωκτικών παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος μυελοειδούς καρκίνου του θυρεοειδούς. Δεν υπήρξαν περιπτώσεις μυελοειδούς καρκίνου του θυρεοειδούς σε μελέτες λιραγλουτίδης σε ανθρώπους. Η λιραγλουτίδη καθυστερεί τη γαστρική κένωση, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει την απορρόφηση των συγχωρηγούμενων φαρμάκων από το στόμα.

Ναλτρεξόνη/Βουπροπιόνη 16 mg/180 mg BID

Η υδροχλωρική ναλτρεξόνη/υδροχλωρική βουπροπιόνη είναι συνδυασμός δύο φαρμάκων σε ένα δισκίο. Η ναλτρεξόνη είναι ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων των οπιοειδών, που χρησιμοποιείται εδώ και δεκαετίες για τη θεραπεία της εξάρτησης από το αλκοόλ και τα οπιοειδή. Η βουπροπιόνη είναι ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο αντικαταθλιπτικό που αναστέλλει την επαναπρόσληψη ντοπαμίνης και νορεπινεφρίνης. Το σκεύασμα παρατεταμένης αποδέσμευσης ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης εγκρίθηκε για μακροχρόνια διαχείριση της παχυσαρκίας σε δόση 16 mg ναλτρεξόνης και 180 mg βουπροπιόνης, χορηγούμενο δύο φορές την ημέρα. Η βουπροπιόνη προκαλεί κορεσμό κεντρικά

ενισχύοντας την παραγωγή και την απελευθέρωση της ορμόνης α-MSH και της β-ενδορφίνης από τα κύτταρα προ-οπιομελανοκορτίνης στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου. Η ναλτρεξόνη διακόπτει την αυτο-ανασταλτική δράση της β-ενδορφίνης στους νευρώνες POMC, αναστέλλοντας τους υποδοχείς των μ-οπιοειδών. Η ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη επηρεάζει επίσης το μεσολιμβικό σύστημα ανταμοιβής, με αποτέλεσμα τη μείωση της επιθυμίας για φαγητό. Η χρήση μόνο της βουπροπιόνης ή μόνο της ναλτρεξόνης δεν οδηγεί σε κλινικά σημαντική απώλεια βάρους.⁴⁰

Κάθε δισκίο του συνδυασμού ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης περιέχει 8 mg ναλτρεξόνης και 90 mg βουπροπιόνης. Το συνιστώμενο σχήμα τιτλοδότησης είναι ένα δισκίο ημερησίως για την πρώτη εβδομάδα, με αύξηση κατά ένα δισκίο κάθε εβδομάδα, έως ότου επιτευχθεί η δόση συντήρησης των δύο δισκίων δύο φορές την ημέρα (συνολική ημερήσια δόση 32 mg/360 mg).

Σε άτομα με υπέρβαρο ή παχυσαρκία, χωρίς διαβήτη, η ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη με υποθερμιδική δίαιτα (έλλειμμα 500 kcal/ημέρα) και άσκηση συσχετίστηκε με απώλεια βάρους -6,1%, έναντι -1,3% με το εικονικό φάρμακο. Απώλεια βάρους $\geq 5\%$ παρατηρήθηκε στο 48% των ασθενών και απώλεια βάρους $\geq 10\%$ στο 25% των ασθενών με τη ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ήταν 16% και 7%.⁵

Η ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη προκαλεί μείωση της επιθυμίας για φαγητό.^{5,30} Ειδικότερα, με βάση το ερωτηματολόγιο COEQ, προκαλεί μείωση στην κατανάλωση τροφής ως απόκριση στην επιθυμία για φαγητό και αυξημένη ικανότητα αντίστασης στην επιθυμία για φαγητό και ελέγχου της κατανάλωσης τροφής.⁵ Μια συνδυασμένη ανάλυση τριών μελετών της ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης έδειξε ότι η πρώιμη μείωση της επιθυμίας για φαγητό συσχετιζόταν με μεγαλύτερη απώλεια βάρους.⁴⁰

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης περιλαμβάνουν ναυτία, δυσκοιλιότητα, πονοκέφαλο, έμετο, αϋπνία, ξηροστομία, ζάλη και διάρροια. Τα περισσότερα συμβάντα ναυτίας συμβαίνουν κατά την περίοδο κλιμάκωσης της δόσης και είναι παροδικά.

Η ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση. Η χρήση οπιοειδών αποτελεί απόλυτη αντένδειξη για τη χρήση ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης. Η θεραπεία με οπιοειδή θα πρέπει να διακόπτεται για 7-10 ημέρες πριν από την έναρξη της ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης για να

αποφευχθεί το σύνδρομο απόσυρσης οπιοειδών.⁴¹ Καθώς η βουπροπιόνη σχετίζεται με ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο επιληπτικών κρίσεων, η ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη αντενδείκνυται σε επιληπτικές διαταραχές, νευρική ανορεξία, βουλιμία και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε απότομη διακοπή αλκοόλ, βενζοδιαζεπινών, βαρβιτουρικών ή αντιεπιληπτικών φαρμάκων. Η ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη θα πρέπει να συγχορηγείται με προσοχή με φάρμακα που μειώνουν τον ουδό επιληπτικών κρίσεων. Οι αναστολείς μονοαμινών μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο υπέρτασης και, επομένως, η ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 14 ημερών από τη λήψη αυτών των αναστολέων. Η ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη δεν πρέπει να λαμβάνεται με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, καθώς αυτό αυξάνει σημαντικά τη συστηματική έκθεση στο φάρμακο.⁴²

Υπάρχουν πολλαπλές πιθανές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με τη ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη, οι οποίες οφείλονται στην ανασταλτική επίδραση της βουπροπιόνης και των μεταβολιτών της στο ηπατικό ενζυμικό σύστημα CYP2D6. Οι γιατροί και οι φαρμακοποιοί πρέπει να γνωρίζουν τη σημασία της αξιολόγησης των πιθανών φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων πριν από την έναρξη της ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης. Στους ασθενείς που λαμβάνουν ήδη ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη, τα φάρμακα που μεταβολίζονται από το CYP2D6 θα πρέπει να ξεκινούν στο χαμηλότερο άκρο του συνιστώμενου εύρους δοσολογίας τους με προσεκτική τιτλοποίηση (π.χ. εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, βήτα αποκλειστές, αντιψυχωσικοί παράγοντες, αντιαρρυθμικοί παράγοντες τύπου 1C και πολλά τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, όπως η σιταλοπράμη, η ρισπεριδόνη, η προπαφαινόνη και η δεσιπραμίνη).⁴¹ Για τους ασθενείς που λαμβάνουν ήδη αυτά τα φάρμακα, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης τους κατά την έναρξη της ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης. Η βουπροπιόνη μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα της ταμοξιφαίνης και επομένως δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αυτήν.

Η βουπροπιόνη μεταβολίζεται κυρίως από το ενζυμικό σύστημα CYP2B6. Επομένως, η δόση ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης δεν πρέπει να υπερβαίνει το ένα δισκίο δύο φορές την ημέρα όταν χρησιμοποιείται με αναστολείς του CYP2B6 (π.χ. τικλοπιδίνη, κλοπιδογρέλη). Η ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που λαμβάνουν επαγωγείς του CYP2B6, καθώς αυτοί μπορεί να μειώσουν την

αποτελεσματικότητα της ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης, μειώνοντας την έκθεση στη βουπροπιόνη (π.χ. ριτοναβίρη, λοπιναβίρη, εφαιβιρένζη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη).⁴³ Τοξικότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος μπορεί να συμβεί όταν η ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με ντοπαμινεργικά φάρμακα (π.χ. λεβοντόπα, αμανταδίνη).

Σεμαγλουτίδη 2,4 mg SC εβδομαδιαίως

Η σεμαγλουτίδη είναι ένα GLP-1 ανάλογο που χορηγείται υποδορίως μία φορά την εβδομάδα και δρα κεντρικά στους νευρώνες POMC/CART για να βελτιώσει τον κορεσμό και να μειώσει την πείνα και την επιθυμία για φαγητό.⁴⁴

Η σεμαγλουτίδη αυξάνει την απελευθέρωση ινσουλίνης και καταστέλλει τη γλυκαγόνη σε περιόδους αύξησης της γλυκόζης στο πλάσμα. Η σεμαγλουτίδη έχει λάβει έγκριση για τη θεραπεία του ΣΔ2 σε δόση 0,5 mg ή 1,0 mg εβδομαδιαίως, με σχεδόν μέγιστη θεραπευτική αποτελεσματικότητα για τη μείωση της HbA1c στη δόση του 1,0 mg. Η σεμαγλουτίδη εγκρίθηκε στον Καναδά και σε άλλες χώρες του εξωτερικού το 2021 για μακροχρόνια διαχείριση της παχυσαρκίας σε δόση 2,4 mg την εβδομάδα σε άτομα με ή χωρίς ΣΔ2. Η συνιστώμενη δόση έναρξης της σεμαγλουτίδης είναι 0,25 mg εβδομαδιαίως, με τιτλοποίηση κάθε τέσσερις εβδομάδες σε 0,5 mg εβδομαδιαίως, 1 mg εβδομαδιαίως, 1,7 mg εβδομαδιαίως και στη συνέχεια στη μέγιστη δόση των 2,4 mg εβδομαδιαίως.

Σε 1.961 άτομα με υπέρβαρο ή παχυσαρκία και νορμογλυκαιμία ή προδιαβήτη, η σεμαγλουτίδη 2,4 mg οδήγησε σε -14,9% απώλεια βάρους στις 68 εβδομάδες, σε σύγκριση με -2,4% με το εικονικό φάρμακο (μόνο τροποποίηση της συμπεριφοράς στην υγεία). Όσον αφορά την ποσοστιαία απώλεια βάρους, απώλεια $\geq 5\%$ του σωματικού βάρους είχε το 86,4% των ασθενών με τη σεμαγλουτίδη, έναντι του 31,5% με το εικονικό φάρμακο. Απώλεια $\geq 10\%$ του σωματικού βάρους είχε το 69,1% των ασθενών με τη σεμαγλουτίδη, έναντι του 12,0% των ασθενών με το εικονικό φάρμακο. Απώλεια $\geq 15\%$ του σωματικού βάρους είχε το 50,5% των ασθενών με τη σεμαγλουτίδη, έναντι του 4,9% με το εικονικό φάρμακο.⁷

Ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μια δίαιτα χαμηλών θερμίδων για οκτώ εβδομάδες, ακολουθούμενη από εντατική συμπεριφορική θεραπεία για 68 εβδομάδες, η σεμαγλουτίδη 2,4 mg οδήγησε σε απώλεια βάρους -16,0%, έναντι -5,7% με το εικονικό φάρμακο.⁴⁵ Σε 803 ενήλικες με υπέρβαρο ή παχυσαρκία που ολοκλήρωσαν μια αρχική περίοδο 20 εβδομάδων με σεμαγλουτίδη 2,4

mg εβδομαδιαίως (με μέση απώλεια βάρους -10,6%), η διατήρηση της θεραπείας με σεμαγλουτίδη οδήγησε σε συνεχιζόμενη απώλεια βάρους -7,9% τις επόμενες 48 εβδομάδες, έναντι αύξησης βάρους κατά +6,9% με τη μετάβαση στο εικονικό φάρμακο.⁴⁶

Σε μια μελέτη της σεμαγλουτίδης 2,4 mg εβδομαδιαίως έναντι της λιραγλουτίδης 3 mg ημερησίως σε 338 άτομα με υπέρβαρο ή παχυσαρκία, χωρίς ΣΔ2, η μέση απώλεια βάρους στις 68 εβδομάδες ήταν -15,8% με τη σεμαγλουτίδη, έναντι -6,4% με τη λιραγλουτίδη. Γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε παρόμοια ποσοστά ασθενών με τη σεμαγλουτίδη και τη λιραγλουτίδη, ωστόσο παρατηρήθηκαν περισσότερα συμβάντα με τη σεμαγλουτίδη σε σύγκριση με τη λιραγλουτίδη. Τα ποσοστά των συμμετεχόντων που διέκοψαν τη θεραπεία για οποιοδήποτε λόγο ήταν 13,5% στην ομάδα της σεμαγλουτίδης και 27,6% στην ομάδα της λιραγλουτίδης.⁴⁷

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της σεμαγλουτίδης είναι γαστρεντερικές, όπως ναυτία, έμετος, διάρροια, δυσκοιλιότητα και γαστρικός καύσος. Η πιο σταδιακή τιτλοποίηση μπορεί να βοηθήσει στην άμβλυνση των γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών, εάν εμφανιστούν. Η χρήση σεμαγλουτίδης σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο χολολιθίας κατά 1,2%, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.⁷

Η σεμαγλουτίδη συσχετίζεται με μικρή αύξηση του κινδύνου εμφάνισης παγκρεατίτιδας, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.⁴⁸ Η σεμαγλουτίδη αντενδείκνυται σε ασθενείς με προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό μυελοειδούς καρκίνου του θυρεοειδούς ή ατομικό ιστορικό πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου 2, καθώς σε μελέτες τρωκτικών παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος μυελοειδούς καρκίνου του θυρεοειδούς.⁴⁸ Δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις μυελοειδούς καρκίνου του θυρεοειδούς σε μελέτες σε ανθρώπους με τη σεμαγλουτίδη 1,0 mg ή με τη σεμαγλουτίδη 2,4 mg.⁴⁸

Η σεμαγλουτίδη μπορεί να καθυστερήσει τη γαστρική κένωση, γεγονός που ενδεχομένως μπορεί να επηρεάσει την απορρόφηση των συγχωρηγούμενων από του στόματος φαρμάκων. Ωστόσο, σε μια φαρμακοδυναμική μελέτη, δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση της σεμαγλουτίδης 2,4 mg στον ρυθμό γαστρικής κένωσης μετά από 20 εβδομάδες.⁴⁴

Τιρζεπατίδη 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg SC εβδομαδιαίως

Η τιρζεπατίδη είναι ένας μακράς δράσης αγωνιστής των υποδοχέων του GIP και του GLP-1, εξαιρετικά εκλεκτική για τους ανθρώπινους υποδοχείς του GIP και του GLP-1.

Η δραστηριότητα της τριζεπατίδης στον υποδοχέα του GIP είναι παρόμοια με εκείνη της εγγενούς ορμόνης GIP. Η δραστηριότητα της τριζεπατίδης στον υποδοχέα του GLP-1 είναι χαμηλότερη από εκείνη της εγγενούς ορμόνης GLP-1. Και τα δύο είδη υποδοχέων εκφράζονται στις περιοχές του εγκεφάλου που είναι σημαντικές για τη ρύθμιση της όρεξης, ενώ ανευρίσκονται στα ενδοκρινή α και β κύτταρα του παγκρέατος, στην καρδιά, στο αγγειακό δίκτυο, στα ανοσοκύτταρα (λευκοκύτταρα), στο έντερο και στον νεφρό. Υποδοχείς του GIP ανευρίσκονται επίσης στα λιποκύτταρα. Σε ανθρώπινα λιποκύτταρα που καλλιεργούνται *in vitro*, η τριζεπατίδη δρα στους υποδοχείς του GIP για τη ρύθμιση της πρόσληψης γλυκόζης και τη ρύθμιση της πρόσληψης λιπιδίων και της λιπόλυσης.

Η τριζεπατίδη αυξάνει την ευαισθησία των παγκρεατικών β κυττάρων στη γλυκόζη. Ενισχύει την έκκριση ινσουλίνης πρώτης και δεύτερης φάσης με έναν γλυκοζοεξαρτώμενο τρόπο. Σε περιβάλλον ευγλυκαιμικής υπερινσουλιναιμικής καθήλωσης γλυκόζης, βελτίωσε την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε ολόκληρο το σώμα κατά 63% και μείωσε τις συγκεντρώσεις της γλυκαγόνης νηστείας και της μεταγευματικής γλυκαγόνης με έναν γλυκοζοεξαρτώμενο τρόπο. Επιπλέον, η τριζεπατίδη καθυστερεί τη γαστρική κένωση, γεγονός το οποίο ενδέχεται να έχει ευεργετική επίδραση στη μεταγευματική γλυκαιμία.⁴⁹

Η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στην απώλεια βάρους αξιολογήθηκε σε τρεις διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3 (SURMOUNT-1, SURMOUNT-3, SURMOUNT-4). Στις μελέτες αυτές συμπεριλήφθηκαν συνολικά 3.900 ενήλικοι ασθενείς (2.518 τυχαιοποιημένοι σε τριζεπατίδη). Η απώλεια που επετεύχθη σε άτομα χωρίς διαβήτη ήταν της τάξης του 16%, (5 mg), 21,5% (10 mg) και 22,5% (15 mg), έναντι 2,4% με το εικονικό φάρμακο. Τα αντίστοιχα ποσοστά σε ασθενείς με ΣΔ2 ήταν 13,4% (10 mg) και 15,7% (15mg), έναντι 3,3% με το εικονικό φάρμακο.^{15,49-51}

Τα αποτελέσματα της έκθεσης DEXA στη SURMOUNT-1 έδειξαν ότι η θεραπεία με τριζεπατίδη συνοδευόταν από μεγαλύτερη μείωση στη μάζα λίπους από ότι στην άπαχη μάζα σώματος, οδηγώντας σε βελτίωση της σωματικής σύνθεσης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο μετά από 72 εβδομάδες. Αυτό συνοδευόταν και από μείωση στο σπλαχνικό λίπος.

Οι πιο συχνές παρενέργειες της τριζεπατίδης είναι γαστρεντερικές, όπως ναυτία, έμετος, διάρροια, δυσκοιλιότητα. Επιπλέον σχετίζεται με υψηλότερο

κίνδυνο χολολιθίας, αύξησης των παγκρεατικών ενζύμων (κατά 23-24,6% και της λιπάσης κατά 34-39% σε σχέση με τις αρχικές τιμές) και, σπάνια, παγκρεατίτιδας. Επιπλέον, μη συχνά μπορεί να εμφανιστεί φλεβοκομβική ταχυκαρδία και τοπική αντίδραση στο σημείο της ένεσης. Έχει επίσης παρατηρηθεί υπογλυκαιμία με τη συγχορήγηση της τριζεπατίδης με υπογλυκαιμικά φάρμακα.^{52,53}

Αποτελεσματικότητα της φαρμακοθεραπείας σε επιπλοκές της παχυσαρκίας

Πρόληψη σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Ο ΣΔ2 είναι μια συχνή επιπλοκή της παχυσαρκίας και η πρόληψή του αποτελεί σημαντικό στόχο στη μακροχρόνια διαχείριση της παχυσαρκίας. Τα άτομα με προδιαβήτη διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν ΣΔ2: περίπου το 25% των ατόμων με διαταραχή της γλυκόζης νηστείας ή με διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη εμφανίζει ΣΔ2 σε τρία έως πέντε χρόνια.¹⁵ Στα άτομα με προδιαβήτη, μια απώλεια βάρους κατά 1 kg σχετίζεται με μείωση του σχετικού κινδύνου για εμφάνιση ΣΔ2 κατά 16%.⁵⁴

Η φαρμακοθεραπεία για την παχυσαρκία μπορεί να αποτρέψει ή να καθυστερήσει την ανάπτυξη του ΣΔ2 (Πίνακας 2). Η ορλιστάτη αξιολογήθηκε για την πρόληψη του διαβήτη σε μια δοκιμή 3.305 ασθενών με παχυσαρκία, οι οποίοι είχαν είτε φυσιολογική (79%) είτε μειωμένη (21%) ανοχή στη γλυκόζη. Οι ασθενείς έλαβαν οδηγίες για αλλαγές στην υγεία-συμπεριφορά και τυχαιοποιήθηκαν σε ορλιστάτη ή εικονικό φάρμακο.⁶ Μετά από τέσσερα χρόνια θεραπείας, η αθροιστική επίπτωση του διαβήτη ήταν 6,2% στην ομάδα της ορλιστάτης, έναντι 9,0% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, κάτι που αντιστοιχεί σε 37,3% μείωση του κινδύνου εξέλιξης σε ΣΔ2. Τα άτομα με μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη αποκόμισαν το μεγαλύτερο όφελος ως προς τη μείωση του ρυθμού εξέλιξης σε ΣΔ2. Μια υποανάλυση έδειξε ότι η μεγαλύτερη απώλεια βάρους είναι ο κύριος παράγοντας στην πρόληψη του διαβήτη.⁶

Η λιραγλουτίδη 3,0 mg έχει δείξει αποτελεσματικότητα στην πρόληψη και την καθυστέρηση του ΣΔ2 σε άτομα με προδιαβήτη. Στη δοκιμή SCALE Obesity and Prediabetes, 2.254 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν λιραγλουτίδη 3,0 mg (n=1.505) ή εικονικό φάρμακο (n=749) για τρία έτη. Το χρονικό διάστημα έως την εμφάνιση του ΣΔ2 σε αυτήν τη μελέτη ήταν 2,7 φορές μεγαλύτερος με τη λιραγλουτίδη 3,0 mg και ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ2 μειώθηκε κατά 79%, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.³ Αυτά τα επωφελή

αποτελέσματα είναι πιθανό να οφείλονται σε μια συνδυασμένη επίδραση της μείωσης της γλυκόζης και της απώλειας βάρους που προκαλούνται από τη λιραγλουτίδη.

Μια ανάλυση 3.375 ενηλίκων με υπέρβαρο ή παχυσαρκία στις μελέτες STEP 1, 3 και 4 αξιολόγησε κατά πόσο περισσότεροι συμμετέχοντες με προδιαβήτη είχαν νορμογλυκαιμία μετά από θεραπεία 68 εβδομάδων με σεμαγλουτίδη 2,4 mg εβδομαδιαίως. Οι συμμετέχοντες με προδιαβήτη που είχαν νορμογλυκαιμία την εβδομάδα 68 ήταν σημαντικά περισσότεροι με τη σεμαγλουτίδη από ό,τι με το εικονικό φάρμακο (STEP 1: 84,1% έναντι 47,8%, STEP 3: 89,5% έναντι 55,0%, STEP 4: 89,8% έναντι 70,4%, όλα $p < 0.001$).^{45,46} Μια εν εξελίξει

μελέτη αξιολογεί επί του παρόντος την επίδραση της σεμαγλουτίδης 2,4 mg στην υποστροφή σε φυσιολογική γλυκόζη σε ασθενείς με παχυσαρκία και προδιαβήτη.^{55,56}

Από τους ασθενείς της μελέτης SURMOUNT-1 που είχαν προδιαβήτη κατά την ένταξη στη μελέτη (N=1.032), το 95,3% αυτών που έλαβαν θεραπεία με τιρζεπατίδη επανήλθε σε ευγλυκαιμία την εβδομάδα 72, έναντι του 61,9% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.⁵¹

Δεν υπάρχουν δημοσιευμένες μελέτες που να αξιολογούν την αποτελεσματικότητα της ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης στην πρόληψη του διαβήτη.

Πίνακας 2. Επίδρασεις της φαρμακοθεραπείας στις συννοσηρότητες της παχυσαρκίας.

	Ορλιστάτη	Λιραγλουτίδη 3,0 mg	Ναλτρεξόνη/ Βουπροπιόνη	Σεμαγλουτίδη 2,4 mg	Τιρζεπατίδη
Επίδραση στον προδιαβήτη	37,3% μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ2 σε διάστημα 4 ετών ⁵⁷	79% μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ2 σε διάστημα 3 ετών ³	Δεν μελετήθηκε	Στη STEP-5, στους ασθενείς με προδιαβήτη στην έναρξη της μελέτης, 80% αυτών που έλαβαν σεμαγλουτίδη επανήλθαν σε νορμογλυκαιμία, έναντι του 37% αυτών που έλαβαν εικονικό φάρμακο	Στη SURMOUNT-1, σε ασθενείς με προδιαβήτη, 95,3% αυτών που έλαβαν τιρζεπατίδη επανήλθαν σε νορμογλυκαιμία την εβδομάδα 72, έναντι του 61,9% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου
Επίδραση στην ΑΠ σε 1 έτος, επιπρόσθετα σε αυτήν του εικονικού φαρμάκου	-1,7 mmHg ΣΑΠ -0,71 mmHg ΔΑΠ ⁵⁸	-2,87 mmHg ΣΑΠ -0,73 mmHg ΔΑΠ ⁵⁹	Δεν διαφέρει σημαντικά ⁵⁸	-5,1 mmHg ΣΑΠ -2,4 mmHg ΔΑΠ ¹	Στη SURMOUNT 1-3: -7 mmHg ΣΑΠ και -4 mmHg ΔΑΠ.
Επίδραση στα επίπεδα των λιπιδαιμικών παραμέτρων σε 1 έτος, επιπρόσθετα σε αυτήν του εικονικού φαρμάκου (αναφέρονται μόνο στατιστικά σημαντικές αλλαγές στις παραμέτρους)	LDL -0,22 mmol/L HDL +0,03 mmol/L ⁵⁸	LDL -0,08 mmol/L ⁵⁹	HDL +0,06 mmol/L ⁵⁸	Ολική χοληστερόλη -0,22 mmol/L LDL -0,1 mmol/L HDL +0,1 mmol/L Τριγλυκερίδια -0,22 mmol/L ^{7,60}	Στη SURMOUNT-1, η τιρζεπατίδη 5 mg, 10 mg και 15 mg οδήγησε σε 24%, 27% και 31% μείωση στα τριγλυκερίδια, έναντι μείωσης 6% με το εικονικό φάρμακο.
Επίδραση στην καρδιακή συχνότητα σε 1 έτος, επιπρόσθετα σε αυτήν του εικονικού φαρμάκου	Καμία αλλαγή	+2,4 BPM ²	+1,1 BPM ⁵	+4,2 BPM ⁷	+3-5 BPM

	Ορλιστάτη	Λιραγλουτίδη 3,0 mg	Ναλτρεξόνη/ Βουπροπιόνη	Σεμαγλουτίδη 2,4 mg	Τιρζεπατίδη
Επίδραση στην HbA1C σε ασθενείς με διαβήτη σε 1 έτος, επιπρόσθετα σε αυτήν του εικονικού φαρμάκου	-0,4% ¹⁴	-1,0% ¹²	-0,5% ¹³	-1,2% ¹¹	-1,91 έως -2,11%
Επίδραση στα MACE	Δεν μελετήθηκε	Αποδεδειγμένη καρδιαγγειακή ασφάλεια ⁶¹	Δεν μελετήθηκε	Αποδεδειγμένη καρδιαγγειακή ασφάλεια και όφελος	Αναμένονται αποτελέσματα CVOT
Επίδραση στο MASH	Καμία αλλαγή	Αναστροφή του MASH και βελτίωση της στεάτωσης (39%, έναντι 9% με το εικονικό φάρμακο) ¹⁸	Δεν μελετήθηκε	Αναστροφή MASH (59% με τη σεμαγλουτίδη έναντι 17% με το εικονικό φάρμακο) ¹⁹ Αναστροφή MASH (62,9% με τη σεμαγλουτίδη έναντι 34,3% με το εικονικό φάρμακο) ⁶² Μείωση στην ίνωση στο 36,8% με τη σεμαγλουτίδη έναντι 22,4% με το εικονικό φάρμακο ⁶²	Αναστροφή MASH (62% με την τιρζεπατίδη 15 mg ημερησίως έναντι 10% με το εικονικό φάρμακο) ⁶³
Επίδραση στο PCOS	Δεν μελετήθηκε	Δεν έχει μελετηθεί επαρκώς	Δεν μελετήθηκε	Δεν μελετήθηκε	Δεν μελετήθηκε
Επίδραση στην οστεοαρθρίτιδα	Δεν μελετήθηκε	Κανένα όφελος	Δεν μελετήθηκε	Σημαντική βελτίωση του πόνου στην οστεοαρθρίτιδα γόνατος	Δεν μελετήθηκε
Επίδραση στο σύνδρομο ύπνου άπνοιας, επιπρόσθετα σε αυτή του εικονικού φαρμάκου	Δεν μελετήθηκε	Μειώνει το AHI κατά 6/ώρα ⁶⁴	Δεν μελετήθηκε	Δεν μελετήθηκε	Σημαντική βελτίωση του συνδρόμου ύπνου-άπνοιας
Επίδραση στη σωματική δραστηριότητα	Δεν μελετήθηκε	SF-36 – Βελτίωση ⁶⁴ IWQOL – Βελτίωση ⁶⁴	IWQOL – Βελτίωση ⁵	SF36 – Βελτίωση ⁷ IWQOL – Βελτίωση ⁷	SF-36v2 – Βελτίωση
Επίδραση στην ποιότητα ζωής	Δεν μελετήθηκε	SF36 – Βελτίωση ⁶⁴ IWQOL – Βελτίωση ⁶⁴	IWQOL – Βελτίωση ⁵	SF36 – Βελτίωση ⁷ IWQOL – Βελτίωση ⁷	SF-36v2 – Βελτίωση
Επίδραση στο CoEQ (έντονη επιθυμία για φαγητό)	Δεν μελετήθηκε	Δεν μελετήθηκε	Βελτιώσεις στον έλεγχο της επιθυμίας, στην επιθυμία για γλυκό και αλμυρό φαγητό ⁶⁴	Βελτιώσεις στον έλεγχο της επιθυμίας, στην επιθυμία για γλυκό και αλμυρό φαγητό ⁴⁴	Βελτιώσεις στον έλεγχο της επιθυμίας, στην επιθυμία για γλυκό και αλμυρό φαγητό

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Η παχυσαρκία στον ΣΔ2 σχετίζεται με χειρότερες τιμές γλυκαιμικού ελέγχου, αρτηριακής πίεσης και λιπιδαιμικού προφίλ και με αυξημένη χρήση υπολιπιδαιμικών και αντιυπερτασικών φαρμάκων, σε σύγκριση με τα άτομα με ΣΔ2 που δεν έχουν παχυσαρκία.⁶⁵

Η επίδραση που έχει η φαρμακοθεραπεία μείωσης της γλυκόζης στο βάρος θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την επιλογή των αντιδιαβητικών φαρμάκων. Οι αγωνιστές του GLP-1 (κυρίως) και οι αναστολείς του συμεταφορέα νατρίου/γλυκόζης 2 (SGLT-2 αναστολείς) προκαλούν απώλεια βάρους. Η μετφορμίνη, οι αναστολείς της διπεπτιδυλοπεπτιδάσης-4 (DPP-4 αναστολείς) και η ακαρβόζη είναι ουδέτερα φάρμακα όσον αφορά το σωματικό βάρος. Η ινσουλίνη, τα εκκριταγωγά ινσουλίνης και οι θειαζολιδινεδιόνες σχετίζονται με αύξηση βάρους.⁶⁵ Η φαρμακοθεραπεία για την παχυσαρκία μπορεί να συμβάλει στη διαχείριση του βάρους, στον γλυκαιμικό έλεγχο και στη μείωση της ανάγκης για επιπρόσθετα αντιδιαβητικά φάρμακα.

Η ορλιστάτη βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με ΣΔ2. Μια μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 2.550 ασθενείς με ΣΔ2 και παχυσαρκία έδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ορλιστάτη είχαν σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της γλυκόζης πλάσματος νηστείας και της HbA1c, σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (1,39 mmol/l έναντι 0 mmol/l και 0,74% έναντι 0,31%, αντίστοιχα).¹⁴ Η απώλεια βάρους στην ομάδα της ορλιστάτης ήταν -3,8 kg, έναντι -1,4 kg με το εικονικό φάρμακο. Ο κύριος παράγοντας για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου με την ορλιστάτη είναι η απώλεια βάρους, αν και η ορλιστάτη μπορεί να προσφέρει ευεργετικά μεταβολικά αποτελέσματα ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους.

Στη μελέτη SCALE Diabetes, η λιραγλουτίδη 3,0 mg SC ημερησίως συγκρίθηκε με τη λιραγλουτίδη 1,8 mg SC ημερησίως και με εικονικό φάρμακο, επιπρόσθετα σε υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές, σε άτομα με παχυσαρκία και ΣΔ2 που λάμβαναν μόνο από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα ή δίαιτα. Σε ένα έτος, η λιραγλουτίδη 3,0 mg μείωσε το βάρος κατά -6,0% (n = 423), έναντι μείωσης -4,7% στα άτομα που έλαβαν λιραγλουτίδη 1,8 mg (n=211) και μείωσης -2,0% στα άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο (n=212). Κλινικά σημαντική απώλεια βάρους $\geq 5\%$ επιτεύχθηκε στο 54,3% των ασθενών που έλαβαν λιραγλουτίδη 3,0 mg, έναντι του 40,4% αυτών που έλαβαν λιραγλουτίδη 1,8 mg και του 21,4% αυτών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Απώλεια βάρους $\geq 10\%$ παρατηρήθηκε στο 25,2% των

ασθενών που έλαβαν λιραγλουτίδη 3,0 mg, στο 15,9% των ατόμων που έλαβαν λιραγλουτίδη 1,8 mg και στο 6,7% των ατόμων που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η HbA1C μειώθηκε κατά -1,3% στην ομάδα της λιραγλουτίδης 3,0 mg, κατά -1,1% στην ομάδα λιραγλουτίδης 1,8 mg και κατά -0,3% στα άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, μείωση της χρήσης από του στόματος αντιδιαβητικών δισκίων παρατηρήθηκε σε περισσότερους από τους συμμετέχοντες που έλαβαν λιραγλουτίδη 3,0 mg και 1,8 mg, έναντι αυτών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.¹² Στη μελέτη SCALE Insulin, 396 συμμετέχοντες με ΣΔ2 και παχυσαρκία, οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με βασική ινσουλίνη και με ≤ 2 από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν λιραγλουτίδη 3,0 mg ημερησίως έναντι εικονικού φαρμάκου, σε συνδυασμό με εντατική συμπεριφορική θεραπεία. Στις 56 εβδομάδες, η μέση μείωση του βάρους ήταν -5,8% με τη λιραγλουτίδη 3 mg, έναντι -1,5% με το εικονικό φάρμακο. Η λιραγλουτίδη 3,0 mg συσχετίστηκε με σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της HbA1C και με μικρότερη δόση ινσουλίνης, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.⁶⁶

Η μελέτη Contrave Obesity Research Diabetes αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης 16 mg/180 mg BID, σε συνδυασμό με υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση, σε ενήλικες με ΔΜΣ 27–45 kg/m² και ΣΔ2 οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με από του στόματος αντιδιαβητικά δισκία ή δίαιτα. Οι ασθενείς που έλαβαν ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη πέτυχαν μείωση βάρους -5,0%, έναντι μείωσης -1,8% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Επιπλέον, απώλεια βάρους $\geq 5\%$ επιτεύχθηκε από το 44,5% των ασθενών στην ομάδα της ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης, έναντι του 18,9% των ασθενών στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, ενώ απώλεια βάρους $\geq 10\%$ επιτεύχθηκε από το 18,5% των ασθενών στην ομάδα της ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης, έναντι του 5,7% των ασθενών στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη εμφάνισαν μείωση της HbA1C κατά -0,5% σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ήταν πιο πιθανό να επιτύχουν HbA1C $< 7\%$ (44,1% στην ομάδα της ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης έναντι 26,3% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου). Η μείωση της HbA1C συσχετίστηκε με τη μείωση του σωματικού βάρους και στα δύο σκέλη της μελέτης. Λιγότεροι ασθενείς που έλαβαν ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη χρειάστηκαν αύξηση της δόσης ή προσθήκη αντιδιαβητικών φαρμάκων, σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (22,3% έναντι 35,2%, αντίστοιχα).⁶⁷⁻⁶⁹

Στη μελέτη STEP 2,¹¹ 1.210 άτομα με υπέρβαρο ή παχυσαρκία και ΣΔ2, τα οποία λάμβαναν θεραπεία με αντιδιαβητικά δισκία ή δίαιτα μόνο, τυχαιοποιήθηκαν σε σεμαγλουτίδη 2,4 mg εβδομαδιαίως, σεμαγλουτίδη 1,0 mg εβδομαδιαίως ή εικονικό φάρμακο, επιπρόσθετα σε υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση. Η σεμαγλουτίδη 2,4 mg είχε ως αποτέλεσμα απώλεια βάρους -9,6% στις 68 εβδομάδες, έναντι απώλειας -7,0% με τη σεμαγλουτίδη 1,0 mg και -3,4% με το εικονικό φάρμακο. Οι συμμετέχοντες που πέτυχαν μειώσεις βάρους $\geq 5\%$ ήταν περισσότεροι με τη σεμαγλουτίδη 2,4 mg (68,8%), σε σύγκριση με τη σεμαγλουτίδη 1,0 mg (57,1%) ή το εικονικό φάρμακο (28,5%). Απώλεια βάρους $\geq 10\%$ σημειώθηκε στο 45,6% των ασθενών στην ομάδα της σεμαγλουτίδης 2,4 mg, στο 28,7% στην ομάδα της σεμαγλουτίδης 1,0 mg και στο 8,2% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Απώλεια βάρους $\geq 15\%$ σημειώθηκε στο 25,8% των συμμετεχόντων στην ομάδα της σεμαγλουτίδης 2,4 mg, στο 13,7% στην ομάδα της σεμαγλουτίδης 1,0 mg και στο 3,2% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η μείωση της HbA1C ήταν παρόμοια και στις δύο δόσεις σεμαγλουτίδης, με μείωση -1,6% με τη σεμαγλουτίδη 2,4 mg, -1,5% με τη σεμαγλουτίδη 1,0 mg και -0,4% με το εικονικό φάρμακο. Μείωση του αριθμού των αντιδιαβητικών φαρμάκων αναφέρθηκε στο 28,6% των ασθενών στην ομάδα της σεμαγλουτίδης 2,4 mg, στο 25,1% στην ομάδα της σεμαγλουτίδης 1,0 mg και στο 7,1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 72 εβδομάδων (SURMOUNT-2), 938 ενήλικοι ασθενείς με παχυσαρκία ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ή με υπερβάλλον βάρος ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ έως $<30 \text{ kg/m}^2$) και διαβήτη τύπου 2 τυχαιοποιήθηκαν σε τιρζεπατίδη 10 mg ή 15 mg μία φορά την εβδομάδα ή σε εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη δοκιμή είχαν HbA1c 7-10% και υποβλήθηκαν σε θεραπεία είτε μόνο με διατροφή και άσκηση είτε με έναν ή περισσότερους από στόματος αντι-υπεργλυκαιμικούς παράγοντες. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συμβουλή για διατροφή μειωμένων θερμίδων και αυξημένη σωματική δραστηριότητα καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμής. Η τιρζεπατίδη οδήγησε σε σημαντική μείωση της HbA1c κατά -2,1% (10 mg) ή -2,2% (15 mg), έναντι μείωσης -0,2% με το εικονικό φάρμακο.¹⁵

Υπέρταση και δυσλιπιδαιμία

Η απώλεια βάρους που προκαλείται από τη φαρμακοθεραπεία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου.

Μια συστηματική ανασκόπηση αξιολόγησε την επίδραση της μακροχρόνιας φαρμακοθεραπείας για την

παχυσαρκία (≥ 1 έτους) σε διάφορες μεταβολικές παραμέτρους, συμπεριλαμβανομένης της γλυκόζης, της χοληστερόλης, της αρτηριακής πίεσης και της σπλαχνικής παχυσαρκίας. Συμπεριλήφθηκαν 37 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (έως το 2017) που αξιολογούσαν ενήλικες με $\Delta\text{ΜΣ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ή $\Delta\text{ΜΣ} 25-29,9 \text{ kg/m}^2$, με και χωρίς συννοσηρότητες σχετιζόμενες με την παχυσαρκία (υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, ΣΔ2, μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη ή άπνοια ύπνου), οι οποίοι έλαβαν αγωγή με φαρμακοθεραπεία για τη διαχείριση της παχυσαρκίας. Περιλαμβάνονταν 17 μελέτες για την ορλιστάτη έναντι του εικονικού φαρμάκου ($n=10.702$), τρεις μελέτες για τη λιραγλουτίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου ($n=4.557$) και τέσσερις μελέτες για τη ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη έναντι του εικονικού φαρμάκου ($n=3.953$). Σε αυτήν τη συστηματική ανασκόπηση, η ορλιστάτη, η λιραγλουτίδη και η ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη κατέδειξαν μέτριες επιδράσεις στο λιπιδαιμικό προφίλ, οι οποίες ήταν αμφίβολης κλινικής σημασίας (Πίνακας 2). Η ορλιστάτη, η λιραγλουτίδη και η ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη είχαν ελάχιστη επίδραση στην αρτηριακή πίεση, με πολύ μικρή μείωση της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (Πίνακας 2).

Η ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη μπορεί να αυξήσει την αρτηριακή πίεση κατά την έναρξη της θεραπείας, οπότε αντενδείκνυται σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση.⁶⁸

Σε άτομα με παχυσαρκία και προδιαβήτη, η λιραγλουτίδη για τρία χρόνια μείωσε τη συστολική αρτηριακή πίεση κατά -2,8 mmHg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, με μέτριες βελτιώσεις στις παραμέτρους των λιπιδίων. Παρατηρήθηκε αύξηση του καρδιακού ρυθμού κατά δύο παλμούς ανά λεπτό (BPM), σε συμφωνία με αυτό που παρατηρείται γενικότερα στην κατηγορία των GLP-1 αναλόγων.³

Η σεμαγλουτίδη μείωσε τη συστολική αρτηριακή πίεση κατά -6,1 mmHg, έναντι μείωσης -1,1 mmHg με το εικονικό φάρμακο, στις 68 εβδομάδες, με μέτρια βελτίωση των λιπιδαιμικών παραμέτρων, σε μια μελέτη ατόμων με παχυσαρκία χωρίς ΣΔ2 (Πίνακας 2). Σημειώθηκε αύξηση του καρδιακού ρυθμού κατά +3,5 BPM, έναντι μείωσης -0,7 BPM με το εικονικό φάρμακο, σε συμφωνία με αυτό που παρατηρείται στην κατηγορία των GLP-1 αναλόγων.⁸

Στη SURMOUNT-1, οι συγκεντρωτικές δόσεις τιρζεπατίδης 5 mg, 10 mg και 15 mg οδήγησαν σε σημαντική βελτίωση, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, στη συστολική αρτηριακή πίεση του αίματος (-8,1 mmHg έναντι -1,3 mmHg), στα τριγλυκερίδια (-27,6%

έναντι -6,3%), στη non-HDL-C (-11,3% έναντι -1,8%), στη HDL-C (7,9% έναντι 0,3%) και στην ινσουλίνη νηστείας (-46,9% έναντι -9,7%).¹

Στη SURMOUNT-2, οι συγκεντρωτικές δόσεις τιρζεπατίδης 10 mg και 15 mg οδήγησαν σε σημαντική βελτίωση, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, στη συστολική αρτηριακή πίεση του αίματος (-7,2 mmHg έναντι -1,0 mmHg), στα τριγλυκερίδια (-28,6% έναντι -5,8%), στη non-HDL-C (-6,6% έναντι 2,3%) και στη HDL-C (8,2% έναντι 1,1%).¹⁵

Αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσος

Οι κανονιστικές απαιτήσεις για τη φαρμακοθεραπεία της παχυσαρκίας δεν απαιτούν μελέτες καρδιαγγειακών εκβάσεων για την αξιολόγηση της καρδιαγγειακής ασφάλειας αυτών των φαρμάκων. Ωστόσο, μπορεί να απαιτηθούν μελέτες καρδιαγγειακών εκβάσεων από ρυθμιστικούς φορείς, ιδιαίτερα εάν υπάρχει ανησυχία για πιθανές δυσμενείς επιπτώσεις του φαρμάκου σε οποιονδήποτε παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η λιραγλουτίδη σε δόση 1,2 mg έως 1,8 mg ημερησίως έχει δείχθει ότι μειώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα και τη θνησιμότητα σε άτομα με ΣΔ2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο.⁷⁰ Αυτά τα δεδομένα έχουν γίνει αποδεκτά από τον FDA των ΗΠΑ ως επαρκή για την καρδιαγγειακή ασφάλεια της λιραγλουτίδης σε άτομα με παχυσαρκία χωρίς ΣΔ2, στη θεραπευτική δόση των 3,0 mg. Η καρδιαγγειακή ασφάλεια της λιραγλουτίδης 3,0 mg αξιολογήθηκε εκ των υστέρων, με χρήση δεδομένων από πέντε τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές που συμπεριέλαβαν 5.908 ασθενείς, η πλειονότητα (97%) των οποίων δεν είχε διαβήτη. Η λιραγλουτίδη 3,0 mg δεν συσχετίστηκε με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου [σχετικός κίνδυνος 0,42 (95% CI: 0,17–1,08) έναντι του εικονικού φαρμάκου (n=1.941) ή της ορλιστάτης (n=95)].^{4,70}

Η μελέτη καρδιαγγειακών εκβάσεων της ναλτρεξόνης SR/βουπροπιόνης SR σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (LIGHT) πραγματοποιήθηκε για την αξιολόγηση της καρδιαγγειακής ασφάλειας της ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης. Τα ενδιάμεσα αποτελέσματα δημοσιεύθηκαν μετά την εμφάνιση του 25% του αναμενόμενου αριθμού μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων (MACE), θέτοντας σε κίνδυνο την ακεραιότητα της δοκιμής. Αν και η δοκιμή τερματίστηκε μετά από σύσταση του κύριου ερευνητή, δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της προσχεδιασμένης ενδιάμεσης ανάλυσης στο 50% και έδειξαν αναλογία κινδύνου για το χρονικό διάστημα έως

την εμφάνιση του πρώτου MACE 0,88 (95% CI: 0,57–1,34) έναντι του εικονικού φαρμάκου.⁶⁷ Αυτά τα αποτελέσματα δεν μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για να αποδειχθεί η μη κατωτερότητα, λόγω της πρόωρης διακοπής της δοκιμής.

Μια επακόλουθη μετα-ανάλυση που περιλάμβανε 12 RCT με 19.176 ασθενείς αξιολόγησε την επίδραση της βουπροπιόνης, της ναλτρεξόνης ή της ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης στα MACE. Δεν αναδείχτηκε σημαντική επίδραση της βουπροπιόνης (OR=0,90, 95% CI: 0,65–1,25), της ναλτρεξόνης (OR=1,08, 95% CI: 0,71–1,63) ή της ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης (OR=0,97, 95% CI: 0,75–1,24) στα MACE.^{68,69}

Η σεμαγλουτίδη 0,5-1 mg έχει δείχθει ότι μειώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με ΣΔ2 με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (SUSTAIN-6).⁴⁸

Στη μελέτη SELECT, 17.604 ασθενείς με παχυσαρκία και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο έλαβαν τυχαιοποιημένα σεμαγλουτίδη 2,4 mg έναντι εικονικού φαρμάκου. Με μέση παρακολούθηση 39,8 μηνών, η σεμαγλουτίδη ήταν ανώτερη στη μείωση της επίπτωσης του καρδιαγγειακού θανάτου, του μη θανατηφόρου εμφράγματος και του μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου.⁸

Σε αντίστοιχη λογική, η μελέτη SURMOUNT-MMO είναι μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη ~15.000 ατόμων με παχυσαρκία χωρίς διαβήτη και παράγοντες κινδύνου ή εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, υπό εξέλιξη. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο είναι η εμφάνιση μη θανατηφόρου εμφράγματος, εγκεφαλικού επεισοδίου, στεφανιαίας επαναγγείωσης, επεισοδίων καρδιακής ανεπάρκειας ή θανάτου οποιασδήποτε αιτιολογίας.⁷¹

Δεν υπάρχουν δοκιμές καρδιαγγειακής έκβασης για την ορλιστάτη.

Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF)

Περισσότερο από το 80% των ατόμων με HFpEF έχει υπέρβαρο ή παχυσαρκία. Καθώς η απώλεια βάρους βελτιώνει τη HFpEF,⁷⁰ έχει ενδιαφέρον να διερευνηθεί κατά πόσο η φαρμακοθεραπεία για τη διαχείριση της παχυσαρκίας μπορεί να είναι ωφέλιμη σε άτομα με HFpEF.^{72,73}

Από τα φάρμακα για την παχυσαρκία, μέχρι τώρα η τιρζεπατίδη και η σεμαγλουτίδη διαθέτουν

δημοσιευμένη μελέτη για τη HFpEF (μελέτη Summit και STEP-HFrEF, αντίστοιχα).

Η Summit είναι μια πολυκεντρική, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη, κατά την οποία 731 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, κλάσμα εξώθησης >50% και δείκτη μάζας σώματος >30 kg/m² έλαβαν τιρζεπατίδη ή εικονικό φάρμακο για τουλάχιστον 52 εβδομάδες. Η θεραπεία με τιρζεπατίδη μείωσε τον κίνδυνο για καρδιαγγειακό θάνατο ή για επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας σε αυτό τον πληθυσμό.⁷⁴

Η STEP-HFrEF συμπεριέλαβε 529 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, κλάσμα εξώθησης >45% και δείκτη μάζας σώματος >30 kg/m² οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε σεμαγλουτίδη (2,4 mg) ή εικονικό φάρμακο για 52 εβδομάδες. Η θεραπεία με σεμαγλουτίδη (2,4 mg) οδήγησε σε μεγαλύτερη μείωση των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας και των σωματικών περιορισμών, βελτίωση της σωματικής δραστηριότητας και μεγαλύτερη απώλεια βάρους σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.⁷⁵

Καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF)

Δεν εντοπίστηκαν μελέτες φαρμακοθεραπείας για απώλεια βάρους σε αυτόν τον υποπληθυσμό.

Μεταβολικά σχετιζόμενη λιπώδης νόσος του ήπατος (MASLD) και μεταβολικά σχετιζόμενη στεατοηπατίτιδα (MASH)

Η MASLD αναγνωρίζεται ως η πιο διαδεδομένη χρόνια ηπατική νόσος και επηρεάζει παγκοσμίως περίπου το 25% του ενήλικου πληθυσμού. Οι μεταβολικές συννοσηρότητες που σχετίζονται με τη MASLD περιλαμβάνουν την παχυσαρκία (51,3%), τον ΣΔ2 (22,5%), την υπερλιπιδαιμία (69,1%), την υπέρταση (39,3%) και το μεταβολικό σύνδρομο (42,5%).⁶⁴ Η απώλεια βάρους αναγνωρίζεται ως ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας των ατόμων με MASH και με υπέρβαρο ή παχυσαρκία.⁷⁶

Πενήντα άτομα με υπέρβαρο (ΔΜΣ ≥27) και διαγνωσμένη με βιοψία MASH τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν δίαιτα 1.400 Kcal/ημέρα συν βιταμίνη Ε (800 IU) ημερησίως, με ή χωρίς ορλιστάτη (120 mg TID), για 36 εβδομάδες. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η βελτίωση της στεάτωσης, του NAFLD activity score και της ίνωσης στη βιοψία ήπατος που ελήφθη στις 36 εβδομάδες. Είκοσι τρεις συμμετέχοντες στην ομάδα ορλιστάτης/διατροφής/βιταμίνης Ε και 18 στην ομάδα δίαιτας/βιταμίνης Ε ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Η ορλιστάτη δεν ενίσχυσε την απώλεια βάρους, ούτε

βελτίωσε τα ηπατικά ένζυμα, την αντίσταση στην ινσουλίνη ή την ιστοπαθολογία, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, στους συμμετέχοντες κάθε ομάδας που έχασαν ≥5% του αρχικού σωματικού βάρους παρατηρήθηκε βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη και της στεάτωσης, ενώ στα άτομα που έχασαν ≥9% του αρχικού σωματικού βάρους παρατηρήθηκε βελτίωση της ιστολογίας του ήπατος.^{77,78}

Μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 48 εβδομάδων αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της λιραγλουτίδης 1,8 mg ημερησίως σε 52 ενήλικες με MASH και ΔΜΣ ≥25 kg/m².¹⁸ Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λιραγλουτίδη πέτυχαν μέση απώλεια βάρους -5,5%, έναντι -0,7% με το εικονικό φάρμακο. Η μελέτη έδειξε ότι το 39% των ασθενών στην ομάδα της λιραγλουτίδης πέτυχε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, δηλ. ιστολογική βελτίωση της MASH χωρίς επιδείνωση της ίνωσης, έναντι του 9% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Επιπλέον, το 36% των ατόμων στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου παρουσίασε εξέλιξη της ίνωσης, έναντι του μόλις 9% στην ομάδα της λιραγλουτίδης. Η στεάτωση βελτιώθηκε στο 83% όσων έλαβαν λιραγλουτίδη, έναντι του 45% όσων έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι αλλαγές στο σωματικό βάρος με τη λιραγλουτίδη δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ατόμων που παρουσίασαν βελτίωση της MASH και των ατόμων που δεν παρουσίασαν, υποδηλώνοντας ότι οι ηπατικές επιδράσεις της λιραγλουτίδης μπορεί να είναι ανεξάρτητες από την απώλεια βάρους.

Η επίδραση της σεμαγλουτίδης σε ασθενείς με MASH αξιολογήθηκε σε μια διπλά τυφλή, φάσης 2 μελέτη 72 εβδομάδων, στην οποία συμμετείχαν 320 ασθενείς με ΔΜΣ >25 kg/m² και επιβεβαιωμένη με βιοψία MASH και ηπατική ίνωση σταδίου F1, F2 ή F3.¹⁹ Οι ασθενείς έλαβαν υποδόρια σεμαγλουτίδη σε δόση 0,1 mg, 0,2 mg ή 0,4 mg μία φορά την ημέρα ή εικονικό φάρμακο. Το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν βελτίωση της MASH χωρίς επιδείνωση της ίνωσης ήταν 40% στην ομάδα των 0,1 mg, 36% στην ομάδα των 0,2 mg, 59% στην ομάδα των 0,4 mg και 17% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (p<0,001 για τη σεμαγλουτίδη 0,4 mg ημερησίως έναντι του εικονικού φαρμάκου). Η απώλεια βάρους ήταν -5%, -9%, -13% και -1% στις ομάδες της σεμαγλουτίδης 0,1 mg, 0,2 mg, 0,4 mg και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Η σεμαγλουτίδη 2,4 mg εβδομαδιαίως βρίσκεται υπό μελέτη σε άτομα με MASH (Essence trial).⁷⁶ 1197 ασθενείς με αποδεδειγμένη με βιοψία MASH και ίνωση σταδίου 2 ή 3 έλαβαν σεμαγλουτίδη 2,4 mg ή εικονικό φάρμακο, με αναλογία 2:1, για 240 εβδομάδες. Τα

αποτελέσματα της πρώτης ενδιάμεσης ανάλυσης σε 800 από τους ασθενείς έδειξαν ότι η σεμαγλουτίδη 2,4 mg βελτίωσε την ιστολογική εικόνα του ήπατος.⁶²

Δεν εντοπίστηκαν μελέτες της ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης σε ασθενείς με MASH ή MASLD.

Αν και τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα, ορισμένες μικρές μελέτες υποδεικνύουν ότι η μετφορμίνη μπορεί να προκαλέσει μια μικρή μείωση του ΔΜΣ της τάξης του -0,5 kg/m² έως -1,3 kg/m² με βελτίωση των αμινοτρανσφερασών και/ή της ηπατικής ιστολογίας σε ασθενείς με MASLD.^{79,80}

Αντιστοίχως για την τιρζεπατίδη, μια πολυκεντρική, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 2 (Synergy-NASH) σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη με βιοψία MASH και ίνωση F2 ή F3, έδειξε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου στην υποχώρηση της MASH στις 52 εβδομάδες.²⁰ Η τρέχουσα βιβλιογραφία υποδεικνύει ότι οι αγωνιστές GLP-1 είναι πιθανώς η βέλτιστη επιλογή για τη διαχείριση της παχυσαρκίας σε ένα άτομο με MASH/MASLD. Τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας συσχετίζονται με μειώσεις στο ηπατικό λίπος και συχνά με βελτίωση των δεικτών της ηπατικής λειτουργίας.

Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών

Μια μετα-ανάλυση έξι μελετών (τυχαιοποιημένες και μη τυχαιοποιημένες) με 401 γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών έδειξε ότι η λιραγλουτίδη, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, μείωσε το βάρος κατά -4,33 kg (95% CI: -6,05, -2,61), τον ΔΜΣ κατά -2,53 kg/m² (95% CI: -2,79, -2,27) και την περίμετρο μέσης κατά -6,28 cm (95% CI: -7,89, -4,67). Η FSH, η LH και ο HOMA-IR μειώθηκαν σημαντικά στην ομάδα της λιραγλουτίδης.^{81,82} Αυτές οι μελέτες δεν αξιολόγησαν τη συχνότητα της εμμήνου ρύσεως, τη γονιμότητα ή την υπερτρίχωση.

Δεν υπάρχουν καλά σχεδιασμένες μελέτες που να αξιολογούν την ορλιστάτη, τη ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη ή τη σεμαγλουτίδη σε ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.

Έτερη μετα-ανάλυση περιλάμβανε 176 άτομα που λάμβαναν σεμαγλουτίδη και λιραγλουτίδη και έδειξε ευνοϊκή επίδραση και των δύο παραγόντων στον έλεγχο του βάρους και της δυσλιπιδαιμίας, στην περίμετρο μέσης και στην ολική τεστοστερόνη.⁸³

Η μετφορμίνη σε συνδυασμό με υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση για 6 μήνες προκάλεσε μικρή μείωση του ΔΜΣ (-0,73 kg/m²) και βελτίωση της εμμήνου ρύσεως σε

γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, σε σύγκριση με την υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση μόνο,⁸⁴ σύμφωνα με μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση. Ωστόσο, μια άλλη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση δεν έδειξε επίδραση της μετφορμίνης στο σωματικό βάρος σε αυτόν τον πληθυσμό.⁸⁵

Σε μια μικρή μελέτη που συνέκρινε την εξενατίδη, τη μετφορμίνη και τον συνδυασμό εξενατίδης και μετφορμίνης σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και υπέρβαρο, η απώλεια βάρους και στα δύο σκέλη της εξενατίδης ήταν μεγαλύτερη από ό,τι στο σκέλος της μετφορμίνης, με απώλεια βάρους -6,0 kg με τον συνδυασμό εξενατίδης και μετφορμίνης, -3,2 kg με τη μονοθεραπεία με εξενατίδη και -1,6 kg με τη μετφορμίνη. Ο συνδυασμός εξενατίδης και μετφορμίνης ήταν ανώτερος από τη μονοθεραπεία όσον αφορά τη βελτίωση της κυκλικότητας της εμμήνου ρύσεως και του ρυθμού ωορρηξίας.⁸⁶

Αποφρακτική άπνοια ύπνου

Στους ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή αποφρακτική άπνοια ύπνου που δεν μπορούσαν ή δεν ήθελαν να χρησιμοποιήσουν συσκευή συνεχούς θετικής πίεσης αεραγωγών, η λιραγλουτίδη 3,0 mg σε συνδυασμό με υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση μείωσε σημαντικά τον AHI κατά -12,2 συμβάντα ανά ώρα, έναντι μείωσης κατά -6,1 συμβάντα ανά ώρα με την υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση.¹⁶

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της τιρζεπατίδης για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής (AHI >15) αποφρακτικής υπνικής άπνοιας (ΑΥΑ), σε συνδυασμό με διατροφή και άσκηση, σε ασθενείς με παχυσαρκία, αξιολογήθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3 (SURMOUNT-OSA Μελέτη 1 και Μελέτη 2). Συνολικά, στις μελέτες αυτές συμπεριλήφθηκαν 469 ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΑΥΑ και παχυσαρκία (234 τυχαιοποιημένοι σε θεραπεία με τιρζεπατίδη). Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν τουλάχιστον 50% μείωση του AHI ήταν μεγαλύτερο στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τιρζεπατίδη, έναντι αυτών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.¹⁷

Το 2024, ο FDA ενέκρινε την τιρζεπατίδη για την αντιμετώπιση του υπέρβαρου στα άτομα με υπνική άπνοια.

Οστεοαρθρίτιδα

Σε μια μελέτη 156 ενηλίκων με ΔΜΣ ≥27 kg/m² και οστεοαρθρίτιδα γόνατος, οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν λιραγλουτίδη 3,0 mg ή εικονικό φάρμακο, μετά από απώλεια βάρους 5% με μια

διατροφική παρέμβαση οκτώ εβδομάδων. Στην εβδομάδα 52 υπήρχε σημαντική διαφορά στο σωματικό βάρος μεταξύ της ομάδας της λιραγλουτίδης και του εικονικού φαρμάκου (-2,8 kg έναντι +1,2 kg, αντίστοιχα), αλλά δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο άλγος της οστεοαρθρίτιδας του γόνατος, όπως αξιολογήθηκε από ειδικό ερωτηματολόγιο.⁸⁷ Η έλλειψη οφέλους σε αυτή τη δοκιμή είναι πιθανό να οφείλεται σε ανεπαρκή απώλεια βάρους. Συνιστάται απώλεια σωματικού βάρους $\geq 10\%$ για βελτίωση των συμπτωμάτων σε άτομα με υπέρβαρο ή παχυσαρκία και οστεοαρθρίτιδα.⁸⁸

Η σεμαγλουτίδη μελετήθηκε σε μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη που συμπεριέλαβε 407 ασθενείς με παχυσαρκία (μέσο ΔΜΣ 40,3) και οστεοαρθρίτιδα γόνατος. Η μέση απώλεια βάρους την εβδομάδα 68 ήταν με τη σεμαγλουτίδη -13,7% και με το εικονικό φάρμακο -3,2% ($P < 0,001$). Η μέση αλλαγή στο WOMAC score πόνου ήταν -41,7 βαθμοί για τη σεμαγλουτίδη και -27,5 βαθμοί για το εικονικό φάρμακο ($P < 0,001$). Η ομάδα της σεμαγλουτίδης είχε μεγαλύτερη βελτίωση στη βαθμολογία σωματικής λειτουργικότητας του SF-36, σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (12,0 βαθμοί έναντι 6,5 βαθμών, $P < 0,001$).²¹

Χρόνια νεφρική νόσος

Ο αυξημένος ΔΜΣ συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο χρόνιας νεφρικής νόσου και νεφρικής ανεπάρκειας.^{89,90} Η εξέταση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας οποιουδήποτε φαρμάκου είναι σημαντική σε άτομα με χρόνια νεφρική νόσο. Καμία από τις διαθέσιμες φαρμακοθεραπείες για τη διαχείριση της παχυσαρκίας δεν έχει αξιολογηθεί *per se* για το νεφρικό όφελος σε ασθενείς με παχυσαρκία και χρόνια νεφρική νόσο χωρίς διαβήτη.

Η λιραγλουτίδη, η σεμαγλουτίδη και η τιρζεπατίδη μεταβολίζονται ενδογενώς χωρίς σημαντική νεφρική απέκκριση. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της λιραγλουτίδης και της σεμαγλουτίδης, στις δόσεις που χρησιμοποιούνται θεραπευτικά για τον ΣΔ2, έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με ΣΔ2 και χρόνια νεφρική νόσο.^{91,92} Η λιραγλουτίδη και η σεμαγλουτίδη οδήγησαν σε χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης και εξέλιξης της λευκωματουρίας, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Στη μελέτη FLOW, η σεμαγλουτίδη στη δόση του 1 mg μείωσε τα νεφρικά και καρδιαγγειακά καταληκτικά σημεία και τον θάνατο σε ασθενείς με ΣΔ2 και χρόνια νεφρική νόσο.⁹³

Η σεμαγλουτίδη στη δόση του 1 mg την εβδομάδα έλαβε το 2025 έγκριση από τον FDA για ασθενείς με ΣΔ2 και

χρόνια νεφρική νόσο για τη μείωση του κινδύνου επιδείνωσης της νεφροπάθειας, νεφρικής ανεπάρκειας και καρδιαγγειακού θανάτου.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τη λιραγλουτίδη 3,0 mg σε άτομα με ήπια/μέτρια νεφρική ανεπάρκεια. Η λιραγλουτίδη 3,0 mg δεν συνιστάται σε άτομα με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου, λόγω της πολύ περιορισμένης κλινικής εμπειρίας σε αυτόν τον πληθυσμό.⁹⁴

Για τη σεμαγλουτίδη 2,4 mg εβδομαδιαίως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, ωστόσο δεν συνιστάται σε άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου.^{92,94}

Η ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα για τα μεμονωμένα συστατικά, η συστηματική έκθεση είναι σημαντικά υψηλότερη για τη βουπροπιόνη, τη ναλτρεξόνη και τους μεταβολίτες τους σε άτομα με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση συντήρησης για τη ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη είναι ένα δισκίο (8 mg/90 mg) ημερησίως σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για τη συνιστώμενη δόση της ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Όλοι οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες.^{67,68}

Η ορλιστάτη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Δεν παρέχονται προσαρμογές της δοσολογίας στις οδηγίες χρήσης του φαρμάκου. Ωστόσο, η ανάγκη προσαρμογής της δόσης σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια είναι απίθανη, λόγω της χαμηλής συστηματικής απορρόφησης της ορλιστάτης, καθώς η κύρια οδός απέκκρισής της είναι τα κόπρανα, με $< 2\%$ απέκκριση στα ούρα.⁷⁸

Η σχέση της τιρζεπατίδης με δείκτες της νεφρικής λειτουργίας ελέγχθηκε σε μια *post hoc* ανάλυση των μελετών SURMOUNT-1 και SURMOUNT-2, σε άτομα με παχυσαρκία και διαβήτη ή χωρίς διαβήτη, αντίστοιχα. Η τιρζεπατίδη σχετίστηκε με μείωση της λευκωματουρίας, χωρίς αρνητική επίδραση στον eGFR. Στη SURMOUNT-1, η τιρζεπατίδη σχετίστηκε με αύξηση του eGFR, με βάση τον υπολογισμό Cys-C-eGFR ή Cr-Cys-C-eGFR.⁹⁵

Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ)

Η ΓΟΠ είναι συχνή σε άτομα με υπέρβαρο ή παχυσαρκία,⁹⁶ ενώ παρατηρείται βελτίωσή της με την απώλεια βάρους.⁹⁷ Έναρξη της ΓΟΠ ή έξαρση προϋπάρχουσας ΓΟΠ μπορεί να παρατηρηθεί με τη φαρμακοθεραπεία της παχυσαρκίας, ιδιαίτερα με τους αγωνιστές των υποδοχέων GLP-1 λιραγλουτίδη, σεμαγλουτίδη και τιρζεπατίδη. Πρόκειται για μια συνήθως παροδική και ήπιας έως μέτριας βαρύτητας ανεπιθύμητη ενέργεια.^{1,3,98} Δεν εντοπίστηκαν μελέτες φαρμακοθεραπείας για τη διαχείριση της παχυσαρκίας σε ασθενείς με ΓΟΠ.

Ψυχική υγεία

Οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να εξετάζουν την επίδραση στο βάρος όταν συνταγογραφούν φάρμακα για τη θεραπεία προβλημάτων ψυχικής υγείας (π.χ. κατάθλιψη, ψύχωση).⁹⁹ Η φαρμακοθεραπεία για τη διαταραχή υπερφαγίας και τη διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας μπορεί επίσης να επηρεάσει το βάρος.

Η σχέση μεταξύ ψυχικής υγείας και παχυσαρκίας είναι περίπλοκη, ωστόσο οι περισσότερες μελέτες υποδεικνύουν ότι η επιτυχής διαχείριση του βάρους σχετίζεται με βελτίωση των παραμέτρων ψυχικής υγείας. Καθώς τα περισσότερα φάρμακα για την παχυσαρκία δρουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα, είναι σημαντικό να εξακριβωθεί η επίδραση και η ασφάλειά τους στις παραμέτρους ψυχικής υγείας.

Υπήρχε μια μακροχρόνια ανησυχία ότι τα αντικαταθλιπτικά μπορεί σπάνια, παραδόξως, να επιδεινώσουν την κατάθλιψη και/ή να προκαλέσουν επιδείνωση ή εμφάνιση αυτοκτονικού ιδεασμού ή συμπεριφοράς κατά τα πρώτα στάδια της θεραπείας. Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές σε ενήλικους ασθενείς με ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη, δεν αναφέρθηκαν αυτοκτονίες ή απόπειρες αυτοκτονίας με χορήγηση διάρκειας έως και 56 εβδομάδων. Σε αυτές τις μελέτες, αυτοκτονικός ιδεασμός αναφέρθηκε από τρεις (0,20%) από τους 1.515 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, σε σύγκριση με έναν (0,03%) από τους 3.239 που έλαβαν ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη. Οι ίδιες προφυλάξεις που σχετίζονται με τα αντικαταθλιπτικά πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη θεραπεία ασθενών με ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη, συμπεριλαμβανομένου του ελέγχου των ασθενών για αυτοκτονικές συμπεριφορές και αυτοκτονικό ιδεασμό.¹⁰⁰

Η λιραγλουτίδη 3,0 mg έχει δείξει νευροψυχιατρική ασφάλεια.¹⁰¹ Επίσης, η σεμαγλουτίδη δεν συσχετίστηκε

με νευροψυχιατρικές διαταραχές στις μέχρι τώρα πολυκεντρικές μελέτες, σύμφωνα με την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.¹⁰²

Μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη φαρμακοεπαγρύπνησης από το σύστημα FAERS (Σύστημα Αναφοράς Ανεπιθύμητων Συμβάντων του FDA) (2004-2024) έλεγξε τη σχέση μεταξύ των GLP-1RA και των συμβαμάτων κατάθλιψης/αυτοκτονίας. Η ανάλυση συμπεριέλαβε 8.284 αναφορές για τη λιραγλουτίδη (n=3.022), 14.435 για τη σεμαγλουτίδη (n=4.233) και 15.597 για την τιρζεπατίδη (n=5.722). Σημαντικά σήματα αναγνωρίστηκαν μόνο για τη σεμαγλουτίδη, τόσο για την κατάθλιψη (ROR: 1,87, 95% CI: 1,60-2,20) όσο και για συμβάντα αυτοκτονίας/αυτοτραυματισμού (ROR: 1,73, 95% CI: 1,46-2,04). Η τιρζεπατίδη έδειξε σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά θανάτου σε σχέση με τους άλλους παράγοντες (0,26%).¹⁰³

Η αύξηση βάρους είναι μια κοινή ανεπιθύμητη ενέργεια ορισμένων αντιψυχωσικών φαρμάκων. Μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 12 διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες διάρκειας 12-24 εβδομάδων, συμπεριλαμβανομένων συνολικά 743 ασθενών με σχιζοφρένεια ή σχιζοσυναισθηματική διαταραχή, έδειξε ότι η μετφορμίνη ήταν αποτελεσματική για τη διαχείριση της αύξησης βάρους που προκαλείται από αντιψυχωσικά σε αυτόν τον πληθυσμό, με μέση απώλεια βάρους -3,2 kg σε ενήλικες, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η μετφορμίνη έχει μεγαλύτερη επίδραση όταν χορηγείται νωρίς κατά τη διάρκεια της αντιψυχωσικής θεραπείας ή κατά την έναρξη της αντιψυχωσικής αγωγής, με μέση διαφορά βάρους -5,9 kg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, έναντι -2,1 kg σε ασθενείς που έκαναν μακροχρόνια χρήση αντιψυχωσικών φαρμάκων πριν από την έναρξη της μετφορμίνης.¹⁰⁴ Δεν εντοπίστηκαν μελέτες φαρμακοθεραπείας για την παχυσαρκία που να πραγματοποιήθηκαν ειδικά σε ασθενείς με κατάθλιψη.

Έντονη επιθυμία για τροφή και έλεγχος της διατροφής

Η έντονη επιθυμία (λιγούρα) για κατανάλωση ενός συγκεκριμένου φαγητού μπορεί να διακριθεί από την πείνα, καθώς εμφανίζεται αυθόρμητα, ενώ η πείνα αυξάνεται σε ένταση στη διάρκεια του χρόνου που περνά χωρίς φαγητό. Η λαχτάρα για φαγητό συμβάλλει στη δυσκολία τήρησης των παρεμβάσεων που σχετίζονται με την υγεία-συμπεριφορά. Η μείωση και η διαχείριση της λαχτάρας για φαγητό είναι βασικό συστατικό για τη διαχείριση της παχυσαρκίας και την επιτυχή διατήρηση της απώλειας βάρους.¹⁰⁵

Μια ανάλυση τεσσάρων τυχαιοποιημένων μελετών με ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη αξιολόγησε την επιθυμία για φαγητό χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο COEQ. Η μελέτη έδειξε ότι η βελτίωση του ελέγχου της λαχτάρας και η μείωση της λαχτάρας για γλυκό κατά τη διάρκεια των 56 εβδομάδων ήταν μεγαλύτερες στα άτομα που έλαβαν θεραπεία με ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη. Αξίζει να σημειωθεί ότι αυτές οι μεταβολές συσχετίστηκαν με μεγαλύτερη μείωση του ΔΜΣ στο τέλος της δοκιμής.¹⁰⁶

Σε μια μελέτη 72 ατόμων, η σεμαγλουτίδη 2,4 mg βελτίωσε, σε διάστημα 20 εβδομάδων, τον έλεγχο της διατροφής και μείωσε την επιθυμία για φαγητό, με βάση το ερωτηματολόγιο COEQ. Η μελέτη έδειξε συνολικά καλύτερο έλεγχο του φαγητού, μικρότερη επιθυμία για φαγητό, λιγότερη πείνα και, στη συνέχεια, μικρότερη πρόσληψη ενέργειας με τη σεμαγλουτίδη 2,4 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου.⁴⁴

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την ορλιστάτη και τη λιραγλουτίδη 3,0 mg σχετικά με τον έλεγχο της κατανάλωσης τροφής ή την επιθυμία. Η ορλιστάτη δεν αναμένεται να έχει όφελος, καθώς ο μηχανισμός δράσης της δεν εστιάζεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Σε μια μελέτη 6 εβδομάδων, φάσης 1, μελετήθηκε η δράση της τιρζεπατίδης στον έλεγχο της πρόσληψης τροφής. 114 άτομα με παχυσαρκία χωρίς διαβήτη τυχαιοποιήθηκαν, με αναλογία 1:1:1, να λάβουν τυφλοποιημένη χορήγηση τιρζεπατίδης ή εικονικού φαρμάκου ή ανοιχτή χορήγηση λιραγλουτίδης. Η τιρζεπατίδη μείωσε την πρόσληψη ενέργειας την εβδομάδα 3 κατά -524,6 kcal έναντι του εικονικού φαρμάκου ($P < 0,0001$), μειώνοντας παράλληλα την όρεξη, τις έντονες λιγούρες, την υπερφαγία, την αίσθηση πείνας και την αντίδραση στη θέα του φαγητού, αλλά όχι την οικειοθελή αποχή από αυτό.³¹

Ποιότητα ζωής

Η «ποιότητα ζωής» περιλαμβάνει πολλές διαφορετικές πτυχές.¹⁰⁷ Η παχυσαρκία έχει αρνητικό αντίκτυπο σε πολλές πτυχές της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής (Health Related Quality of Life – HRQoL).¹⁰⁸ Η εκτίμηση της ποιότητας ζωής σε παρεμβάσεις απώλειας βάρους εμφανίζει δυσκολίες, καθώς για την αξιολόγησή της χρησιμοποιείται συνήθως το ερωτηματολόγιο SF-36, το οποίο όμως δεν είναι ειδικό για άτομα με παχυσαρκία. Το ερωτηματολόγιο IWQOL-Lite Clinical Trials (IWQOL-Lite-CT), το οποίο αναπτύχθηκε πρόσφατα, είναι πιο ειδικό για άτομα με παχυσαρκία και χρησιμοποιείται πλέον σε πολλές κλινικές δοκιμές.¹⁰⁹

Η απώλεια βάρους σχετίζεται με βελτίωση της ποιότητας ζωής στις περισσότερες μελέτες. Η επίδραση της

φαρμακοθεραπείας κατά της παχυσαρκίας στην ποιότητα ζωής αποτελεί επιμέρους στοιχείο του φακέλου υποβολής στον FDA.¹¹⁰

Η τριετής μελέτη SCALE αξιολόγησε την επίδραση της λιραγλουτίδης 3,0 mg ημερησίως έναντι του εικονικού φαρμάκου στην HRQoL, σε συμμετέχοντες με υπέρβαρο ή παχυσαρκία και προδιαβήτη. Χρησιμοποιήθηκαν τα ερωτηματολόγια IWQOL-Lite και SF-36, τα οποία έδειξαν στατιστικά σημαντική μακροπρόθεσμη βελτίωση της HRQoL και της φυσικής κατάστασης με τη λιραγλουτίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου.⁶⁴

Οι ασθενείς στο πρόγραμμα μελετών COR με ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη είχαν επίσης σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής. Οι υποκλίμακες του IWQOL-Lite για τη σωματική λειτουργία, την αυτοεκτίμηση, τη σεξουαλική ζωή, το κοινωνικό άγχος και την εργασία βελτιώθηκαν με την ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Αυτή η βελτίωση στη συνολική βαθμολογία και στις παραπάνω υποκλίμακες παρατηρήθηκε ήδη από την όγδοη εβδομάδα θεραπείας.⁵

Η σεμαγλουτίδη 2,4 mg βελτιώνει την ποιότητα ζωής και τη φυσική κατάσταση.^{7,45} Στη μελέτη STEP 1, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες βελτιώσεις στη συνολική βαθμολογία και στις περισσότερες υποκλίμακες του IWQOL-Lite-CT την εβδομάδα 68 με τη σεμαγλουτίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου. Ειδικότερα, οι συμμετέχοντες που έλαβαν σεμαγλουτίδη ήταν πιο πιθανό να επιτύχουν κλινικά σημαντικές βελτιώσεις της σωματικής, ψυχοκοινωνικής και συνολικής βαθμολογίας έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Η τιρζεπατίδη μελετήθηκε στη SURMOUNT-3, μια τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή μελέτη σε άτομα που είχαν ήδη χάσει $\geq 5\%$ του βάρους τους. Σε αυτή την ανάλυση, εξετάστηκε η επίδραση στην ποιότητα ζωής έναντι του placebo. Η τιρζεπατίδη βελτίωσε τη HRQoL ειδικά σε αυτούς με τη μεγαλύτερη απώλεια βάρους.¹¹¹

Φάρμακα με ανεπαρκή δεδομένα για τη διαχείριση της παχυσαρκίας

Διάφορα μη εγκεκριμένα φαρμακευτικά σκευάσματα χρησιμοποιούνται ενίοτε για τη διαχείριση της παχυσαρκίας. Με βάση την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση των φαρμακευτικών ή ορμονικών σκευασμάτων (π.χ. τεστοστερόνη, ορμόνες θυρεοειδούς) που δεν συζητούνται σε αυτό το κείμενο.

Δύο τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες που αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα της

τοπιραμάτης στην απώλεια βάρους σε ασθενείς με παχυσαρκία και ΣΔ2 για διάστημα 24-40 εβδομάδων έδειξαν κλινικά σημαντική απώλεια βάρους κατά 4,5-6,6% και 6,5-9,1% με τις δόσεις των 96 mg/ημέρα και 192 mg/ημέρα, αντίστοιχα, έναντι απώλειας βάρους 1,7%-2,5% στις ομάδες εικονικού φαρμάκου.^{112,113} Αν και η τοπιραμάτη δεν έχει ένδειξη για τη διαχείριση της παχυσαρκίας, η επίδρασή της στο βάρος θα μπορούσε να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς που χρειάζονται τοπιραμάτη για άλλες ενδείξεις (π.χ. θεραπεία κατά των επιληπτικών κρίσεων ή της ημικρανίας) και για τους οποίους η αύξηση βάρους είναι ανεπιθύμητη.

Μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση σε 215 ενήλικες με υπέρβαρο ή παχυσαρκία και ΣΔ2 έδειξε απώλεια βάρους -4,3 kg με τη φλουοξετίνη 60 mg ημερησίως για 2-12 μήνες, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς δεν είχαν κατάθλιψη. Η φλουοξετίνη δεν πρέπει να συνταγογραφείται για απώλεια βάρους, αλλά αυτή η επίδραση θα μπορούσε να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς που χρειάζονται το φάρμακο για άλλες ενδείξεις, όπως η κατάθλιψη, στους οποίους η αύξηση βάρους είναι ανεπιθύμητη.¹¹⁴

Μια ανασκόπηση συνοψίζει τα φάρμακα που προκαλούν αύξηση βάρους, καθώς και τις πιθανές εναλλακτικές επιλογές.⁹⁹

Αναδυόμενη φαρμακοθεραπεία κατά της παχυσαρκίας

Η καγριλιντίδη (Cagrilintide) είναι ένα μακράς δράσης ανάλογο αμυλίνης, χορηγούμενο υποδορίως μία φορά την εβδομάδα, το οποίο βρίσκεται υπό μελέτη για τη διαχείριση της παχυσαρκίας σε συνδυασμό με σεμαγλουτίδη 2,4 mg εβδομαδιαίως. Σε μια φάσης 2 μελέτη, 706 άτομα με ΔΜΣ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ή $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ συν υπέρταση ή δυσλιπιδαιμία έλαβαν τυχαία διάφορες δόσεις καγριλιντίδης μία φορά την εβδομάδα, λιραγλουτίδη 3,0 mg ημερησίως ή εικονικό φάρμακο για 26 εβδομάδες. Οι μέσες ποσοστιαίες μειώσεις βάρους ήταν μεγαλύτερες με όλες τις δόσεις της καγριλιντίδης έναντι του εικονικού φαρμάκου και ήταν μεγαλύτερες με την υψηλότερη δόση καγριλιντίδης (4,5 mg εβδομαδιαίως) έναντι της λιραγλουτίδης 3,0 mg ημερησίως (-10,8% έναντι -9,0%, αντίστοιχα). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γαστρεντερικές, κυρίως ναυτία, δυσκοιλιότητα και διάρροια.¹¹⁵

Η σετμελανοτίδη έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στις ΗΠΑ και στην ΕΕ για τη μακροχρόνια διαχείριση της παχυσαρκίας σε άτομα με παχυσαρκία λόγω ανεπάρκειας POMC, ανεπάρκειας PCSK1 ή ανεπάρκειας υποδοχέα λεπτίνης (LEPR). Η παχυσαρκία λόγω ανεπάρκειας POMC, PCSK1 ή LEPR είναι εξαιρετικά σπάνια, οφείλεται σε μεταλλάξεις στα γονίδια POMC, PCSK1 ή LEPR οι οποίες βλάπτουν την οδό του υποδοχέα της μελανοκορτίνης 4 (MC4R), προκαλώντας ακραία, ακόρεστη πείνα ήδη από νεαρή ηλικία, η οποία έχει ως αποτέλεσμα πρόωμη, σοβαρή παχυσαρκία.¹¹⁶ Η σετμελανοτίδη είναι αγωνιστής του MC4R που αποκαθιστά τη λειτουργία του MC4R. Ενήλικες και παιδιά με ανεπάρκεια POMC (ομόζυγες ή συνδυασμένες ετερόζυγες μεταλλάξεις σε POMC ή PCSK1) υποβλήθηκαν σε θεραπεία με σετμελανοτίδη, με αρχική δόση για ενήλικες το 1,0 mg υποδορίως μία φορά την ημέρα, η οποία στη συνέχεια τιτλοποιήθηκε για να επιτευχθεί απώλεια βάρους 2-3 kg/εβδομάδα, με μέγιστη δόση τα 3 mg/ημέρα. Από τους 10 συμμετέχοντες (4 ενήλικες), το 80% των ασθενών πέτυχε απώλεια βάρους $\geq 10\%$ σε περίπου ένα χρόνο, ενώ η μέση απώλεια βάρους ήταν -25,6%. Η πείνα μειώθηκε κατά -27,1%. Σε μια μελέτη 11 ατόμων (8 ενήλικες) με ανεπάρκεια LEPR (ομόζυγες ή συνδυασμένες ετερόζυγες μεταλλάξεις), χρησιμοποιώντας το ίδιο πρωτόκολλο δοσολογίας που περιγράφεται παραπάνω, το 45% των ασθενών πέτυχε απώλεια βάρους $\geq 10\%$ σε ένα έτος και η μέση απώλεια βάρους ήταν -12,5%. Η πείνα μειώθηκε κατά -43,7%. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, δερματικές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένης της υπερμελάγχρωσης) και ναυτία.¹¹⁷⁻¹¹⁹

Η survodutide είναι ένα νέο πεπτίδιο που δρα ως διπλός αγωνιστής στους υποδοχείς γλυκαγόννης και GLP-1. Ο αγωνισμός της γλυκαγόννης αυξάνει την απώλεια βάρους, αυξάνοντας τον βασικό μεταβολικό ρυθμό, βελτιώνοντας τον μεταβολισμό των λιπιδίων και μειώνοντας τη λιπώδη νόσο του ήπατος.^{63,120,121}

Υπό μελέτη βρίσκονται πολλαπλές άλλες θεραπευτικές επιλογές, οι οποίες περιλαμβάνουν μονοθεραπεία ή συνδυασμούς διπλών ή τριπλών αγωνιστών διαφόρων ορμονών, όπως του GLP-1, του GIP, της γλυκαγόννης, της οξυντομοντουλίνης και του PYY3-36. Αναμένεται ότι η χορήγηση συνδυασμών αυτών των ορμονών θα είναι επωφέλης για την αντιμετώπιση της εξαιρετικά πολύπλοκης ορμονικής φυσιολογίας που συμβάλλει στη διατήρηση του αυξημένου σωματικού βάρους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 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.
- 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/NEJMoa1411892.
- le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, 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. *Lancet* 2017;389(10077):1399-1409. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30069-7.
- Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)* 2013;37(11):1443-51. DOI: 10.1038/ijo.2013.120.
- Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376(9741):595-605. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60888-4.
- Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet* 1998;352(9123):167-72. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)11509-4.
- 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.
- 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.
- Packer M, Zile MR, Kramer CM, et al. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med* 2025;392(5):427-437. DOI: 10.1056/NEJMoa2410027.
- Kosiborod MN, Abildstrom 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.
- Davies M, Faerch 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.
- Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314(7):687-99. DOI: 10.1001/jama.2015.9676.
- Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, et al. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36(12):4022-9. DOI: 10.2337/dc13-0234.
- Jacob S, Rabbia M, Meier MK, Hauptman J. Orlistat 120 mg improves glycaemic control in type 2 diabetic patients with or without concurrent weight loss. *Diabetes Obes Metab* 2009;11(4):361-71. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2008.00970.x.
- 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.
- Blackman A, Foster GD, Zammit G, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond)* 2016;40(8):1310-9. DOI: 10.1038/ijo.2016.52.
- Beccuti G, Bioletto F, Parasiliti-Caprino M, et al. Estimating Cardiovascular Benefits of Tirzepatide in Sleep Apnea and Obesity: Insight from the SURMOUNT-OSA Trials. *Curr Obes Rep* 2024;13(4):739-742. DOI: 10.1007/s13679-024-00592-x.
- Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016;387(10019):679-690. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X.
- Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021;384(12):1113-1124. DOI: 10.1056/NEJMoa2028395.
- Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, et al. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. *N Engl J Med* 2024;391(4):299-310. DOI: 10.1056/NEJMoa2401943.
- Bliddal H, Bays H, Czernichow S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Persons with Obesity and Knee Osteoarthritis. *N Engl J Med* 2024;391(17):1573-1583. DOI: 10.1056/NEJMoa2403664.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346(6):393-403. DOI: 10.1056/NEJMoa012512.
- Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51(1):121-9. DOI: 10.1002/hep.23276.
- Stevens VJ, Corrigan SA, Obarzanek E, et al. Weight loss intervention in phase 1 of the Trials of Hypertension Prevention. The TOHP Collaborative Research Group. *Arch Intern Med* 1993;153(7):849-58. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8466377>.
- Mann T, Tomiyama AJ, Westling E, Lew AM, Samuels B, Chatman J. Medicare's search for effective obesity treatments: diets are not the answer. *Am Psychol* 2007;62(3):220-33. DOI: 10.1037/0003-066X.62.3.220.
- Thomas CE, Mauer EA, Shukla AP, Rathi S, Aronne LJ. Low adoption of weight loss medications: A comparison of prescribing patterns of antiobesity pharmacotherapies and SGLT2s. *Obesity (Silver Spring)* 2016;24(9):1955-61. DOI: 10.1002/oby.21533.
- Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007;335(7631):1194-9. DOI: 10.1136/bmj.39385.413113.25.
- 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.
- Jastreboff AM, le Roux CW, Stefanski A, et al. Tirzepatide for Obesity Treatment and Diabetes Prevention. *N Engl J Med* 2025;392(10):958-971. DOI: 10.1056/NEJMoa2410819.
- Apovian CM, Aronne L, Rubino D, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)* 2013;21(5):935-43. DOI: 10.1002/oby.20309.
- Martin CK, Carmichael OT, Carnell S, et al. Tirzepatide on ingestive behavior in adults with overweight or obesity: a randomized 6-

- week phase 1 trial. *Nat Med* 2025. DOI: 10.1038/s41591-025-03774-9.
32. Acosta A, Camilleri M, Abu Dayyeh B, et al. Selection of Antiobesity Medications Based on Phenotypes Enhances Weight Loss: A Pragmatic Trial in an Obesity Clinic. *Obesity (Silver Spring)* 2021;29(4):662-671. DOI: 10.1002/oby.23120.
 33. McNeely W, Benfield P. Orlistat. *Drugs* 1998;56(2):241-9; discussion 250. (In eng). DOI: 10.2165/00003495-199856020-00007.
 34. Padwal R, Kezouh A, Levine M, Etmann M. Long-term persistence with orlistat and sibutramine in a population-based cohort. *Int J Obes (Lond)* 2007;31(10):1567-70. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803631.
 35. Weir MA, Beyea MM, Gomes T, et al. Orlistat and acute kidney injury: an analysis of 953 patients. *Arch Intern Med* 2011;171(7):703-4. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.103.
 36. Wilson NS, Shah N, Manitspitkul W, et al. Liver Failure Requiring Transplantation After Orlistat Use. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2011;31(11):1145-1145. DOI: <https://doi.org/10.1592/phco.31.11.1145>.
 37. Secher A, Jelsing J, Baquero AF, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest* 2014;124(10):4473-88. DOI: 10.1172/JCI75276.
 38. Jelsing J, Vrang N, Hansen G, Raun K, Tang-Christensen M, Knudsen LB. Liraglutide: short-lived effect on gastric emptying -- long lasting effects on body weight. *Diabetes Obes Metab* 2012;14(6):531-8. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2012.01557.x.
 39. Wadden TA, Tronieri JS, Sugimoto D, et al. Liraglutide 3.0 mg and Intensive Behavioral Therapy (IBT) for Obesity in Primary Care: The SCALE IBT Randomized Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28(3):529-536. DOI: 10.1002/oby.22726.
 40. Smith SR, Fujioka K, Gupta AK, et al. Combination therapy with naltrexone and bupropion for obesity reduces total and visceral adiposity. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(9):863-6. DOI: 10.1111/dom.12095.
 41. Takeda Pharmaceuticals America Inc. CONTRAVE: Highlights of Prescribing Information. 2014.
 42. Booth K, Clements JN. Role of Bupropion Plus Naltrexone for the Management of Obesity. *J Pharm Technol* 2016;32(3):125-132. DOI: 10.1177/8755122515624220.
 43. Turpeinen M, Tolonen A, Uusitalo J, Jalonen J, Pelkonen O, Laine K. Effect of clopidogrel and ticlopidine on cytochrome P450 2B6 activity as measured by bupropion hydroxylation. *Clin Pharmacol Ther* 2005;77(6):553-9. DOI: 10.1016/j.clpt.2005.02.010.
 44. Friedrichsen M, Breitschaft A, Tadayon S, Wizert A, Skovgaard D. The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating, and gastric emptying in adults with obesity. *Diabetes Obes Metab* 2021;23(3):754-762. DOI: 10.1111/dom.14280.
 45. 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.
 46. 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.
 47. 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.
 48. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(19):1834-1844. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141.
 49. Scheen A. [Tirzepatide : overview of clinical studies SURPASS in type 2 diabetes and SURMOUNT in obesity]. *Rev Med Liege* 2024;79(12):812-820. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39697128>).
 50. Rosenstock J, Wysham C, Frias JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398(10295):143-155. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6.
 51. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021;385(6):503-515. DOI: 10.1056/NEJMoa2107519.
 52. Ludvik B, Giorgino F, Jodar E, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398(10300):583-598. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01443-4.
 53. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398(10313):1811-1824. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02188-7.
 54. Diabetes Prevention Program Research G, Knowler WC, Fowler SE, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009;374(9702):1677-86. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61457-4.
 55. le Roux CW, Davies M, Frias JP, et al. Once-weekly semaglutide 2.4 mg improved metabolic syndrome in adults with overweight or obesity: Post-hoc analysis of the STEP 1 Trial. 28th European Congress on Obesity. Online: Obesity Facts; 2021:52.
 56. Novo Nordisk A/S. Research Study Looking at How Well Semaglutide Works in People Living With Obesity and Prediabetes (STEP 10). (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05040971>).
 57. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27(1):155-61. DOI: 10.2337/diacare.27.1.155.
 58. Khera R, Pandey A, Chandar AK, et al. Effects of Weight-Loss Medications on Cardiometabolic Risk Profiles: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Gastroenterology* 2018;154(5):1309-1319 e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.12.024.
 59. Moon S, Lee J, Chung HS, et al. Efficacy and Safety of the New Appetite Suppressant, Liraglutide: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2021;36(3):647-660. DOI: 10.3803/EnM.2020.934.
 60. Nordisk N. Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity. (https://s3.amazonaws.com/ctr-nvo-7271/NN9536-4373/c1309fcd-9eff-4b1a-b58c-52afe3ce30b-c/605bc0c8-0374-4f2f-8f34-80c4184508b2/4373_ctr_nn-trials_redacted-v1.Pdf).
 61. Davies MJ, Aronne LJ, Caterson ID, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in adults with overweight or obesity: A post hoc analysis from SCALE randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(3):734-739. DOI: 10.1111/dom.13125.
 62. Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I, et al. Phase 3 Trial of Semaglutide in Metabolic Dysfunction-Associated

- Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2025;392(21):2089-2099. DOI: 10.1056/NEJMoa2413258.
63. Vinton TY. Survodutide: a novel peptide for treatment of obesity and metabolic diseases. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2025;38(4):523. DOI: 10.1080/08998280.2025.2498840.
 64. Kolotkin RL, Gabriel Smolarz B, Meincke HH, Fujioka K. Improvements in health-related quality of life over 3 years with liraglutide 3.0 mg compared with placebo in participants with overweight or obesity. *Clin Obes* 2018;8(1):1-10. DOI: 10.1111/cob.12226.
 65. Daousi C, Casson IF, Gill GV, MacFarlane IA, Wilding JP, Pinkney JH. Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors. *Postgrad Med J* 2006;82(966):280-4. DOI: 10.1136/pmj.2005.039032.
 66. Garvey WT, Birkenfeld AL, Dicker D, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg in Individuals With Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: The SCALE Insulin Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 2020;43(5):1085-1093. DOI: 10.2337/dc19-1745.
 67. Valeant Canada LP. CONTRAVE®: Product Monograph Including Patient Medication Information. 2018.
 68. Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, 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;315(10):990-1004. DOI: 10.1001/jama.2016.1558.
 69. Sposito AC, Bonilha I, Luchiaro B, et al. Cardiovascular safety of naltrexone and bupropion therapy: Systematic review and meta-analyses. *Obes Rev* 2021;22(6):e13224. DOI: 10.1111/obr.13224.
 70. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(4):311-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.
 71. Lam CSP, Rodriguez A, Aminian A, et al. Tirzepatide for reduction of morbidity and mortality in adults with obesity: rationale and design of the SURMOUNT-MMO trial. *Obesity (Silver Spring)* 2025;33(9):1645-1656. DOI: 10.1002/oby.24332.
 72. Haykowsky MJ, Nicklas BJ, Brubaker PH, et al. Regional Adipose Distribution and its Relationship to Exercise Intolerance in Older Obese Patients Who Have Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2018;6(8):640-649. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.06.002.
 73. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, et al. Effect of Caloric Restriction or Aerobic Exercise Training on Peak Oxygen Consumption and Quality of Life in Obese Older Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315(1):36-46. DOI: 10.1001/jama.2015.17346.
 74. Packer M, Zile MR, Kramer CM, et al. Interplay of Chronic Kidney Disease and the Effects of Tirzepatide in Patients With Heart Failure, Preserved Ejection Fraction, and Obesity: The SUMMIT Trial. *J Am Coll Cardiol* 2025;85(18):1721-1735. DOI: 10.1016/j.jacc.2025.03.009.
 75. Schou M, Petrie MC, Borlaug BA, et al. Semaglutide and NYHA Functional Class in Obesity-Related Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The STEP-HFpEF Program. *J Am Coll Cardiol* 2024;84(3):247-257. DOI: 10.1016/j.jacc.2024.04.038.
 76. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64(1):73-84. DOI: 10.1002/hep.28431.
 77. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia* 2012;55(4):885-904. DOI: 10.1007/s00125-011-2446-4.
 78. Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. *Hepatology* 2009;49(1):80-6. DOI: 10.1002/hep.22575.
 79. Bugianesi E, Gentilecore E, Manini R, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100(5):1082-90. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41583.x.
 80. Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19(5):537-44. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01888.x.
 81. Frossing S, Nylander M, Chabanova E, et al. Effect of liraglutide on ectopic fat in polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(1):215-218. DOI: 10.1111/dom.13053.
 82. Tian D, Chen W, Xu Q, Li X, Lv Q. Liraglutide monotherapy and add on therapy on obese women with polycystic ovarian syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Med* 2022;113(3):542-550. DOI: 10.23736/S0026-4806.21.07085-3.
 83. Austregesilo de Athayde De Hollanda Morais B, Martins Prizao V, de Moura de Souza M, et al. The efficacy and safety of GLP-1 agonists in PCOS women living with obesity in promoting weight loss and hormonal regulation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes Complications* 2024;38(10):108834. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2024.108834.
 84. Naderpoor N, Shorakae S, de Courten B, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2015;21(5):560-74. DOI: 10.1093/humupd/dmv025.
 85. Wang FF, Wu Y, Zhu YH, et al. Pharmacologic therapy to induce weight loss in women who have obesity/overweight with polycystic ovary syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Obes Rev* 2018;19(10):1424-1445. DOI: 10.1111/obr.12720.
 86. Elkind-Hirsch K, Marrioneaux O, Bhushan M, Vernor D, Bhushan R. Comparison of single and combined treatment with exenatide and metformin on menstrual cyclicity in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(7):2670-8. DOI: 10.1210/jc.2008-0115.
 87. Gudbergensen H, Overgaard A, Henriksen M, et al. Liraglutide after diet-induced weight loss for pain and weight control in knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2021;113(2):314-323. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa328.
 88. Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocr Pract* 2016;22 Suppl 3:1-203. DOI: 10.4158/EP161365.GL.
 89. Madero M, Katz R, Murphy R, et al. Comparison between Different Measures of Body Fat with Kidney Function Decline and Incident CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(6):893-903. DOI: 10.2215/CJN.07010716.
 90. Kramer H, Shoham D, McClure LA, et al. Association of waist circumference and body mass index with all-cause mortality in CKD: The REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study. *Am J Kidney Dis* 2011;58(2):177-85. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.02.390.
 91. Jacobsen LV, Hindsberger C, Robson R, Zdravkovic M. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the GLP-1 analogue

- liraglutide. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68(6):898-905. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03536.x.
92. Marbury TC, Flint A, Jacobsen JB, Derving Karsbol J, Lasseter K. Pharmacokinetics and Tolerability of a Single Dose of Semaglutide, a Human Glucagon-Like Peptide-1 Analog, in Subjects With and Without Renal Impairment. *Clin Pharmacokinet* 2017;56(11):1381-1390. DOI: 10.1007/s40262-017-0528-2.
 93. Mahaffey KW, Tuttle KR, Arici M, et al. Cardiovascular outcomes with semaglutide by severity of chronic kidney disease in type 2 diabetes: the FLOW trial. *Eur Heart J* 2025;46(12):1096-1108. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae613.
 94. Chintam K, Chang AR. Strategies to Treat Obesity in Patients With CKD. *Am J Kidney Dis* 2021;77(3):427-439. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.08.016.
 95. Heerspink HJL, Friedman AN, Bjornstad P, et al. Kidney Parameters with Tirzepatide in Obesity with or without Type 2 Diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2025. DOI: 10.1681/ASN.0000000764
 96. Anand G, Katz PO. Gastroesophageal reflux disease and obesity. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39(1):39-46. DOI: 10.1016/j.gtc.2009.12.002.
 97. Khan A, Kim A, Sanossian C, Francois F. Impact of obesity treatment on gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2016;22(4):1627-38. DOI: 10.3748/wjg.v22.i4.1627.
 98. Chen H, Ding Y, Shan Y. Post-marketing safety monitoring of tirzepatide: a pharmacovigilance study based on the FAERS database. *Expert Opin Drug Saf* 2025;24(8):959-967. DOI: 10.1080/14740338.2025.2468860.
 99. Wharton S, Raiber L, Serodio KJ, Lee J, Christensen RA. Medications that cause weight gain and alternatives in Canada: a narrative review. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2018;11:427-438. DOI: 10.2147/DMSO.S171365.
 100. Pi-Sunyer X, Apovian CM, McElroy SL, Dunayevich E, Acevedo LM, Greenway FL. Psychiatric adverse events and effects on mood with prolonged-release naltrexone/bupropion combination therapy: a pooled analysis. *Int J Obes (Lond)* 2019;43(10):2085-2094. DOI: 10.1038/s41366-018-0302-z.
 101. O'Neil PM, Aroda VR, Astrup A, et al. Neuropsychiatric safety with liraglutide 3.0 mg for weight management: Results from randomized controlled phase 2 and 3a trials. *Diabetes Obes Metab* 2017;19(11):1529-1536. DOI: 10.1111/dom.12963.
 102. Novo Nordisk. Ozempic: Product Monograph. (<https://www.novonordisk.ca/content/dam/Canada/AFFILIATE/www-novonordisk-ca/OurProducts/PDF/ozempic-product-monograph.pdf>).
 103. Wang M, Yang Z, Yan M, Liu S, Xiao S. Depression and suicide/self-injury signals for weight loss medications: A disproportionality analysis of semaglutide, liraglutide, and tirzepatide in FAERS database. *J Affect Disord* 2025;389:119670. DOI: 10.1016/j.jad.2025.119670.
 104. de Silva VA, Suraweera C, Ratnatunga SS, Dayabandara M, Wanniarachchi N, Hanwella R. Metformin in prevention and treatment of antipsychotic induced weight gain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2016;16(1):341. DOI: 10.1186/s12888-016-1049-5.
 105. Ferguson KJ, Brink PJ, Wood M, Koop PM. Characteristics of successful dieters as measured by guided interview responses and Restraint Scale scores. *J Am Diet Assoc* 1992;92(9):1119-21. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1512371>).
 106. Dalton M, Finlayson G, Walsh B, Halseth AE, Duarte C, Blundell JE. Early improvement in food cravings are associated with long-term weight loss success in a large clinical sample. *Int J Obes (Lond)* 2017;41(8):1232-1236. DOI: 10.1038/ijo.2017.89.
 107. Felce D, Perry J. Quality of life: its definition and measurement. *Res Dev Disabil* 1995;16(1):51-74. DOI: 10.1016/0891-4222(94)00028-8.
 108. Ul-Haq Z, Mackay DF, Fenwick E, Pell JP. Meta-analysis of the association between body mass index and health-related quality of life among adults, assessed by the SF-36. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21(3):E322-7. DOI: 10.1002/oby.20107.
 109. Kolotkin RL, Williams VSL, Ervin CM, et al. Validation of a new measure of quality of life in obesity trials: Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trials Version. *Clin Obes* 2019;9(3):e12310. DOI: 10.1111/cob.12310.
 110. Colman E. Food and Drug Administration's Obesity Drug Guidance Document: a short history. *Circulation* 2012;125(17):2156-64. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.028381.
 111. Gibble TH, Cao D, Forrester T, Fraseur Brumm J, Chao AM. Tirzepatide and health-related quality of life in adults with obesity or overweight: Results from the SURMOUNT-3 phase 3 randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2025;27(8):4268-4279. DOI: 10.1111/dom.16463.
 112. Toplak H, Hamann A, Moore R, et al. Efficacy and safety of topiramate in combination with metformin in the treatment of obese subjects with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Obes (Lond)* 2007;31(1):138-46. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803382.
 113. Stenlof K, Rossner S, Vercruysse F, et al. Topiramate in the treatment of obese subjects with drug-naïve type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2007;9(3):360-8. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2006.00618.x.
 114. Serralde-Zuniga AE, Gonzalez Garay AG, Rodriguez-Carmona Y, Melendez G. Fluoxetine for adults who are overweight or obese. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;10(10):CD011688. DOI: 10.1002/14651858.CD011688.pub2.
 115. 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.
 116. Kuhn P, Clement K, Wiegand S, et al. Proopiomelanocortin Deficiency Treated with a Melanocortin-4 Receptor Agonist. *N Engl J Med* 2016;375(3):240-6. DOI: 10.1056/NEJMoa1512693.
 117. Ryan DH. Setmelanotide: what does it mean for clinical care of patients with obesity? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8(12):933-935. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30366-1.
 118. Markham A. Setmelanotide: First Approval. *Drugs* 2021;81(3):397-403. DOI: 10.1007/s40265-021-01470-9.
 119. Clement K, van den Akker E, Argente J, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8(12):960-970. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30364-8.
 120. Wharton S, le Roux CW, Kosiborod MN, et al. Survodutide for treatment of obesity: rationale and design of two randomized phase 3 clinical trials (SYNCHRONIZE-1 and -2). *Obesity (Silver Spring)* 2025;33(1):67-77. DOI: 10.1002/oby.24184.
 121. Sanyal AJ, Bedossa P, Fraessdorf M, et al. A Phase 2 Randomized Trial of Survodutide in MASH and Fibrosis. *N Engl J Med* 2024;391(4):311-319. DOI: 10.1056/NEJMoa2401755.