

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΪΚΟ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π.Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
«ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΟ ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ»

ΕΥΔΟΞΙΑ ΠΟΥΛΙΑΝΙΤΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΚΟΚΚΙΝΟΣ

ΑΘΗΝΑ, 2024

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΪΚΟ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π.Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
«ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΟ ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ»

ΕΥΔΟΞΙΑ ΠΟΥΛΙΑΝΙΤΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΚΟΚΚΙΝΟΣ

ΑΘΗΝΑ, 2024

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

A) ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ

B) ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ (SUMMARY)

Γ) ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1) ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

2) ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

**3) ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ-
ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ**

Δ) ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1) ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΣΚΟΠΟΣ

2) ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΜΕΘΟΔΟΙ

3) ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4) ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ε) ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

A) ΠΕΡΙΛΗΨΗ:

Η παχυσαρκία αποτελεί χρόνιο νόσημα με αρνητικό αντίκτυπο στην υγεία και ποιότητα ζωής των ασθενών. Η εμφάνισή της συνδέεται με νόσους όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και ο καρκίνος. Οι ραγδαία αυξανόμενες διαστάσεις της επιβάλλουν την έγκαιρη αναγνώριση και άμεση αντιμετώπισή της. Σε ασθενείς, οι οποίοι δεν επιτυγχάνουν την επιθυμητή μείωση του σωματικού βάρους παρά τις προσπάθειες με δίαιτα και άσκηση, συστήνεται η έναρξη φαρμακευτικής αγωγής υπό συγκεκριμένες προϋποθέσεις. Σημαντική θέση κατέχουν πλέον ορισμένες κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων, οι οποίες πέραν του οφέλους στον γλυκαιμικό έλεγχο, επιδρούν ευνοϊκά στο σωματικό βάρος.

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι να αποτυπώσει την τρέχουσα επιστημονική βιβλιογραφία σχετικά με την επίδραση των αντιδιαβητικών φαρμάκων στο σωματικό βάρος, συμπεριλαμβάνοντας τα παραδοσιακά αντιδιαβητικά φάρμακα αλλά και νεότερες θεραπείες για την αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη.

Στη συγκεκριμένη μελέτη ανασκόπησης χρησιμοποιήθηκε μεγάλη επιστημονική βάση δεδομένων χρησιμοποιώντας λέξεις-κλειδιά που αφορούσαν συγκεκριμένα αντιδιαβητικά φάρμακα και το σωματικό βάρος.

Τα αντιδιαβητικά φάρμακα μπορεί να έχουν θετική, αρνητική ή ουδέτερη επίδραση στο σωματικό βάρος των ασθενών. Πολλές μελέτες κάνουν λόγο για συνδυαστική χρήση φαρμάκων/υγιεινοδιαιτητικής παρέμβασης με γενικότερο όφελος στο μεταβολικό προφίλ ασθενών με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη.

Επιπλέον, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη πιθανής συσχέτισης ανεπιθύμητων ενεργειών, κυρίως από το γαστρεντερικό σύστημα, με την επαγόμενη απώλεια σωματικού βάρους μετά τη χρήση ιδίως ινκρετινομιμητικών φαρμάκων.

Συμπερασματικά φαίνεται ότι ευνοϊκότερη επίδραση στο σωματικό βάρος φαίνεται να έχουν τα GLP-1 ανάλογα και οι SGLT-2 αναστολείς, ενώ πολλά υποσχόμενη θεραπευτική επιλογή αποτελεί και η τирζεπατίδη. Σε κάθε περίπτωση, οι κλινικοί ιατροί πρέπει να είναι ευαισθητοποιημένοι, αξιολογώντας προσεκτικά τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων και ενθαρρύνοντας τους ασθενείς προς μια ολιστική αντιμετώπιση του νοσήματος, που δεν βασίζεται μόνο στη φαρμακευτική παρέμβαση.

B) SUMMARY:

Obesity is a chronic disease with negative impact upon the health and the quality of life of patients. It is correlated with diseases, like for example diabetes mellitus, cardiovascular diseases and cancer. Its alarmingly growing incidence demands timely identification and prompt treatment. In patients, who do not accomplish the desired weight loss despite the efforts with diet and exercise, initialization of drug treatment under particular circumstances is recommended. Some specific categories of antidiabetic medications, which apart from their benefit in glycemic control, have a positive impact on body weight, claim a position of great importance.

The aim of this systematic review is to imprint the current scientific literature regarding the effect of antidiabetic medications on body weight, including both the traditional antidiabetic drugs and the newer treatments against diabetes mellitus.

In this particular thesis a large scientific database using key words concerning specific antidiabetic medications and body weight were used.

The antidiabetic drugs can have positive, negative or neutral impact on the patients' body weight. Many studies underline the combinative use of drugs/ hygiene and dietary measures with overall benefit upon the metabolic status of patients with or without diabetes mellitus. Furthermore, of great interest is the study of the potential correlation of adverse effects from the gastrointestinal system in accordance with the treatment induced weight loss, particularly in case of incretin mimetic medications.

In conclusion, it appears that GLP-1 analogs and SGLT-2 inhibitors have the greatest positive impact on body weight, while tirzepatide constitutes a highly promising treatment option. In any case clinicians must be alert, assessing carefully the adverse effects of the drugs and encouraging the patients to adopt a more holistic approach of their disease, ie which is not merely based upon drug treatment.

Γ) ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί μεταβολικό νόσημα με κύριο χαρακτηριστικό την υπεργλυκαιμία, η οποία προέρχεται είτε από ελλιπή έκκριση ινσουλίνης είτε από διαταραχή στη δράση της ή συνδυασμό των ανωτέρω (1). Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας το χρόνιο αυτό μεταβολικό νόσημα επιδρά αρνητικά στους νεφρούς, το καρδιαγγειακό και νευρικό σύστημα (2). Η ετήσια επίπτωση του σακχαρώδους διαβήτη αναμένεται να προσεγγίσει το 10.9% (700 εκατομμύρια) έως το 2045 (1).

Η ADA (Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία) ταξινομεί τα είδη του σακχαρώδους διαβήτη σε 4 κατηγορίες (3). Η μειωμένη έκκριση ινσουλίνης από τα β κύτταρα του παγκρέατος ως αποτέλεσμα αυτοάνοσης ή ιδιοπαθούς διαταραχής οδηγεί στην εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1 (επίπτωση 0.55%), ενώ η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (επίπτωση 8.58%). Στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 3 (επίπτωση 0.31%) συγκαταλέγονται πιο συγκεκριμένοι τύποι διαβήτη που συσχετίζονται με μονογονιδιακές ή γενετικές διαταραχές, παγκρεατικά νοσήματα, ενδοκρινοπάθειες, λοιμώξεις, γενετικά σύνδρομα και φαρμακευτικά αίτια. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 4 περιλαμβάνει τον διαβήτη κύησης (επίπτωση 1.3%)(1).

Η διάγνωση του διαβήτη βασίζεται στη μέτρηση της γλυκόζης και μπορεί να τεθεί με τρεις διαφορετικούς τρόπους όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα (3).

Γλυκόζη πλάσματος νηστείας $\geq 126 \text{mg/dL}$, νηστεία ορίζεται η μη λήψη τροφής για τουλάχιστον 8 ώρες *
ή
Γλυκόζη πλάσματος 2ωρών $\geq 200 \text{mg/dL}$ κατά τη δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη(OGTT)* Η δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη πρέπει να διενεργηθεί σύμφωνα με τις οδηγίες του ΠΟΥ ¹ , χρησιμοποιώντας διάλυμα άνυδρης γλυκόζης 75 γραμμαρίων διαλυμένο σε νερό
ή
HbA1c $\geq 6.5\%$ η μέτρηση πρέπει να διενεργηθεί με μέθοδο πιστοποιημένη από το Εθνικό Πρόγραμμα Προτυποποίησης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης των ΗΠΑ (National Glycohemoglobin Standardization Program-NGSP) ή τυποποιημένη με τη μέθοδο DCCT ² *
ή
Σε ασθενή με τυπικά συμπτώματα υπεργλυκαιμίας ή υπεργλυκαιμική κρίση τυχαία μέτρηση γλυκόζης πλάσματος $\geq 200 \text{mg/dl}$
¹ ΠΟΥ, Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ² DCCT ,Diabetes Control and Complications Trial *Σε απουσία ξεκάθαρης υπεργλυκαιμίας η διάγνωση απαιτεί 2 παθολογικά αποτελέσματα από το ίδιο δείγμα ή από δύο διαφορετικές αιμοληψίες.

Η κλινική εκδήλωση καθώς και η πορεία νόσου του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 εμφανίζει σημαντικές διαφορές συγκριτικά με τον διαβήτη τύπου 2. Η ταξινόμηση και διάκριση του εκάστοτε τύπου είναι ζωτικής σημασίας, διότι καθορίζει την ενδεικνυόμενη θεραπευτική προσέγγιση. Χαρακτηριστικά που

προσανατολίζουν συχνότερα στη διάγνωση του τύπου 1 διαβήτη αποτελούν η νεαρότερη ηλικία διάγνωσης (< 35 ετών), ο μικρότερος δείκτης μάζας σώματος ($< 25 \text{ kg/m}^2$), η ακούσια απώλεια βάρους, η παρουσία κετοξέωσης και υπεργλυκαιμίας (γλυκόζη $> 360 \text{ mg/dL}$) κατά τη διάγνωση. Ποικίλοι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες συμβάλλουν στην εμφάνιση των δύο τύπων διαβήτη με αποτέλεσμα την προοδευτική απώλεια μάζας του β κυττάρου με ή χωρίς έκπτωση της λειτουργίας του. Η επακόλουθη εγκατάσταση της υπεργλυκαιμίας αυξάνει τον κίνδυνο μακροχρόνιων επιπλοκών για τους πάσχοντες ανεξαρτήτως του είδους διαβήτη, ενώ η πορεία της εξέλιξης είναι διαφορετική για κάθε ασθενή (3).

Ενδιαφέρουσα είναι η υπεροχή των ασθενών με διαβήτη τύπου 2. Συγκεκριμένα, ο IDF (International Diabetes Federation) ανακοίνωσε ότι από τον συνολικό αριθμό των 415 εκατομμυρίων ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη, το 91% ταξινομούνται ως διαβητικοί τύπου 2. Η συγκεκριμένη ομάδα εμφανίζει 15% υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας συγκριτικά με όσους δεν πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη. Επιπλέον, αξίζει να αναφερθεί η στενή σύνδεση του διαβήτη τύπου 2 με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Στη συγκεκριμένη διαταραχή ινσουλινοευαίσθητοι ιστοί, όπως ο λιπώδης και ο μυϊκός ιστός, δεν ανταποκρίνονται στη δράση της ορμόνης. Η παραπάνω δυσλειτουργία ενεργοποιεί με τη σειρά της έναν νέο μεταβολικό καταρράκτη, ο οποίος οδηγεί σε χρόνια νοσήματα όπως η μη αλκοολικής αιτιολογίας λιπώδης νόσος του ήπατος και η αθηροσκλήρωση. Ειδικότερα, η διαταραχή στη δράση της ινσουλίνης είναι κομβικής σημασίας, καθώς επάγει τη λιπογένεση, χωρίς όμως να παρεμποδίζει τη γλυκονεογένεση. Η τελευταία αποτελεί ειδικό χαρακτηριστικό της αντίστασης στην ινσουλίνη και του διαβήτη τύπου 2. Η

αυξημένη παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ και η σύνθεση γλυκογόνου, οδηγούν στην υπέρσχυση της γλυκονεογενετικής δραστηριότητας. Παράλληλα η συσσώρευση λίπους στο ήπαρ επιτείνει την υπεργλυκαιμία μέσω μείωσης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και αύξησης της ινσουλινοαντίστασης. Με τη σειρά της η ινσουλινοαντίσταση αυξάνει τη συγκέντρωση των λιπαρών οξέων στο αίμα, μειώνει τη μεταφορά γλυκόζης στα μυϊκά κύτταρα και διεγείρει τη λιπόλυση, ευνοώντας τη συνολική παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ (2).

Προκειμένου να αντιμετωπιστεί η σύνθετη αυτή νοσολογική οντότητα απαιτείται πολυπαραγοντική αντιμετώπιση, η οποία περιλαμβάνει υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση, ρύθμιση σωματικού βάρους, άσκηση, εκπαίδευση του ασθενούς, υποστήριξη στην αυτοδιαχείριση αλλά και φαρμακευτική θεραπεία. υιοθέτηση υγιεινού διαιτητικού προγράμματος βασισμένου στις ατομικές ανάγκες του ασθενούς, με καθοδήγηση από διαιτολόγο, μπορεί να βελτιώσει την υπεργλυκαιμία και να επιβραδύνει ή να αποτρέψει τις σχετιζόμενες με τον σακχαρώδη διαβήτη συννοσηρότητες. Αναφορικά με την απώλεια σωματικού βάρους, η μείωση της τάξεως 5-10% θα πρέπει να αποτελεί πρωταρχικό στόχο, διότι βελτιώνει το μεταβολικό προφίλ, μειώνει τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη καθώς και την εμφάνιση καρδιομεταβολικών νοσημάτων. Σημαντική θέση φαίνεται να κατέχει και ο ύπνος. Σύμφωνα με τις οδηγίες της ADA είναι σημαντική η ποιότητα του ύπνου καθώς οι συχνές διακοπές, η νυχτερινή αϋπνία αλλά και η μικρή (<6 ώρες) ή μεγάλη διάρκεια (>8 ώρες) σχετίζονται με πτωχότερη ρύθμιση του γλυκαιμικού ελέγχου. Επιπρόσθετα, θεμελιώδους σημασίας αποτελεί η αποφυγή καθιστικής ζωής και η ενθάρρυνση για σωματική άσκηση. Συνιστάται άσκηση μέτριας έντασης τουλάχιστον 150 λεπτά την εβδομάδα ή έντονη άσκηση διάρκειας ≥ 75 λεπτών. Η τελευταία πρέπει να

γίνεται τουλάχιστον 3 φορές την εβδομάδα, χωρίς μεσοδιαστήματα πέραν των 2 ημερών χωρίς άσκηση. Η άσκηση αντιστάσεων βελτιώνει επίσης την υπεργλυκαιμία, την ισορροπία και την ευκαμψία του σώματος (4).

Υπάρχουν 9 διαθέσιμες κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων, οι οποίες χρησιμοποιούνται συχνότερα για τη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και είναι οι εξής : τα διγουανίδια (μετφορμίνη), οι αναστολείς συμμεταφορέων νατρίου-γλυκόζης (SGLT-2 αναστολείς), τα ινκρετινομιμητικά φάρμακα (αναστολείς DPP-4, GLP-1 ανάλογα), οι μεγλιτινίδες, οι σουλφονουλουρίες, οι αναστολείς α-γλυκοζιδάσης, οι θειαζολιδινεδιόνες και η ινσουλίνη (5). Η μετφορμίνη, οι σουλφονουλουρίες, οι θειαζολιδινεδιόνες καθώς και οι αναστολείς α-γλυκοζιδάσης είναι ευρέως μελετημένα αντιδιαβητικά δισκία και χρησιμοποιούνται αρκετά έτη για τη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 παγκοσμίως. Η μετφορμίνη παραμένει θεραπεία πρώτης γραμμής για τους περισσότερους ασθενείς (6). Ωστόσο, λόγω της προοδευτικής εξέλιξης της νόσου, συνήθως είναι ικανή να διατηρήσει τον γλυκαιμικό στόχο για ορισμένα έτη. Συχνά απαιτείται η προσθήκη νέας φαρμακοθεραπείας, η οποία βασίζεται στην εξατομικευμένη προσέγγιση του κάθε ασθενή (5). Για παράδειγμα, επί εδάφους εγκατεστημένης καρδιαγγειακής νόσου, καρδιακής ανεπάρκειας ή χρόνιας νεφρικής νόσου κρίνεται ορθή η επιλογή SGLT-2 αναστολέα ή GLP-1 αναλόγου (4). Ωστόσο, σε ασθενείς που αντιμετωπίζουν συχνά υπογλυκαιμικά επεισόδια το ενδιαφέρον του κλινικού ιατρού συχνά προσανατολίζεται στη χρήση φαρμάκων δεύτερης γραμμής όπως DPP-4 αναστολέων, GLP-1 αναλόγων, SGLT-2 αναστολέων και θειαζολιδινεδιονών. Σχετικά με τις σουλφονουλουρίες και τις θειαζολιδινεδιόνες θεωρούνται αποτελεσματικές και οικονομικές θεραπείες, ωστόσο ενέχουν κίνδυνο υπογλυκαιμίας σε ορισμένες

περιπτώσεις, ιδίως οι σουλφονυλουρίες. Σε περιπτώσεις συμπτωμάτων παρατεταμένης υπεργλυκαιμίας (απώλεια σωματικού βάρους, δίψα, θόλωση όρασης, συχνουρία, παραισθησίες άνω-κάτω άκρων) αλλά και σε ανθεκτικές περιπτώσεις όπου η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη παραμένει εκτός στόχου αποτελεί ορθή σκέψη η έναρξη ινσουλινοθεραπείας (5).

Συμπερασματικά, όπως έχει ήδη τονιστεί ο σακχαρώδης διαβήτης και ειδικότερα ο τύπου 2 διαβήτης χαρακτηρίζεται από χρόνια και περίπλοκη πορεία. Η διαχείριση των ασθενών και η θεραπευτική αντιμετώπιση αποτελούν πρόκληση για τους επαγγελματίες υγείας. Κρίνεται αναγκαία η εξατομίκευση των αναγκών κάθε ασθενούς και η ολιστική αντιμετώπισή τους σε ένα δομημένο σύστημα υγείας, βασισμένο στο μοντέλο χρόνιας φροντίδας, με σκοπό το συνολικό όφελος και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των διαβητικών ασθενών (4).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Ως παχυσαρκία ορίζεται η υπερβολική συγκέντρωση ή μη σωστή κατανομή σωματικού λίπους. Συμβατικές ταξινομήσεις του αυξημένου σωματικού βάρους και της παχυσαρκίας έχουν αναπτυχθεί με βάση τον Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ, στα αγγλικά BMI – Body Mass Index) σταθμισμένες αναλόγως του πληθυσμού ενδιαφέροντος. Ενήλικες με BMI 25-29,9 kg/m² ορίζονται ως άτομα με υπέρβαρο, αυτοί με BMI >30 kg/m² ως άτομα με παχυσαρκία, ενώ με BMI 18,5-24,9 kg/m² ως φυσιολογικοί. Για ασιατικούς πληθυσμούς αντίστοιχα ενήλικες με BMI 23-24,9 kg/m² θεωρούνται ασθενείς με υπέρβαρο, με BMI ≥ 25 kg/m² ασθενείς με παχυσαρκία και με BMI 18,5-22,9 kg/m² νορμοβαρείς. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών ο επιπολασμός της παχυσαρκίας περίπου τριπλασιάστηκε, φτάνοντας επιδημικά επίπεδα. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, περισσότεροι από 650 εκατομμύρια ενήλικες ή διαφορετικά >13% του παγκόσμιου πληθυσμού ήταν παχύσαρκοι σύμφωνα με στατιστικά στοιχεία του 2016 (7).

Νεότερα στοιχεία του 2020 από την Παγκόσμια Οργάνωση Παχυσαρκίας (World Obesity Federation) εκτιμούν ότι η παχυσαρκία αφορά 800 εκατομμύρια ανθρώπους, εκ των οποίων τα 39 εκατομμύρια είναι παιδιά ηλικίας μικρότερης των 5 ετών, ενώ τα 340 εκατομμύρια είναι παιδιά και έφηβοι στο ηλικιακό φάσμα 5-19 ετών. Περισσότεροι του 1 δισεκατομμυρίου άνθρωποι μάλιστα θεωρούνται σε κίνδυνο να γίνουν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι (8).

Οι επιπτώσεις της παχυσαρκίας τόσο σε ατομικό όσο και σε κοινωνικό επίπεδο είναι εμφανείς λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι αυτή είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με μία σειρά συννοσηροτήτων (σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2,

αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, οστεοαρθρίτιδα, υπνική άπνοια, διάφορα είδη νεοπλασιών, στεάτωση ήπατος, καρδιαγγειακά συμβάματα, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια). Τα παραπάνω προβλήματα υγείας μειώνουν την παραγωγικότητα του ατόμου και κατ' επέκταση την ικανότητά του για παραγωγική συνεισφορά στον ευρύτερο κοινωνικό ιστό (7),(8).

Η ποικιλομορφία και ετερογένεια της παχυσαρκίας, που συμπεριλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα πιθανών αιτιολογικών μηχανισμών, αντανakλάται στη δημιουργία διαφόρων «φαινοτύπων παχυσαρκίας» με ποικίλο βαθμό εκτροπής της φυσιολογικής μεταβολικής ομοιόστασης και εκδήλωσης καρδιαγγειακής συννοσηρότητας. Στο πλαίσιο αυτό οι De Lorenzo και συνεργάτες αναγνώρισαν 3 διακριτούς τύπους παχυσαρκίας: Μεταβολικά Υγιείς Παχύσαρκοι (MHO – Metabolic Healthy Obese), Φυσιολογικού Βάρους Παχύσαρκοι (NWO – Normal Weight Obese) – κάτι που επισημαίνει την σημασία όχι μόνο της συνολικής ποσότητας λιπώδους ιστού, αλλά και της κατανομής του στο σώμα – καθώς και Μεταβολικά Νοσούντες Παχύσαρκοι (MUO – Metabolically Unhealthy Obese). Οι Φυσιολογικού Βάρους Παχύσαρκοι (NWO) υποκατηγοριοποιήθηκαν σε αυτούς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και σε αυτούς που έχουν εκδηλώσει μεταβολικό σύνδρομο και αντίσταση στην ινσουλίνη που ορίζονται ως Μεταβολικά Παχύσαρκοι Φυσιολογικού Βάρους (MONW – Metabolically Obese Normal Weight). Αντιθέτως, υπάρχει και η ιδιαίτερη ομάδα των Σαρκοπενικών Παχύσαρκων (SO – Sarcopenic Obese), η οποία διέπεται από απώλεια καθαρής μυϊκής μάζας και μυϊκής ισχύος σε συνδυασμό με συσσώρευση λίπους (7).

Ακολουθεί ένας συνοπτικός πίνακας με τα χαρακτηριστικά των προαναφερθέντων κατηγοριών:

Φυσιολογικού Βάρους Παχύσαρκοι (NWO)	Απώλεια καθαρής μυϊκής μάζας τουλάχιστον 1,5 Kg στα κάτω άκρα, ενώ το BMI προσεγγίζει 30%
Μεταβολικά Παχύσαρκοι Φυσιολογικού Βάρους (MONW)	Φυσιολογικό BMI (18,5–25 kg/m ²), και μείωση καθαρής μυϊκής μάζας. Αυξημένη ποσότητα και εκτοπία σωματικού λίπους
Μεταβολικά Υγιείς Παχύσαρκοι (MHO)	Συνδυασμός παχυσαρκίας και απουσίας στοιχείων του μεταβολικού συνδρόμου με BMI> 30kg/m ²
Μεταβολικά Νοσούντες Παχύσαρκοι (MUO)	BMI>30 kg/m ² και ποσοστό σωματικού λίπους > 30%
Σαρκοπενικοί Παχύσαρκοι (SO)	Απώλεια καθαρής μυϊκής μάζας και αύξηση του συνολικού ποσοστού σωματικού λίπους (>27% σε άνδρες, >38% σε γυναίκες). Εκτροπή του λόγου μάζας σκελετικών μυών/ BMI καθώς και ελαττωμένη δύναμη δρασμού (30kg για τους άνδρες, 20kg για τις γυναίκες). (7)

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η εξερεύνηση των ποικίλων αιτιών που μπορεί να επάγουν αύξηση του σωματικού βάρους και τελικά παχυσαρκία. Αυτές

κατηγοριοποιούνται σε μη τροποποιήσιμους παράγοντες που αφορούν τη γενετική συνιστώσα και τους τροποποιήσιμους παράγοντες. Στους τελευταίους ανήκουν η επιγενετική, η ελαττωμένη σωματική δραστηριότητα, η αυξημένη θερμιδική πρόσληψη, το ενδομήτριο περιβάλλον πριν την γέννηση, ο ανεπαρκής σε ποσότητα και ποιότητα ύπνος, διάφορες συννοσηρότητες, ορισμένες κατηγορίες φαρμάκων, η εθνικότητα, ψυχοκοινωνικοί παράγοντες και άγχος, κάποιοι χημικοί παράγοντες που εκτρέπουν τη μεταβολική και ενδοκρινική ομοιόσταση καθώς και το εντερικό μικροβίωμα (8).

Αναφορικά με τη γενετική της παχυσαρκίας διακρίνονται 3 τύποι αυτής: μονογονιδιακή, πολυγονιδιακή και συνδρομική. Η μονογονιδιακή παχυσαρκία είναι περίπτωση σπάνιας σε συχνότητα αλλά σοβαρής σε φαινότυπο παχυσαρκίας, οφείλεται σε μετάλλαξη ενός εκ των γονιδίων που διαδραματίζουν ρόλο στην οδό λεπτίνης-μελανοκορτίνης. Τυπικά χαρακτηριστικά της παχυσαρκίας αυτής είναι η υπερφαγία (ακόρεστη πείνα) και παχυσαρκία πρώιμης έναρξης (στα πρώτα 3-5 έτη της ζωής). Οι πολυγονιδιακές περιπτώσεις παχυσαρκίας που είναι και οι συχνότερες χαρακτηρίζονται από την άλλοτε άλλου βαθμού σωρευτική δράση γονιδιακών μεταλλάξεων. Ο τρίτος τύπος παχυσαρκίας αφορά τη συνδρομική μορφή αυτής, που χαρακτηρίζεται από συνύπαρξη άλλων συμπαρομαρτούντων αναπτυξιακών διαταραχών με ή χωρίς την έκφραση συγγενών ανωμαλιών. Τυπικά σημεία μπορεί να αποτελούν δυσμορφικά χαρακτηριστικά και ανωμαλίες των οργάνων. Περιπτώσεις συνδρομικής παχυσαρκίας είναι μεταξύ άλλων τα σύνδρομα Prader-Willi, Cohen και Bardet-Biedl (8).

Η έρευνα στην παχυσαρκία έχει φέρει στο προσκήνιο τον κομβικό ρόλο του μονοπατιού λεπτίνης-μελανοκορτίνης στον υποθάλαμο, ο οποίος ενορχηστρώνει τη ρύθμιση της όρεξης. Η λεπτίνη είναι μια ορμόνη που ρυθμίζει την όρεξη, εκκρίνεται από τα κύτταρα του λιπώδους ιστού και τα κυκλοφορούντα επίπεδά της είναι ευθέως ανάλογα της ποσότητας του σωματικού λίπους. Στην παχυσαρκία υπάρχει υπερέκκριση λεπτίνης που τελικά οδηγεί σε αντίσταση σε αυτήν, κατά αντίστοιχο τρόπο που επάγεται η αντίσταση στην ινσουλίνη. Όταν τα κύτταρα του υποθάλαμου αναπτύξουν αντίσταση στη λεπτίνη, το σήμα για τον κορεσμό δε λαμβάνεται ισχυρά και το άτομο νιώθει νηστικό. Τα επίπεδα, από την άλλη πλευρά, της λεπτίνης μειώνονται με την στέρηση φαγητού, για παράδειγμα κατά την νηστεία, ενώ αυξάνονται μετά την πρόσληψη τροφής (8).

Ωστόσο, όπως αναφέρθηκε η παχυσαρκία ορίζεται εκτός από την αυξημένη ποσότητα σωματικού λίπους και από τη μη φυσιολογική κατανομή αυτού στο σώμα. Στο πλαίσιο αυτό, ο περιφερικός λιπώδης ιστός έχει μειωμένη ικανότητα να αποθηκεύει λίπος (όπως πχ ο υποδόριος λιπώδης ιστός) και έχει μειωμένη επίδραση στο μεταβολικό προφίλ. Σε περιπτώσεις υπερφαγίας, ως εκ τούτου, λίπος αποθηκεύεται στο ήπαρ, επάγοντας τη λιπώδη εκφύλιση αυτού και τους σκελετικούς μυς, αυξάνοντας τον συνολικό κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα. Αυτή η έκτοπη εναπόθεση λίπους σε μεταβολικά επικίνδυνες περιοχές είναι αυτή που συσχετίζεται ευθέως με την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και έχει τις περισσότερες ανεπιθύμητες επιδράσεις στο μεταβολικό εν γένει προφίλ. Η κατανομή του σωματικού λίπους ελέγχεται από πλήθος γονιδίων με μέχρι τώρα πάνω από 50 γνωστούς γενετικούς τόπους, μετάλλαξη των οποίων οδηγεί σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, αντίσταση στην

ινσουλίνη, μείωση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης, αύξηση των τριγλυκεριδίων, μείωση του περιφερικού λιπώδους ιστού. Αντιθέτως, έχουν ανευρεθεί και γονίδια (PPARG, LYPLAL1 για παράδειγμα), τα οποία ασκούν μία σχετικά προστατευτική δράση καθώς οδηγούν σε αυξημένη εναπόθεση υποδόριου λίπους και μειωμένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη (7).

Ιδιαίτερη αναφορά αξίζει να γίνει στους προαναφερθέντες τροποποιήσιμους παράγοντες που εν δυνάμει μπορούν να συμβάλλουν στην εμφάνιση της παχυσαρκίας. Στο πλαίσιο αυτό η επιγενετική αφορά στις αλλαγές της γονιδιακής έκφρασης που επάγονται από την αλληλεπίδραση του ατόμου με το περιβάλλον, χωρίς ωστόσο να αλλάζει η αλληλουχία του DNA. Όπως είναι εύκολα κατανοητό, η μειωμένη σωματική δραστηριότητα όπως και η αυξημένη θερμιδική πρόσληψη μαζί οδηγούν σε ενεργειακό πλεόνασμα και επομένως πρόσληψη σωματικού βάρους και κατ' επέκταση γένεση παχυσαρκίας. Σύμφωνα με έρευνα του ΠΟΥ το 2016 περισσότερο του 25% των ενηλίκων παγκοσμίως και 81% των εφήβων δεν περιλαμβάνουν τη σωματική άσκηση στην καθημερινότητά τους. Τα στοιχεία αυτά εμφανίζουν μία αυξανόμενη δυναμική, που εν μέρει μπορεί εξηγηθεί από την ολοένα αυξανόμενη εξάρτηση στα μέσα μαζικής μεταφοράς, τον περιορισμό της μετακίνησης στο πλαίσιο του COVID lockdown, τους γρήγορους και στρεσογόνους ρυθμούς της σύγχρονης κοινωνίας και την ολοένα αυξανόμενη κατανάλωση επεξεργασμένων και πλούσιων σε θερμίδων τροφών ως εύκολη και γρήγορη λύση (fast food) (8).

Παρόλα αυτά το κεντρικό επιστημονικό δόγμα αναφορικά με την παχυσαρκία, της οποίας τη γένεση εξηγεί απλοποιημένα μόνο μέσω της διαταραχής του

θερμιδικού ισοζυγίου, έχει αναθεωρηθεί. Αρχικά ο Taubes και στην συνέχεια οι Ludwig, Ebbeling υποστήριξαν το μοντέλο υδατανθράκων-ινσουλίνης της παχυσαρκίας, που προτείνει ότι μία δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες, ιδίως απλούς υδατάνθρακες (ζάχαρη, άμυλο) επάγει μεταγευματική υπερινσουλιναιμία. Αποτέλεσμα αυτού είναι η μετακίνηση των θερμίδων στα λιποκύτταρα κατά προτίμηση και συνεπεία αυτού το άτομο αισθάνεται συνεχώς αίσθημα πείνας. Ωστόσο, το μοντέλο αυτό αμφισβητήθηκε το 2022 από τον Hall και συνεργάτες, σύμφωνα με τους οποίους ο λιπώδης ιστός λειτουργεί ως ενδοκρινές όργανο και η έκκριση λεπτίνης και άλλων αδιποκινών είναι υπεύθυνη για την αυξημένη πρόσληψη τροφής (8).

Το ενδομήτριο περιβάλλον διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παιδική παχυσαρκία, κάτι που έχει φανεί από μελέτες, οι οποίες απέδειξαν την συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος της μητέρας, την υπέρμετρη αύξηση του σωματικού βάρους αυτής κατά την εγκυμοσύνη με τον κίνδυνο παιδικής παχυσαρκίας. Επιπρόσθετα, το βάρος γέννησης και ο διαβήτης κύησης αποτελούν επίσης επιβαρυντικούς παράγοντες. Ο ρυθμός πρόσληψης σωματικού βάρους του νεογνού και η στέρηση ύπνου έχουν τεθεί επίσης στο προσκήνιο της επιστημονικής έρευνας. Ο ύπνος εν γένει σε όλη τη διάρκεια ζωής ομαλοποιεί τον μεταβολισμό της γλυκόζης και τη νευροενδοκρινική λειτουργία. Έλλειμμα ποσοτικό ή ποιοτικό ύπνου έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη, των επιπέδων λεπτίνης καθώς και ορμονών του στρες, όπως η κορτιζόλη και η γκρελίνη (και κατ' επέκταση της όρεξης) (8).

Δημογραφικοί παράγοντες, όπως η εθνικότητα και η κοινωνικοοικονομική θέση, είναι επίσης άξιοι αναφοράς. Χαρακτηριστικό εύρημα είναι το ότι σε έρευνα του 2021 το 72% των έγχρωμων ενηλίκων, το 64,5% των Βρετανών, το 57% των Ασιατών, 57,9% των ενηλίκων λευκής φυλής είναι παχύσαρκοι. Τουναντίον, συγκριτικά μόλις το 37,5% των Κινέζων ενηλίκων εντάσσονταν στην ίδια κατηγορία. Συν τοις άλλοις ιατρικές καταστάσεις, όπως λόγου χάριν το ινσουλίνωμα (μεμονωμένο ή στο πλαίσιο συνδρόμου MEN1), ο υποθυρεοειδισμός, το σύνδρομο Cushing, το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, το μεταβολικό σύνδρομο, η αποφρακτική άπνοια ύπνου και ορισμένα φάρμακα, όπως για παράδειγμα ορισμένα αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά, αντιδιαβητικά, α_2 ή β_2 αγωνιστές και στεροειδή αυξάνουν τον κίνδυνο παχυσαρκίας. Ειδικότερα στα αντιδιαβητικά φάρμακα που έχουν ενοχοποιηθεί ανήκουν οι θειαζολινεδιόνες (μέσω της αύξησης της λιπώδους μάζας και κατακράτησης υγρών), οι σουλφονυλουρίες (μέσω της αυξημένης έκκρισης ινσουλίνης και απορρόφησης γλυκόζης και μετατροπής αυτής σε λίπος) και η ινσουλίνη (μέσω φόβου για ενδεχόμενη υπογλυκαιμία με αντισταθμιστική αυξημένη πρόσληψη τροφής). Όπως ισχύει και για πλειάδα άλλων ιατρικών καταστάσεων το εντερικό μικροβίωμα έχει αποκτήσει ιδιαίτερο ενδιαφέρον ως πιθανός παθογενετικός παράγοντας κλειδί για εκτροπή της ομοιόστασης και του μεταβολισμού (8).

Όπως προαναφέρθηκε, η συσσώρευση υπέρμετρης ποσότητας σωματικού λίπους μπορεί να επάγει σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, με τον κίνδυνο να είναι ευθέως ανάλογος με τον BMI. Η παχυσαρκία, συνεπώς, συσχετίζεται άμεσα με σακχαρώδη διαβήτη, ειδικά στις περιπτώσεις κεντρικής παχυσαρκίας, όπου η συσσώρευση λίπους ενδοκοιλιακά και η αυξημένη περιεκτικότητα γλυκογόνου

ενδοηπατικά και ενδομυϊκά είναι ιδιαίτερα επιβαρυντικά για την εκδήλωση προδιαβήτη και διαβήτη τύπου 2 μέσω της αυξημένης αντίστασης στην ινσουλίνη και δυσλειτουργίας των β κυττάρων του παγκρέατος. Άμεσο αποτέλεσμα των παραπάνω είναι η ίνωση και φλεγμονή στον λιπώδη ιστό, αν και αυτό μόνο του δεν μπορεί να εξηγήσει την παθοφυσιολογία του σακχαρώδους διαβήτη. Κομβικό ρόλο διαδραματίζει η δυνατότητα επικοινωνίας μέσω ενδοκρινικών οδών του λιπώδους ιστού (ως αυτόνομο ενδοκρινές όργανο με τη νέα θεώρηση) με άλλα όργανα του σώματος. Εκκριτικά παράγωγα του λιπώδους ιστού, μεταξύ των οποίων συγκαταλέγονται το PAI-1, η αδιπονεκτίνη, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και τα εξωσώματα, απελευθερώνονται στη συστηματική κυκλοφορία και λειτουργούν ως αγγelioφόρα μηνύματα που απευθύνονται στο ήπαρ, τον μυϊκό ιστό και το πάγκρεας. Τελικό αποτέλεσμα είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη, η ηπατική στεάτωση. Ευτυχώς φαίνεται ότι ο δυσμενής αυτός παθοφυσιολογικός καταρράκτης μπορεί συχνά να ανασταλεί ή και να αναστραφεί πλήρως μετά από επαρκή απώλεια σωματικού βάρους (9).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ- ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

GLP-1 ανάλογα

Η αναγνώριση του προερχόμενου από το έντερο GLP-1 πεπτιδίου, το οποίο ανήκει στις ινκρετίνες, ορμόνες του γαστρεντερικού που απελευθερώνονται μετά την πρόσληψη τροφής και επάγουν την γλυκοζοεξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης, οδήγησε στην ανάπτυξη των GLP-1 αγωνιστών (10). Ειδικότερα, το GLP-1 πεπτίδιο απελευθερώνεται από τα L κύτταρα του εντέρου ως απάντηση στο αυξημένο ενεργειακό ισοζύγιο μετά τη λήψη τροφής, επάγοντας ποικίλες δράσεις, όπως την καθυστέρηση της κένωσης του στομάχου. GLP-1 υποδοχείς ανευρίσκονται και στο κεντρικό νευρικό σύστημα και συγκεκριμένα στον υποθάλαμο, ο οποίος εμπλέκεται στη ρύθμιση πρόσληψης τροφής. Πιο συγκεκριμένα, το GLP-1 πεπτίδιο ενεργοποιεί άμεσα τους νευρώνες που συνθέτουν την προοπιομελανοκορτίνη (POMC) και το σχετιζόμενο με κοκαΐνη και αμφεταμίνη παράγωγο (CART). Παράλληλα παρεμποδίζει έμμεσα τους νευρώνες που συνθέτουν τα νευροπεπτίδια NPY(νευροπεπτίδιο Υ) και AgRP (Agouti Related Peptide), επάγοντας με αυτό τον τρόπο το αίσθημα του κορεσμού και μειώνοντας το αίσθημα της πείνας. Ωστόσο το ενδογενώς παραγόμενο GLP-1 πεπτίδιο μπορεί εύκολα να διασπαστεί από το ένζυμο DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) in vivo και επομένως να χάσει τη δραστηριότητά του. Προκειμένου να χρησιμοποιηθεί ευρέως στην κλινική πράξη, οι ερευνητές τροποποίησαν τη δομή του και κατασκεύασαν μια ομάδα GLP-1 αγωνιστών (11).

Σε φαρμακολογικές μελέτες φάνηκε ότι η θεραπεία με GLP-1 ανάλογα καθυστερεί την κένωση του στομάχου εντός της πρώτης μεταγευματικής ώρας, χωρίς να επηρεάζεται ο συνολικός χρόνος γαστρικής κένωσης. Μελέτες που εξετάζουν τον μηχανισμό δράσης των GLP-1 αναλόγων δείχνουν πως η αγωγή με GLP-1 ανάλογα συνδέεται με μείωση του αισθήματος όρεξης-πείνας, περιορισμό της προτίμησης για κατανάλωση πλούσιων σε θερμίδες τροφών και περαιτέρω ελάττωση της επιθυμίας για φαγητό, βελτιώνοντας τον έλεγχο στην κατανάλωση τροφής (12).

Τα GLP-1 ανάλογα χωρίζονται σε δύο κατηγορίες βάση του χρόνου δράσης τους, τους αγωνιστές βραχείας δράσης (εξενατίδη, λιξισενατίδη) και τους αγωνιστές μακράς δράσης (λιραγλουτίδη, εβδομαδιαία εξενατίδη, ντουλαγλουτίδη, σεμαγλουτίδη). Εξ' ορισμού τα βραχείας δράσης GLP-1 ανάλογα χαρακτηρίζονται από μικρής διάρκειας αιχμές στη συγκέντρωσή τους στο πλάσμα μετά την ενέσιμη θεραπεία. Κατά αυτό τον τρόπο ο χρόνος δράσης εναλλάσσεται μεταξύ περιόδων, που διαρκούν ελάχιστες ώρες και οι ασθενείς είναι εκτεθειμένοι στις ενεργές συγκεντρώσεις του κυκλοφορούντος φαρμάκου και σε περιόδους "ξεκούρασης" κατά τη διάρκεια των οποίων οι GLP-1 υποδοχείς δεν είναι ενεργοποιημένοι. Αντίθετα, με τα μακράς δράσης GLP-1 ανάλογα παρατηρούνται συνεχείς αυξημένες συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα, που οδηγούν σε ενεργοποίηση των GLP-1 υποδοχέων με μικρές διακυμάνσεις μεταξύ των διαδοχικών ενέσεων (για παράδειγμα 24ωρη διάρκεια δράσης της λιραγλουτίδης και εβδομαδιαία διάρκεια της σεμαγλουτίδης) (10).

Εκτός από την ελάττωση του σακχάρου του αίματος οι GLP-1 αγωνιστές μπορούν να μειώσουν την αρτηριακή πίεση, να βελτιώσουν τις διαταραχές των λιπιδίων καθώς και τη λιπώδη διήθηση του ήπατος. Επιπρόσθετα τα GLP-1

ανάλογα παρουσιάζουν καρδιοπροστατευτική και νεφροπροστατευτική δράση, μειώνοντας τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων αλλά και επιβραδύνοντας την εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας, που είναι ιδιαίτερα σημαντική για τους διαβητικούς ασθενείς. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν κυρίως γαστρεντερικές διαταραχές όπως ναυτία, έμετοι, διάρροιες και κοιλιακό άλγος και συνήθως είναι ήπιας ή μέτριας έντασης. Τα GLP-1 ανάλογα έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για χολολιθίαση σε ποσοστό 28% (13). Προκειμένου να μειώσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες, οι κλινικοί ιατροί αυξάνουν σταδιακά τη δόση ενισχύοντας με αυτό τον τρόπο την ανοχή του οργανισμού στη συγκεκριμένη φαρμακευτική αγωγή. Γενικότερα, η μονοθεραπεία δε σχετίζεται με υπογλυκαιμία, ωστόσο ο συνδυασμός με σουλφονυλουρία ή ινσουλίνη απαιτεί επαγρύπνηση για τυχόν υπογλυκαιμικά φαινόμενα. Πιο σπάνια παρενέργεια είναι το εξάνθημα (11).

Αναστολείς α-γλυκοζιδάσης

Η χρήση των αναστολέων α-γλυκοζιδάσης για τη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματική στον έλεγχο της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας. Το πρώτο εγκεκριμένο από τον FDA φάρμακο ήταν η ακαρβόζη. Εν συνεχεία ακολούθησε η βογλιμπόζη και μιγλιτόλη (14). Τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας παρεμποδίζουν τη δράση των ενζύμων που ανήκουν στις α-γλυκοζιδάσες. Τα συγκεκριμένα ένζυμα υδρολύουν τους μη απορροφήσιμους ολιγοσακχαρίτες και πολυσακχαρίτες σε απορροφήσιμους μονοσακχαρίτες και εντοπίζονται στις λάχνες του λεπτού εντέρου (15). Με αυτό τον τρόπο οι αναστολείς α-γλυκοζιδάσης επιβραδύνουν την πέψη των

υδατανθράκων και την απορρόφηση γλυκόζης στο λεπτό έντερο (14). Η ακαρβόζη μειώνει τα επίπεδα της μεταγευματικής γλυκόζης, χωρίς να αυξάνει τα επίπεδα ινσουλίνης (15). Επιπρόσθετα, φαίνεται να προκαλεί την αύξηση των επιπέδων του GLP-1 πεπτιδίου (16). Η χρήση της ακαρβόζης μπορεί ακόμη να οδηγήσει σε μείωση των λιπιδίων του αίματος, της αρτηριακής πίεσης, των δεικτών φλεγμονής αλλά και των καρδιαγγειακών επιπλοκών (15). Οι κυριότερες παρενέργειες προέρχονται από το γαστρεντερικό σύστημα. Μπορεί να εκδηλωθούν με αίσθημα μετεωρισμού και ενίοτε με μαλακές κενώσεις ή κοιλιακό άλγος (17). Ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι τα παραπάνω συμπτώματα μπορεί να βελτιωθούν με σταδιακή τιτλοποίηση της δόσης των φαρμάκων αλλά και διατροφή πλούσια σε φυτικές ίνες (18).

Αναστολείς DPP-4

Η διπεπτιδύλ-πεπτιδάση-4 αποτελεί διαμεμβρανικό ένζυμο, το οποίο αποτελείται από 766 αμινοξέα. Ανευρίσκεται σε πολυάριθμους ιστούς συμπεριλαμβανομένων των νεφρών, του εντερικού βλεννογόνου, των ηπατοκυττάρων, αλλά και στο αγγειακό δίκτυο και το ανοσολογικό σύστημα (T και B λεμφοκύτταρα, NK κύτταρα). Από τις σημαντικότερες δράσεις της ως ένζυμο είναι η αφαίρεση ολιγοπεπτιδίων από το αμινοτελικό άκρο πεπτιδίων, των οποίων το προτελευταίο αμινοξύ είναι η αλανίνη ή η προλίνη. Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι το GLP-1 πεπτίδιο αποδομείται στο αμινοτελικό του άκρο από το ένζυμο DPP-4. Εκτός από την ενζυμική της δράση, αξιοσημείωτη είναι και η συμμετοχή της σε σηματοδοτικά μονοπάτια. Συμμετέχει στον μεταβολισμό και την ενεργοποίηση του πεπτιδίου YY. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα

την επίδρασή της σε ποικίλες λειτουργίες του γαστρεντερικού συστήματος όπως είναι η έκκριση του γαστρικού οξέος, η γαστρική κένωση, η έκκριση ενζύμων από την εξωκρινή μοίρα του παγκρέατος αλλά και η παγκρεατική έκκριση ινσουλίνης. Επιπλέον φαίνεται να επηρεάζει τον μεταβολισμό του νευροπεπτιδίου Υ, που εμπλέκεται στη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής και την παχυσαρκία, αλλά και άλλα πεπτίδια όπως είναι το GIP, ο IGF-1 (19).

Οι αναστολείς DPP-4 όπως και τα GLP-1 ανάλογα ασκούν τη δράση τους μέσω του συστήματος των ινκρετινών, δηλαδή επάγουν την γλυκοζοεξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης ως απάντηση στην πρόσληψη τροφής. Οι αναστολείς DPP-4 παρεμποδίζουν σε ποσοστό 80-90% τη δραστηριότητα του ενδογενώς παραγόμενου ενζύμου διπεπτιδύλ-πεπτιδάση-4 ή αλλιώς DPP-4. Κατά αυτό τον τρόπο μπλοκάρουν την αποδόμηση του ενδογενώς παραγόμενου GLP-1 πεπτιδίου, το οποίο εκκρίνεται σε διπλάσιες και τριπλάσιες συγκεντρώσεις μεταγευματικά. Η έκκριση του GLP-1 πεπτιδίου επάγει τόσο την γλυκοζοεξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης όσο και την καταστολή της έκκρισης της γλυκαγόνης χωρίς κίνδυνο υπογλυκαιμίας (5).

Η σιταγλιπτίνη ήταν το πρώτο φάρμακο που κυκλοφόρησε χορηγούμενη από του στόματος. Ενδεικτικά άλλα φάρμακα που ανήκουν στους αναστολείς DPP-4 είναι η βιλνταγλιπτίνη, η σαξαγλιπτίνη, η αλογλιπτίνη και η λιναγλιπτίνη (20).

Η αναμενόμενη βελτίωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης μετά την έναρξη αγωγής με DPP-4 αναστολείς κυμαίνεται κατά μέσο όρο από 0.5-0.8% εξαρτώμενη από την αρχική τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Ουδέτερη επίδραση στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου παρατηρήθηκε μετά τη χρήση τους. Δεν υπάρχει ξεκάθαρη ένδειξη για αυξημένο κίνδυνο

νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας μετά τη χρήση σαξαγλιπτίνης και αλογλιπτίνης, ενώ θετικά φαίνεται να είναι τα αποτελέσματα στη μείωση της αλβουμινουρίας (6). Πρόσφατα ανεδείχθη η ευεργετική επίδραση της λιναγλιπτίνης στην επούλωση των πληγών σε προκλινικές μελέτες.

Οι DPP-4 αναστολείς θεωρούνται ασφαλή φάρμακα. Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ρινοφαρυγγίτιδα και δερματικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί. Η σαξαγλιπτίνη έχει συσχετιστεί με πρόκληση λεμφοπενίας, ενώ η βιλνταγλιπτίνη μπορεί να επηρεάσει την ηπατική λειτουργία. Η χρήση των DPP-αναστολέων δεν φάνηκε να σχετίζεται με την πρόκληση παγκρεατικού καρκίνου, ωστόσο συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο οξείας παγκρεατίτιδας. Τέλος, απαιτείται προσαρμογή της δόσεων των φαρμάκων βάσει νεφρικής κάθαρσης με εξαίρεση τη λιναγλιπτίνη, η οποία δεν παρουσιάζει νεφρική απέκκριση (20).

Αναστολείς συμμεταφορέων νατρίου και γλυκόζης – SGLT-2

Οι SGLT-2 αναστολείς κατέχουν σημαντική θέση στη θεραπευτική φαρέτρα για ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, καθώς επάγουν σημαντική μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (21). Η αναμενόμενη βελτίωσή της μετά τη χρήση των συγκεκριμένων φαρμάκων ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό (συνήθως ως επιπρόσθετη αγωγή στη μετφορμίνη) είναι κατά προσέγγιση 0.8%. Ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας είναι μικρός και μπορούν να οδηγήσουν σε ελάττωση της περιφέρειας μέσης και του σπλαγχνικού λίπους. Επιπλέον, η χρήση τους έχει συσχετιστεί με μείωση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, επιβράδυνση της εξέλιξης της νεφροπάθειας καθώς και μείωση του αριθμού των νοσηλειών λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (6). Φαίνεται επίσης

πως μπορούν να μειώσουν την πίεση της πνευμονικής αρτηρίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (21).

Οι SGLT-2 αναστολείς δρουν παρεμποδίζοντας τους SGLT-2 υποδοχείς, με αποτέλεσμα την απέκκριση γλυκόζης στα ούρα και την περαιτέρω μείωση της γλυκόζης πλάσματος (22). Σε συνθήκες νορμογλυκαιμίας ή ήπιας υπεργλυκαιμίας το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο επαναρροφά σχεδόν όλη την ποσότητα της διηθούμενης γλυκόζης μέσω των συμμεταφορέων νατρίου-γλυκόζης. Οι SGLT-2 συμμεταφορείς βρίσκονται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και είναι υπεύθυνοι για το 90% της επαναρρόφησης της διηθούμενης γλυκόζης, ενώ οι SGLT-1 συμμεταφορείς επαναρροφούν το εναπομείναν 10%. Γλυκοζουρία εμφανίζεται, όταν η γλυκόζη πλάσματος ξεπερνά τα 180mg/dl. Στον σακχαρώδη διαβήτη η υπεργλυκαιμία επιτείνεται λόγω της μετατόπισης του ορίου για γλυκοζουρία στα 200-240mg/dl. Παρουσία διαβήτη η υπεργλυκαιμία (άμεσα) αλλά και η ενδονεφρική σύνθεση αγγειοτενσίνης (έμμεσα) προάγουν την αύξηση του μεγέθους των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων και την ταυτόχρονη έκφραση των SGLTS. Η αυξημένη έκφραση των SGLT πρωτεϊνών και του mRNA συμβάλλει στην αυξημένη επαναρρόφηση γλυκόζης που παρατηρείται στους διαβητικούς ασθενείς. Ταυτόχρονα, η εξαρτώμενη από τους SGLT-2 συμμεταφορείς επαναρρόφηση νατρίου οδηγεί σε αγγειοδιαστολή στο προσαγωγό αρτηριόλιο και σε σπειραματική υπερδιήθηση, οι οποίες αποκαθίστανται μέσω της δράσης των SGLT-2 αναστολέων. Ιδιαίτερα σημαντική είναι και η αντιφλεγμονώδης δράση των συγκεκριμένων φαρμάκων, διότι καταστέλλουν την παραγωγή των ελεύθερων οξειδωτικών ριζών, μειώνοντας την σπειραματοσκλήρυνση και βελτιώνοντας τη σωληναριακή ίνωση. Τέλος, αξίζει να αναφερθεί η επαγόμενη

αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη στον μυϊκό ιστό, η οποία συσχετίζεται με απώλεια θερμίδων (23).

Η δαπαγλιφλοζίνη έλαβε έγκριση τον Νοέμβριο του 2020 ως ενδεικνυόμενη φαρμακευτική αγωγή για ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, ανεξάρτητα από την παρουσία σακχαρώδη διαβήτη. Άλλα φάρμακα αυτής της κατηγορίας είναι ενδεικτικά η καναγλιφλοζίνη, η εμπαγλιφλοζίνη, η ερτουγλιφλοζίνη και η σοταγλιφλοζίνη (24).

Ορισμένες σπάνιες αλλά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν μετά τη θεραπεία με SGLT-2 αναστολείς είναι η διαβητική κετοξέωση, η οξεία νεφρική βλάβη, τα οστικά κατάγματα, η γάγγραινα Fournier (25). Η ευγλυκαιμική διαβητική κετοξέωση παρατηρείται πιο συχνά σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και σπανιότερα σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Κρίνεται ορθός ο έλεγχος των ούρων ή/και η μέτρηση κετονών πλάσματος κατά την έναρξη της θεραπείας και η εκ νέου μέτρηση σε περίπτωση συμπτωμάτων όπως ναυτία, έμετοι, δύσπνοια, κακουχία ανεξάρτητα από τα επίπεδα γλυκόζης αίματος (23). Όσον αφορά τις περιπτώσεις οξείας νεφρικής βλάβης, υπάρχει ισχυρή προειδοποίηση από τον FDA για παράγοντες κινδύνου/ συννοσηρότητες όπως η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ο μειωμένος όγκος πλάσματος, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο νεφρικής βλάβης. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται και στη συγχορήγηση με φάρμακα όπως είναι τα διουρητικά αγκύλης, οι αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, οι αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης II και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (6). Η χρήση των SGLT-2 αναστολέων συσχετίστηκε επίσης με αυξημένο κίνδυνο μυκητιασικών λοιμώξεων γεννητικών οργάνων ιδίως σε ηλικιωμένους (23), ενώ στη μελέτη CANVAS η

καναγλιφλοζίνη ενοχοποιήθηκε για αυξημένο κίνδυνου ακρωτηριασμού(του μεγάλου δαχτύλου ή των μεταταρσίων) συγκριτικά με την αγωγή με placebo (6). Τέλος, αυξημένος καταγματικός κίνδυνος διαπιστώθηκε σε μελέτες που αφορούσαν τη θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη και καναγλιφλοζίνη (6).

Μετφορμίνη

Η μετφορμίνη (διμεθυλδιγουανίδιο) αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής για την ελάττωση της γλυκόζης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Προέρχεται από τη γαλεγίνη, ένα φυσικό προϊόν του φυτού *Galega officinalis*, γνωστό στην Ευρώπη ήδη από τον μεσαίωνα. Αποτελεί ασφαλές και αποτελεσματικό φάρμακο με πολλαπλές δράσεις και μοριακούς μηχανισμούς, οι οποίοι δεν έχουν αποκρυπτογραφηθεί πλήρως, παρά το γεγονός ότι χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη πάνω από 60 έτη (26). Οι σημαντικότερες επιδράσεις της μετφορμίνης στον σακχαρώδη διαβήτη σχετίζονται με την επαγόμενη μείωση της παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ. Η μετφορμίνη αναστέλλει το σύμπλοκο I από την αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων, μειώνοντας την μιτοχονδριακή παραγωγή της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP). Ο λόγος ATP προς τους μεταβολίτες διφωσφορική αδενοσίνη και μονοφωσφορική (ADP και AMP) θεωρείται ένας από τους πιθανούς μηχανισμούς, μέσω του οποίου η μετφορμίνη μειώνει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Συνέπεια του αυξημένου λόγου AMP/ATP αποτελεί η ενεργοποίηση της AMP κινάσης (AMPK), αναστολέα της ηπατικής λιπογένεσης και γλυκονεογένεσης (27).

Εκτός από την αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και τη μείωση την ηπατικής γλυκονογένεσης υπάρχουν ενδείξεις πως η μετφορμίνη επιδρά στο κέντρο όρεξης στον υποθάλαμο αλλά και το εντερικό μικροβίωμα (28). Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων καταστέλλει την όρεξη βρίσκονται υπό διερεύνηση. Η μεταβολική οξέωση σε ποικίλες χρόνιες νόσους, όπως η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια συνδέεται με ανορεξία και μειωμένη πρόσληψη πρωτεϊνών. Η μετφορμίνη προάγει την παραγωγή γαλακτικού οξέος μέσω της καταστολής του συμπλόκου I από την αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων. Η επακόλουθη αναστολή της μιτοχονδριακής αναπνοής εκτρέπει τη γλυκόζη προς την αναερόβια οδό και την επακόλουθη παραγωγή γαλακτικού, ιδίως μεταγευματικά. Με αυτό τον τρόπο η ήπια επαγόμενη από το γαλακτικό μεταβολική οξέωση μπορεί να οδηγήσει σε καταστολή της όρεξης. Επίσης η μετφορμίνη φαίνεται πως αυξάνει την έκκριση του GLP-1 και του ανορεξιογόνου πεπτιδίου YY (PYY). Σε μελέτες με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου φάνηκε ακόμη ότι η θεραπεία με μετφορμίνη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 οδηγεί σε μειωμένο μεταβολισμό στην παραϊπποκάμπεια έλικα, το κάτω έσω τμήμα του προμετωπιαίου φλοιού και την ατρακτοειδή έλικα. Οι ανωτέρω εγκεφαλικές περιοχές σχετίζονται με τη σημασιολογική μνήμη, την ανταμοιβή και πιθανόν με αλλαγές στη σχέση τροφής-επιβράβευσης. Η ενέσιμη μετφορμίνη στο κοιλιακό σύστημα του εγκεφάλου (ICV) βρέθηκε ακόμη πως μπορεί να προκαλέσει μειωμένη πρόσληψη τροφής, μειώνοντας την υποθαλαμική έκφραση του ορεξιογόνου νευροπεπτιδίου Υ σε μελέτη που αφορούσε τρωκτικά. Επιπρόσθετα, η μετφορμίνη μπορεί να διέρχεται μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού προσεγγίζοντας εγκεφαλικές περιοχές, όπως ο υποθάλαμος, ασκώντας άμεση επίδραση στο ΚΝΣ (27).

Αξίζει να αναφερθεί η αντιφλεγμονώδης δράση του φαρμάκου, ιδιότητα που δεν παρουσιάζουν άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα όπως η ινσουλίνη ή οι σουλφονουλουρίες. Σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών η χρήση της μετφορμίνης είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της γονιμότητας, μειώνοντας τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως είναι η ιντερλευκίνη (IL)-6 και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF)-α. Σε ζωικά μοντέλα φάνηκε επίσης η αντιγηραντική δράση (22), η οποία ασκείται μέσω καταστολής της λειτουργίας του συμπλέγματος mTOR. Η αυξημένη δραστηριότητα του τελευταίου σχετίζεται με τη γήρανση και με πολλαπλές συσχετιζόμενες με αυτή συννοσηρότητες (27). Σημαντική θέση κατέχει και στο εντερικό μικροβίωμα. Πιο συγκεκριμένα αυξάνει τον αποικισμό του εντέρου των διαβητικών από είδη όπως *Escherichia* και *Akkermansia muciniphila* (29). Μελέτες έχουν συσχετίσει τον αποικισμό του εντέρου από *Akkermansia muciniphila* με βελτίωση του μεταβολικού φαινοτύπου (27). Επιπρόσθετα, επιδημιολογικά δεδομένα αποκαλύπτουν πως η μετφορμίνη έχει αντινεοπλασματικές ιδιότητες, οι οποίες φαίνεται να σχετίζονται τόσο με άμεσο όσο και με έμμεσο τρόπο δράσης του φαρμάκου. Το κύριο μονοπάτι (άμεσος τρόπος δράσης) αφορά την παρεμπόδιση του συμπλόκου I από την αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων, που οδηγεί σε εξάντληση της ενέργειας στα καρκινικά κύτταρα, διακοπή πολλαπλασιασμού και απόπτωση. Σχετικά με τον έμμεσο τρόπο δράσης σχετίζεται με τη φαρμακοεπαγόμενη μείωση της γλυκονεογένεσης, την αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, τη μείωση των συνολικών επιπέδων ινσουλίνης και των επιπέδων IGF-1 (insulin growth factor-1). Καθώς η υπερινσουλιναιμία συνδέεται με χρόνια φλεγμονή και ογκογένεση, η μείωσή της κατέχει σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση του καρκίνου (30).

Στις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου συγκαταλέγονται η διάρροια, η ναυτία, ο έμετος, το κοιλιακό άλγος και το αίσθημα μετεωρισμού. Συνήθως παρατηρούνται πιο συχνά με τα σκευάσματα άμεσης αποδέσμευσης παρά με τα βραδείας αποδέσμευσης (31). Η δυσγευσία αποτελεί επίσης συχνή παρενέργεια (27). Η θεραπεία με μετφορμίνη δεν ενδείκνυται σε περιπτώσεις χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας με $eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$, σε καταστάσεις ιστικής υποξίας που σχετίζονται με διαβήτη (μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου) και σε ηπατική ανεπάρκεια, δηλητηρίαση από αλκοόλ. Σπάνια παρενέργεια αποτελεί η γαλακτική οξέωση με επίπτωση 2.4-9 περιπτώσεις/100.000 ασθενείς/έτος (32). Τέλος, η μακροχρόνια χρήση μετφορμίνης έχει συσχετιστεί με μείωση των επιπέδων της βιταμίνης B12. Συστήνεται έλεγχος της βιταμίνης όταν υπάρχει ισχυρή κλινική υποψία έλλειψης όπως ανεξήγητη μακροκυτταρική αναιμία, νευρολογική σημειολογία, περιφερική νευροπάθεια αλλά και σε άλλες περιπτώσεις όπως είναι η προϋπάρχουσα διαβητική ή αυτόνομη νευροπάθεια, η μακροχρόνια θεραπεία με μετφορμίνη και η ηλικία > 65 ετών (33).

Θειαζολιδινεδιόνες

Οι θειαζολιδινεδιόνες αποτελούν αγωνιστές των PPAR- γ υποδοχέων (peroxisome proliferator activated receptor γ , υποδοχείς που ενεργοποιούνται από πολλαπλασιαστές των υπεροξειδιοσωμάτων). Η ενεργοποίηση των PPAR- γ υποδοχέων οδηγεί σε μείωση της γλυκόζης μέσω αύξησης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Περαιτέρω ενεργοποίηση των συγκεκριμένων υποδοχέων στα λιποκύτταρα επάγει τη μείωση των φλεγμονωδών κυτταροκινών και των

ελεύθερων λιπαρών οξέων και αυξάνει την αδιπονεκτίνη, συμβάλλοντας στην αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Οι θειαζολιδινεδιόνες αποτελούν τη μοναδική ομάδα αντιδιαβητικών φαρμάκων που στοχεύουν πρωταρχικά στην αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία είναι χαρακτηριστική στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Κύριοι εκπρόσωποι της συγκεκριμένης κατηγορίας φαρμάκων είναι η ροσιγλιταζόνη και η πιογλιταζόνη. Μεγάλη μετανάλυση το 2007 συνέδεσε τη χρήση της ροσιγλιταζόνης με αυξημένο κίνδυνο για ισχαιμικά καρδιαγγειακά συμβάματα, οπότε το πλέον χρησιμοποιούμενο φάρμακο είναι η πιογλιταζόνη (34). Η θεραπεία με τα συγκεκριμένα φάρμακα προκαλεί μείωση της γλυκόζης νηστείας αλλά και της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας, μέσω ελάττωσης της ινσουλινοαντίστασης, επιτρέποντας στην ενδογενή ινσουλίνη να είναι πιο αποτελεσματική. Η κύρια δράση τους αφορά τον λιπώδη ιστό, όπου μέσω ενεργοποίησης των PPAR-γ υποδοχέων πραγματοποιείται διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων σε λιποκύτταρα και προωθείται η εναπόθεση λίπους στον υποδόριο ιστό. Ταυτόχρονα σημειώνεται ελάττωση των τριγλυκεριδίων στο ήπαρ και την περιφέρεια και μειωμένη δραστηριότητα των λιποκυττάρων στον σπλαγχνικό λιπώδη ιστό (35). Ιδιαίτερα ευνοϊκή είναι η επίδραση της πιογλιταζόνης στο λιπιδαιμικό προφίλ, διότι φαίνεται να αυξάνει την HDL χοληστερόλη και το μέγεθος των μικρών σωματιδίων της LDL χοληστερόλης, μειώνοντας τα τριγλυκερίδια. Επιπλέον η χρήση της σχετίζεται με βελτίωση της στεάτωσης, φλεγμονής και ίνωσης στη μη αλκοολικής αιτιολογίας στεατοηπατίτιδα (NASH) (34). Στη μελέτη Proactive, όπου συμμετείχαν ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, η πιογλιταζόνη σε σχέση με την placebo αγωγή μείωσε το δευτερογενές καταληκτικό σημείο. Αυτό αφορούσε την ολική θνητότητα, τα μη

θανατηφόρα εμφράγματα του μυοκαρδίου και τα εγκεφαλικά επεισόδια ($HR = 0.84$, $p = 0.027$). Παράλληλα συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, χωρίς όμως αυξημένη θνητότητα (35).

Στις παρενέργειες της πιογλιταζόνης συγκαταλέγεται το οίδημα ωχράς κηλίδας, η κατακράτηση υγρών και το οίδημα κάτω άκρων, που δύναται να αυξήσουν τον κίνδυνο νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (34), καθώς και ο αυξημένος κίνδυνος οστικών καταγμάτων (36). Η επιρρέπεια στα κατάγματα φαίνεται να σχετίζεται με αλλαγές στην αρχιτεκτονική της φλοιώδους μοίρας των οστών (34). Τέλος, ενδιαφέρον παρουσιάζει μεγάλη μετανάλυση η οποία συνέδεσε τη χρήση της πιογλιταζόνης με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου ουροδόχου κύστεως (14 περιπτώσεις στην ομάδα της πιογλιταζόνης έναντι 6 περιπτώσεων στην ομάδα placebo). Αρκετές μελέτες ακολούθησαν που δεν κατέγραψαν παρόμοιο κίνδυνο (35) .

Ινσουλίνη

Το 2022 συμπληρώθηκαν 100 έτη από την ανακάλυψη της ινσουλίνης, η οποία θεωρείται θεμελιώδης, καθώς μετέτρεψε τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 από θανατηφόρο νόσημα σε χρόνια, ιατρικά ελεγχόμενη ασθένεια (37). Κλινικές εκδηλώσεις του σακχαρώδους διαβήτη όπως η πολυουρία, ήταν ήδη γνωστές για περισσότερα από 3.500 έτη από την πρώτη περιγραφή σε αιγυπτιακό πάπυρο το 1550 π.Χ. Ωστόσο μόνο μετά την ανακάλυψη της ινσουλίνης κατέστη δυνατή η διαχείριση του χρόνιου αυτού νοσήματος (38). Η ύπαρξη της παγκρεατικής ορμονικής έκκρισης διαπιστώθηκε για πρώτη φορά το 1890 όταν Γερμανοί επιστήμονες παρατήρησαν την εκδήλωση γλυκοζουρίας και

πολυουρίας σε σκύλους μετά από παγκρεατεκτομή. Η πεποίθηση ότι υπάρχει ένα παγκρεατικό μόριο με αντι-υπεργλυκαιμικές και αντι-γλυκοζουρικές δράσεις ώθησε σε επιπρόσθετα πειράματα τα έτη που ακολούθησαν. Η ενσωμάτωση των μέχρι τότε θεραπευτικών δεδομένων στην καθιέρωση της θεραπείας ανθρώπων με σακχαρώδη διαβήτη απέτυχε είτε λόγω μη αποτελεσματικότητας είτε λόγω τοξικών παρενεργειών των υπό μελέτη σκευασμάτων. Το 1921 η ομάδα του Frederick Banting από το Πανεπιστήμιο του Τορόντο με συμμετοχή των J.R Macleod, Charles Best και James Collip, παρασκεύασαν το πρώτο εκχύλισμα ινσουλίνης κατάλληλο για ανθρώπινη χρήση. Ακολούθησαν αρκετά πειράματα και τελικά ο πρώτος ασθενής με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 Leonard Thompson έλαβε το εκχύλισμα ινσουλίνης σε ενέσιμη μορφή στο Γενικό Νοσοκομείο του Τορόντο το 1922 (39).

Η ενδογενής ινσουλίνη εκκρίνεται από τα β' κύτταρα του παγκρέατος στο πυλαίο φλεβικό σύστημα με σκοπό να διατηρήσει τη συγκέντρωση της γλυκόζης πλάσματος σε ένα στενό εύρος από 3.5 έως 7mmol/L σε όλη τη διάρκεια της ημέρας. Ο ανωτέρω μηχανισμός επιτυγχάνεται με την έκκριση βασικής ινσουλίνης σε κατάσταση νηστείας, η οποία αποτελεί περίπου το 40% της συνολικής 24ωρης παγκρεατικής έκκρισης, αλλά και μέσω έκκρισης ώσεων ινσουλίνης ως απάντηση στα γεύματα. Η έκκριση ινσουλίνης έχει ως σκοπό να περιορίσει την ηπατική γλυκονεογένεση και λιπόλυση σε κατάσταση νηστείας, η οποία επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες όπως είναι η φυσική δραστηριότητα, ο δείκτης μάζας σώματος και ο τόνος του συμπαθητικού (39). Μεταγευματικά εκκρίνονται ώσεις ινσουλίνης ως απάντηση στην πρόσληψη τροφής αλλά και ορμόνες του γαστρεντερικού στο πλαίσιο του ινκρετινικού φαινομένου. Η μεταγευματική έκκριση ινσουλίνης πραγματοποιείται δέκα λεπτά

περίπου μετά την είσοδο της τροφής στο στομάχι και αποτελεί την κεφαλική φάση έκκρισης. Επομένως, ανεξάρτητα της σύστασης των γευμάτων, τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης διατηρούνται σε σταθερά επίπεδα μέσω της αυξημένης χρησιμοποίησης της γλυκόζης στην περιφέρεια και της παρεμπόδισης της παραγωγής της στο ήπαρ. Βάση του ανωτέρου φυσιολογικού μηχανισμού, η εξωγενής χορήγηση ινσουλίνης ως θεραπεία υποκατάστασης στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 αποτελεί πρόκληση. Η αναγκαιότητα μίμησης τόσο της βασικής όσο και της μεταγευματικής έκκρισης ινσουλίνης οδήγησε στην κυκλοφορία σκευασμάτων μακράς και βραχείας διάρκειας δράσης αντίστοιχα (39) .

Ύστερα από έναν περίπου αιώνα χρήσης της ινσουλινοθεραπείας, υπάρχουν πολλά διαθέσιμα σκευάσματα, τα οποία παρατίθενται στον πίνακα που ακολουθεί. Η πλέον χρησιμοποιούμενη είναι η ανασυνδυασμένη ινσουλίνη και τα ανάλογά της (38).

Είδη ινσουλίνης και χρόνος δράσης

Είδος	Έναρξη δράσης	Μέγιστη δράση	Διάρκεια δράσης
Ανάλογα υπερταχείας δράσης			
Ινσουλίνη fast acting aspart	4 λεπτά	1-3 ώρες	3-5 ώρες
	2 λεπτά	1-2 ώρες	~4-6 ώρες

Ινσουλίνη lispro aabc			
Ανάλογα ταχείας δράσης			
Ινσουλίνη lispro	10-15 λεπτά	1-2 ώρες	3-5 ώρες
Ινσουλίνη aspart	10-15 λεπτά	1-3 ώρες	3-5 ώρες
Ινσουλίνη glulisine	10-15 λεπτά	1-2 ώρες	2-4 ώρες
Ινσουλίνη βραχείας δράσης			
Ινσουλίνη regular	30 λεπτά	2-3 ώρες	6.5 ώρες
Ινσουλίνη ενδιάμεσης δράσης			
NPH ινσουλίνη	1-3 ώρες	5-8 ώρες	~18 ώρες
Ανάλογα μακράς δράσης			
Ινσουλίνη glargine	1.5 ώρες	Χωρίς κορύφωση	~24 ώρες
	~6 ώρες	Χωρίς κορύφωση	24-36 ώρες

Ινσουλίνη glargine U-300			
Ινσουλίνη detemir	3-4 ώρες	6-8 ώρες	~24 ώρες
Ινσουλίνη degludec	30-90 λεπτά	Χωρίς κορύφωση	~42 ώρες

Επιπλέον, κυκλοφορούν μείγματα ινσουλίνης, τα οποία προσφέρουν το πλεονέκτημα των λιγότερων ενέσεων και προλαμβάνουν τυχόν λάθη κατά την ανάμειξη των ινσουλινών. Ωστόσο, επειδή ο λόγος των συστατικών που εμπεριέχονται δεν μπορεί να τροποποιηθεί είναι καταλληλότερα για ασθενείς με σταθερό τρόπο ζωής (38). Η ανάγκη αποφυγής πολλαπλών ενέσεων αλλά και αντιμετώπισης προβλημάτων όπως η ασταθής απορρόφηση της ινσουλίνης και η πρωινή υπεργλυκαιμία μετά τη χορήγηση της βασικής ινσουλίνης ώθησαν στη δημιουργία αντλιών υποδόριας χορήγησης ινσουλίνης (40). Ταυτόχρονα, στους ασθενείς που υποβάλλονται σε πολλαπλές ενέσεις ινσουλίνης είναι αναγκαία η παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης, προκειμένου να ρυθμιστούν οι δόσεις της απαιτούμενης ινσουλίνης ώστε να αποφευχθούν οι μεγάλες διακυμάνσεις της γλυκόζης και η υπογλυκαιμία. Στην επίτευξη των ανωτέρω στόχων οδήγησε η δημιουργία συστημάτων συνεχούς παρακολούθησης της γλυκόζης (CGM), τα οποία μέσω καταγραφής των συγκεντρώσεων γλυκόζης στο διάμεσο υγρό επιτρέπουν στους ασθενείς την τιτλοποίηση των δόσεων ινσουλίνης με αποτελεσματικότητα και ασφάλεια (39). Δεδομένα από κλινικές

μελέτες δείχνουν ότι η χρήση τους κατέχει σημαντική θέση στη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1 (39), ενώ πολλές αντλίες χρησιμοποιούν πλέον κλειστά κυκλώματα με αυτοματοποιημένο υπολογισμό της δόσης ινσουλίνης βάση των καταγραφών γλυκόζης της αντλίας (37).

Σχετικά με την ινσουλινοθεραπεία στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, η έναρξη της βασικής ινσουλίνης ως επιπρόσθετη αγωγή στα άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα αποτελεί το πρώτο βήμα προκειμένου τα επιτευχθεί ο γλυκαιμικός στόχος ($HbA1c < 7\%$). Τα μακράς δράσης ανάλογα σχετίζονται με λιγότερα επεισόδια νυχτερινών υπογλυκαιμιών συγκριτικά με την ινσουλίνη NPH, ωστόσο δεν υπάρχει ανωτερότητα μεταξύ των δύο κατηγοριών όσον αφορά τον γλυκαιμικό έλεγχο. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 βασίζεται εξ ολοκλήρου στη χορήγηση ινσουλίνης. Μεταανάλυση που συνέκρινε τα ανάλογα βασικής ινσουλίνης ανέδειξε μεγαλύτερη επίδραση των αναλόγων glargine και detemir στα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης συγκριτικά με την NPH ινσουλίνη, με μικρότερο κίνδυνο νυχτερινής και σοβαρού βαθμού υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (39). Επιπλέον αξιοσημείωτη είναι και η συμβολή του φαρμάκου στον σακχαρώδη διαβήτη κύησης. Αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής και δεν ενέχει κινδύνους για το έμβρυο, καθώς δεν φαίνεται να διέρχεται τον πλακούντα σε μετρήσιμο ποσοστό (41).

Σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να τονιστεί πως η υπογλυκαιμία αποτελεί απότοκο κάθε είδους ινσουλινοθεραπείας. Η πλειονότητα των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 δεν εμφανίζουν υπογλυκαιμία κατά την έναρξη της θεραπείας με ανάλογο βασικής ινσουλίνης. Ωστόσο και στους δύο τύπους διαβήτη (1 και 2) η υπογλυκαιμία μπορεί να μην γίνει αντιληπτή

ειδικά τη νύχτα, εκτός εάν πραγματοποιείται συνεχής καταγραφή γλυκόζης. Ένα ακόμη ζήτημα που προκύπτει αφορά τη συσχέτιση της υπογλυκαιμίας με τον γλυκαιμικό έλεγχο, η οποία φαίνεται να είναι αντίστροφη. Πιο συγκεκριμένα μελέτες δείχνουν ότι οι ασθενείς που δεν καταφέρνουν να επιτύχουν τον γλυκαιμικό στόχο (όπως ορίζεται με βάση τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη) παρουσιάζουν περισσότερα υπογλυκαιμικά επεισόδια σε σύγκριση με τους ασθενείς που έχουν καλύτερη γλυκαιμική ρύθμιση. Σοβαρή αλλά όχι τόσο συχνή διαταραχή αποτελεί και η ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία, η οποία απαντάται σπανιότερα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Εκδηλώνεται οξέως, όταν τα συμπτώματα από το αυτόνομο νευρικό σύστημα αγνοούνται ή μπορεί να διαλάθει χρονίως ειδικότερα σε ηλικιωμένους ασθενείς με μεγάλη διάρκεια νόσου (42). Δερματικές επιπλοκές έχουν επίσης συνδεθεί με την ινσουλινοθεραπεία. Η λιποϋπερτροφία αποτελεί τη συχνότερη από αυτές και εκδηλώνεται με μαλακής σύστασης δερματικά οζίδια κυρίως σε ασθενείς με πρόσφατη έναρξη θεραπείας, χαμηλό δείκτη μάζας σώματος και νεαρή ηλικία. Συνδέεται με μειωμένη απορρόφηση ινσουλίνης και αντιμετωπίζεται με συχνή εναλλαγή των θέσεων έγχυσης. Η λιποατροφία, η απώλεια του υποδόριου λίπους στο σημείο έγχυσης της ινσουλίνης, έχει μειωθεί σε συχνότητα μετά την χρησιμοποίηση ανασυνδυασμένων αναλόγων ινσουλίνης. Τοπικές αλλεργικές αντιδράσεις όπως ερύθημα και κνησμός μπορεί ενίοτε να παρατηρηθούν. Συνήθως είναι παροδικές και υποχωρούν σε λίγες εβδομάδες. Τέλος, το περιφερικό οίδημα αποτελεί εύκολα αναγνωρίσιμη επιπλοκή. Συμβαίνει είτε στην αρχή της θεραπείας είτε ύστερα από μεγάλη αλλαγή στη δόση του φαρμάκου. Συνήθως είναι αυτοπεριοριζόμενο και δεν συστήνεται η χρήση διουρητικών παρά μόνο μείωση της δόσης της ινσουλίνης (43).

Σουλφονουλουρίες

Οι σουλφονουλουρίες αποτελούν ομάδα αντιδιαβητικών φαρμάκων που επάγουν τη μείωση της γλυκόζης πλάσματος μέσω αύξησης της έκκρισης ινσουλίνης από το πάγκρεας. Χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα αντιδιαβητικά δισκία ή ινσουλίνη (44). Οι σουλφονουλουρίες διακρίνονται σε δύο κατηγορίες. Στις σουλφονουλουρίες πρώτης γενιάς ανήκουν η τολβουταμίδα, η χλωροπροπαμίδα, η καρβουταμίδα και η τολαζαμίδα. Το 1955 η τολβουταμίδα χρησιμοποιήθηκε στην κλινική πράξη στις ΗΠΑ και 15 έτη αργότερα κυκλοφόρησαν οι δεύτερης γενιάς σουλφονουλουρίες, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται οι γλιβενκλαμίδα, η γλικλαζίδα, η γλιπιζίδη και η γλιβορνουρίδη. Οι πλέον χρησιμοποιούμενες είναι οι σουλφονουλουρίες δεύτερης γενιάς. Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η αύξηση βάρους, η υπογλυκαιμία, η χαμηλή συγγένεια με τους υποδοχείς αλλά και τα καρδιαγγειακά συμβάματα, οδήγησαν στην απόσυρση της πρώτης κατηγορίας (45).

Η δράση της συγκεκριμένης κατηγορίας φαρμάκων ασκείται μέσω παρεμπόδισης των ATP ευαίσθητων διαύλων K στα β κύτταρα του παγκρέατος, η οποία οδηγεί σε έκκριση ινσουλίνης (46). Δίαυλοι K εξαρτώμενοι από το ATP απαντώνται σε αρκετούς ιστούς, όπως είναι τα νησίδια του παγκρέατος, η καρδιά, ο σκελετικός μυς και ο εγκέφαλος. Η μείωση των επιπέδων του ενδοκυττάριου ATP οδηγεί σε διάνοξη των διαύλων K με επακόλουθο την υπερπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης. Σε φυσιολογικές συνθήκες η δραστηριότητα των διαύλων K στα β κύτταρα του παγκρέατος βρίσκεται σε ισορροπία. Η ενεργοποίησή τους μπορεί να εμποδίσει την έκκριση ινσουλίνης

και αντίστροφα η παρεμπόδισή τους διεγείρει την απελευθέρωση της ινσουλίνης. Η ενδοκυττάρια συγκέντρωση ασβεστίου συμμετέχει επίσης στην παραπάνω διαδικασία. Σε μη διεγερμένα β κύτταρα η συγκέντρωση ασβεστίου διατηρείται σταθερή σε χαμηλά επίπεδα ελεγχόμενα από την Ca-ATPάση στη μεμβράνη και το ενδοπλασματικό δίκτυο. Με την αύξηση των επιπέδων γλυκόζης η κυτταρική μεμβράνη εκπολώνεται με αποτέλεσμα την εισροή ιόντων ασβεστίου διαμέσου των διαύλων, την επαγόμενη αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ασβεστίου και τελικά την εξωκυττάρωση της ινσουλίνης . Οι διάυλοι K διαθέτουν ένα οκταμερές σύμπλεγμα, το οποίο αποτελείται από 4 υποομάδες της πρωτεΐνης Kir6.x και 4 υποομάδες του υποδοχέα των σουλφονυλουριών SURX. Η υποομάδα Kir6.x διαθέτει τους υποδοχείς Kir6.1 και Kir6.2 και η υποομάδα SURX τους SUR1 και SUR2 με τους υποτύπους SUR2a ή SUR2b αντίστοιχα. Διαφορετικοί συνδυασμοί των ανωτέρω υποδοχέων σχηματίζουν διαύλους K με διαφορετική ευαισθησία στη δράση των σουλφονυλουριών . Στόχος δράσης των φαρμάκων είναι ο SUR υποδοχέας με τις υπομονάδες του. Επομένως, σουλφονυλουρίες με διαφορετική δομή προσδένονται στους αντίστοιχους υποδοχείς, με αποτέλεσμα η επίδρασή τους στα κύτταρα να διαφέρει (45).

Σε κατάσταση παροδικής ισχαιμίας του μυοκαρδίου οι ATP ευαίσθητοι διάυλοι K ανοίγουν. Το φαινόμενο αυτό, γνωστό ως ischemic preconditioning δρα προστατευτικά, διότι μειώνει το μεταφορτίο της καρδιάς και προάγει την περιφερική αγγειοδιαστολή. Συνεπώς, σουλφονυλουρίες που προσδένονται στους ανωτέρω υποδοχείς και αλληλεπιδρούν με την υπομονάδα SUR μπορεί να έχουν αρνητική επίδραση στο καρδιαγγειακό.

Έχουν παρέλθει πάνω από 40 έτη από τη δημοσίευση της UGDP (University Group Diabetes Program) σύμφωνα με την οποία φάνηκε συσχέτιση της πρώτης γενιάς σουλφονουλουρίας τολβουταμίδης με αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακού θανάτου (σύγκριση του φαρμάκου με placebo αγωγή 26 έναντι 10 περιπτώσεων $p < 0.005$). Ωστόσο, η νεότερη μελέτη UKPDS δεν ανάδειξε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο μετά τη χρήση των σουλφονουλουριών. Σε άλλη μετανάλυση φάνηκε ότι ο συνολικός κίνδυνος και ο κίνδυνος καρδιαγγειακής θνητότητας ήταν μικρότερος με τη γλικλαζίδη και τη γλιμεπριδίδη σε σύγκριση με την γλιβενκλαμίδη (συνολική θνητότητα με τη γλικλαζίδη 0.65, 95% CI 0.53-0.79). Γενικότερα, τα δεδομένα από μεταanalύσεις που αφορούν τις σουλφονουλουρίες δεύτερης γενιάς είναι περιορισμένα και όσα έχουμε στη διάθεσή μας δεν αποδεικνύουν σαφή συσχέτιση των σουλφονουλουριών με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Αξιοσημείωτα είναι και τα δεδομένα από τη μελέτη Carolina, η οποία συνέκρινε την καρδιαγγειακή ασφάλεια και τη γλυκαιμική ρύθμιση μεταξύ ασθενών που έλαβαν γλιμεπριδίδη έναντι αυτών που έλαβαν λινagliπτίνη. Και οι δύο κατηγορίες φαρμάκων φάνηκαν ασφαλείς και αποτελεσματικές στη μείωση της γλυκόζης με τις σουλφονουλουρίες να αποτελούν οικονομική εναλλακτική θεραπεία μετά τη μετφορμίνη (46).

Σχετικά με τη γλυκαιμική ρύθμιση παρατηρείται μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης της τάξεως του 1-2% μετά τη χρήση των σουλφονουλουριών. Εξίσου σημαντικά είναι το χαμηλό κόστος και η καλή ανοχή από το γαστρεντερικό σύστημα (47). Επιπρόσθετα, μαζί με τις γλινίδες φαίνεται να ασκούν εξωπαγκρεατική δράση όπως είναι η μείωση του ρυθμού κάθαρσης της ινσουλίνης από το ήπαρ, η μείωση της έκκρισης γλυκαγόνης και η ενίσχυση της ευαισθησίας των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης στον

σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (45). Αξίζει ακόμη να αναφερθεί και η θέση τους στον σακχαρώδη διαβήτη κύησης, παρά το γεγονός ότι τα από του στόματος δισκία αποφεύγονται στην εγκυμοσύνη. Η υπεργλυκαιμία κατά την οργανογένεση σχετίζεται με περιγεννητικές ανωμαλίες, προεκλαμψία, πρόωρο τοκετό και περιγεννητική θνησιμότητα. Συνεπώς είναι καθοριστικής σημασίας η μείωσή της (2). Σημαντικό μειονέκτημα αποτελεί η υπογλυκαιμία. Οι διαφορές στη χημική δομή και το φαρμακοδυναμικό προφίλ τους εξηγούν τη διαφορετική πιθανότητα πρόκλησης υπογλυκαιμίας των σουλφονουλουριών. Η γλιβενκλαμίδα συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας συγκριτικά με τη γλικλαζίδη, τη γλιμεπιρίδη και τη γλιπιζίδη, με την πιθανότητα σοβαρής υπογλυκαιμίας να είναι μικρή (46). Τέλος, το 90% των σουλφονουλουριών συνδέονται με τις πρωτεΐνες πλάσματος αλληλεπιδρώντας κατ' αυτόν τον τρόπο με αρκετά φάρμακα, όπως τα σαλικυλικά, οι σουλφοναμίδες και η βαρφαρίνη (2).

Μεγλιτινίδες

Οι μεγλιτινίδες είναι ινσουλινοτρόποι παράγοντες που έλαβαν έγκριση για την θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 το 2000. Στην κατηγορία αυτή των αντιδιαβητικών φαρμάκων ανήκουν η ρεπαγλινίδη και η νατεγλινίδη. Ασκούν τη δράση τους πάνω σε ATP-εξαρτώμενους διαύλους καλίου στα β κύτταρα του παγκρέατος και τελικό αποτέλεσμα είναι η έκκριση ινσουλίνης. Είναι, επομένως, εκκριταγωγά μόρια, αλλά με πιο ταχεία υπογλυκαιμική δράση και μικρότερη διάρκεια δράσης συγκρινόμενα με τις σουλφονουλουρίες. Ο συνδυασμός της ταχείας έναρξης δράσης και μικρότερης ημιζωής σε σχέση με τις

σουλφονουλουρίες οδηγεί σε μείωση των επιπέδων γλυκόζης αίματος μεταγευματικά, παρεμποδίζοντας παράλληλα τα επεισόδια υπογλυκαιμίας (48),(49) .

Το θεωρητικό αυτό πλεονέκτημα που έχουν οι μεγλιτινίδες σε σύγκριση με τις σουλφονουλουρίες (ικανοποιητικός γλυκαιμικός έλεγχος, επίτευξη στόχου σε τιμές HbA1c με παράλληλη αποφυγή υπογλυκαιμικών επεισοδίων και κατ' επέκταση νευρολογικών επιπλοκών) έχει οδηγήσει στη δοκιμαστική τους χρήση σε υποτύπους σακχαρώδη διαβήτη (50),(51). Ένα τέτοιο παράδειγμα αφορά την χρήση των μεγλιτινιδών σε μικρή σειρά ασθενών με HNF1A-MODY (MODY 3) (50). Η ρεπαγλινίδη ειδικότερα έχει χρησιμοποιηθεί επίσης σε μεμονωμένες περιπτώσεις μόνιμου νεογνικού σακχαρώδη διαβήτη [Permanent neonatal diabetes mellitus (PNDM)] (51).

Ενδιαφέρον επίσης είναι το γεγονός ότι οι μεγλιτινίδες παρουσιάζουν μικρότερη τοξικότητα στα β παγκρεατικά κύτταρα (και επαγωγή προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου – απόπτωσης αυτών) σε σύγκριση με τις σουλφονουλουρίες. Μία δυνητική ανησυχία αποτελεί η μη εκλεκτική δράση σε ATP-εξαρτώμενους διαύλους καλίου των μεγλιτινιδών, καθώς αυτοί πέρα από το πάγκρεας ανευρίσκονται, επί παραδείγματι, στο μυοκάρδιο. Συγκεκριμένα η ρεπαγλινίδη έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να δράσει στους καρδιακούς διαύλους καλίου. Αυτό, ωστόσο, μεταφράστηκε σε θετικό πρόσημο όταν εξετάστηκε η επίδραση στο καρδιαγγειακό προφίλ της ρεπαγλινίδης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Ο άλλος φαρμακευτικός εκπρόσωπος της ομάδας των μεγλιτινιδών, η νατεγλινίδη, φάνηκε να έχει ουδέτερη επίδραση στο καρδιαγγειακό λόγω εκλεκτικότητας της δράσης της στο παγκρεατικό ιστό (48).

Τιρζεπατίδη

Η τιρζεπατίδη αποτελεί μία καινούρια θεραπευτική επιλογή για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, η οποία έλαβε έγκριση από τον FDA, τον EMA καθώς και από άλλες περιοχές παγκοσμίως (52),(53),(54). Η τιρζεπατίδη αποτελεί καινοτόμο διπλό αγωνιστή υποδοχέων GLP1 και GIP (Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide – γλυκοζοεξαρτώμενο ινσουλινοτρόπο πολυπεπτίδιο) (53).

Τα πεπτίδια GIP και GLP1, γνωστά και ως ινκρετίνες, αποτελούν ορμόνες οι οποίες απελευθερώνονται από το έντερο ως απάντηση στην πρόσληψη τροφής και διεγείρουν την απελευθέρωση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Πιο συγκεκριμένα το πεπτίδιο GIP εμποδίζει τη γαστρική εκκριτική δραστηριότητα, διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης, προάγει τη λιπογένεση και παρεμποδίζει τη λιπόλυση, με δράση εφάμιλλη της ινσουλίνης (52),(55). Επιπρόσθετα έχει αποδειχθεί ότι το GIP πεπτίδιο διατηρεί την ικανότητα να διεγείρει την έκκριση γλυκαγόνης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ακόμα και σε περίοδο υπεργλυκαιμίας (55). Το GLP1 πεπτίδιο παρεμποδίζει την έκκριση γλυκαγόνης, επιβραδύνει τη γαστρική κένωση και προάγει το αίσθημα του κορεσμού. Φαίνεται να υπάρχει συνεργική δράση των δύο αυτών ουσιών, δηλαδή του GIP και GLP πεπτιδίου στην επίτευξη καλού γλυκαιμικού ελέγχου (52). Η συνεργιστική αυτή ινκρετινική δράση (twincretin) έχει κινήσει το ενδιαφέρον στη θεραπευτική δυναμική της τιρζεπατίδης στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, την παχυσαρκία και σε συναφείς συννοσηρότητες (52),(54).

Στις ανεπιθύμητες ενέργειες της τιρζεπατίδης συγκαταλέγονται η ναυτία, η διάρροια ή δυσκοιλιότητα, η επιγαστρική δυσφορία ή κοιλιακό άλγος καθώς και η ελάττωση της όρεξης. Οι προαναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες

παρατηρούνται ως επί το πλείστον σε ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου και θα μπορούσαν να εξηγούνται από παράπλευρη δράση της τирζεπατίδης στο μικροβίωμα του εντέρου (52). Έχει επίσης φανεί ότι υπάρχει μία δοσοεξαρτώμενη σχέση στην εμφάνιση των ανεπιθύμητων αυτών συμβαμάτων (53),(54). Αυτά γενικά τείνουν να περιορίζονται με την πάροδο του χρόνου, ενώ άξιο αναφοράς είναι επίσης το γεγονός ότι η τирζεπατίδη δεν επάγει υπογλυκαιμία, παρά μόνο σε περιπτώσεις συγχορήγησης με ινσουλίνη ή σουλφονυλουρίες (53).

Δ) ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η συλλογή, μέσω βιβλιογραφικής έρευνας, των διαθέσιμων δεδομένων που αφορούν την επίδραση 18 αντιδιαβητικών φαρμάκων στο σωματικό βάρος ασθενών με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη.

Τα αντιδιαβητικά φάρμακα που μελετώνται είναι τα εξής: εξενατίδη, λιραγλουτίδη, μπεϊναγλουτίδη, ντουλαγλουτίδη, σεμαγλουτίδη, ακαρβόζη, σαξαγλιπτίνη, σιταγλιπτίνη, δαπαγλιφλοζίνη, εμπαγλιφλοζίνη, καναγλιφλοζίνη, λουσεογλιφλοζίνη, σοταγλιφλοζίνη, μετφορμίνη, πιογλιταζόνη, ινσουλίνη, γλιμεπιρίδη, τιρζεπατίδη.

Η ολοένα αυξανόμενη συχνότητα της παχυσαρκίας και του άρρηκτα συνδεδεμένου με αυτή σακχαρώδους διαβήτη επιβάλλουν τη μελέτη αυτών των νοσογόνων καταστάσεων και την κατανόηση των περίπλοκων σχετιζόμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Εκτός αυτού, ωστόσο, εξέχουσα θέση στις προτεραιότητες της ιατρικής κοινότητας θα πρέπει να κατέχει η κατανόηση της επίδρασης των διαφόρων φαρμακευτικών και μη επιλογών στο σωματικό βάρος και κατ' επέκταση στην επίτευξη ευγλυκαιμίας.

Παχυσαρκία και σακχαρώδης διαβήτης πέραν των πολυπληθών δυσμενών συνεπειών στην ομοιόσταση, επηρεάζουν αρνητικά και τη λειτουργικότητα του κάθε ατόμου, με αρνητικές ως εκ τούτου επιπτώσεις στην κοινωνική και εργασιακή ζωή.

Το μεγαλύτερο κίνητρο για τη μελέτη της επίδρασης των αντιδιαβητικών φαρμάκων στο σωματικό βάρος, το οποίο άμεσα συνδέεται με την ποιότητα της διατροφής του ατόμου, δίνεται ίσως από τον Eric Adams: «Αν θέλουμε να θέσουμε υπό έλεγχο τον διαβήτη, θα πρέπει να θέσουμε πρώτα υπό έλεγχο τη διατροφή».

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΜΕΘΟΔΟΣ

Ο στόχος της παρούσας έρευνας ήταν να συλλεχθούν και να οργανωθούν δεδομένα σχετικά με την επίδραση των αντιδιαβητικών φαρμάκων στο σωματικό βάρος. Η μελέτη στηρίχθηκε στη βάση δεδομένων του Pubmed και ξεκίνησε τον Απρίλιο του 2023 με χρονικό φίλτρο που αφορούσε την τελευταία πενταετία. Η αναζήτηση έγινε στην αγγλική γλώσσα και χρησιμοποιήθηκαν οι λέξεις κλειδιά: 1) weight και 2) όνομα φαρμάκου στον τίτλο. Τα φάρμακα για τα οποία έγινε η αρχική αναζήτηση ήταν συνολικά 40. Όπως φαίνεται στον πίνακα που ακολουθεί για κάποια από αυτά δεν προέκυψαν αποτελέσματα, ενώ για ορισμένα απορρίφθηκαν κάποια άρθρα λόγω μη άμεσης συσχέτισης με το θέμα(τενελιγλιπτίνη, ερτουγλιφλοζίνη, πραμλιντίδη).

ΟΝΟΜΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
Acarbose	5
Voglibose	-
Miglitol	-
Alogliptin	-
Evogliptin	-
Gemigliptin	-
Linagliptin	-
Saxagliptin	1
Sitagliptin	3
Tenegliptin	1
Vildagliptin	-

Albiglutide	-
Beinaglutide	3
Dulaglutide	10
Exenatide	12
Liraglutide	100
Lixisenatide	-
Semaglutide	71
Nateglinide	-
Repaglinide	-
Metformin	93
Canagliflozin	7
Dapagliflozin	13
Empagliflozin	6
Ertugliflozin	1
Ipragliflozin	-
Luseogliflozin	2
Sotagliflozin	2
Gliclazide	-
Glimepiride	1
Glipizide	-
Glyburide	-
Pioglitazone	4
Rosiglitazone	-
Insulin	298

Pramlintide	1
Bromocriptine	-
Colsevelam	-
Imiglimin	-
Tirzepatide	11
ΣΥΝΟΛΟ	645

Συνολικά μελετήθηκαν 18 αντιδιαβητικά φάρμακα. Παρατίθεται νέος πίνακας όπου αναγράφεται ο τελικός αριθμός των άρθρων που χρησιμοποιήθηκαν.

ΟΝΟΜΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ (ΣΥΝΟΛΙΚΑ)	ΔΕΚΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
Εξενατίδη	12	4
Λιραγλουτίδη	100	35
Μπεϊναγλουτίδη	3	3
Ντουλαγλουτίδη	10	4
Σεμαγλουτίδη	71	21
Ακαρβόζη	5	5
Σαξαγλιπτίνη	1	1
Σιταγλιπτίνη	3	1
Δαπαγλιφλοζίνη	13	5
Εμπαγλιφλοζίνη	6	3
Καναγλιφλοζίνη	7	4
Λουσεογλιφλοζίνη	2	2
Σοταγλιγλοζίνη	2	1

Μετφορμίνη	93	20
Πιογλιταζόνη	4	1
Ινσουλίνη	298	12
Γλιμεπιρίδη	1	1
Τιρζεπατίδη	11	2
ΣΥΝΟΛΟ	642	125

Στο σημείο αυτό πρέπει να επισημανθεί ότι μεγάλο ποσοστό των άρθρων που προέκυψαν χρησιμοποιώντας την ινσουλίνη ως λέξη κλειδί αναφέρονταν είτε στην ενδογενώς παραγόμενη ινσουλίνη είτε στην υπερινσουλιναιμία/αντίσταση στην ινσουλίνη στο πλαίσιο του μεταβολικού συνδρόμου, οπότε και δεν συμπεριλήφθηκαν.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Εξενατίδη

Σε μελέτη που συνέκρινε την απώλεια βάρους μετά τη λήψη εξενατίδης έναντι placebo ενεσοθεραπείας/υποθερμιδικής διαίτας, σε πληθυσμό μη διαβητικών, γυναικών με υπέρβαρο/παχυσαρκία, βρέθηκε ότι τα ποσοστά των γυναικών που παρουσίασαν απώλεια βάρους $>10\%$ ήταν σχεδόν παρόμοια και στις δυο κατηγορίες με μία ελαφρά υπεροχή στην ομάδα που ακολούθησε τη διαιτητική παρέμβαση (56).

Ωστόσο, πολυκεντρική μελέτη, που αφορούσε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέντα σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ανέδειξε ότι η αγωγή με εξενατίδη οδηγεί σε μείωση σωματικού βάρους σε ασθενείς με φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος αλλά και σε ασθενείς με υπέρβαρο ή παχυσαρκία. Μικρότερο ποσοστό μείωσης παρατηρήθηκε σε συμμετέχοντες με φυσιολογικό βάρος, ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό καταγράφηκε στην ομάδα των ασθενών με παχυσαρκία. Τα παραπάνω δεδομένα καθιστούν τη θεραπευτική χρήση εξενατίδης λογική επιλογή σε σακχαροδιαβητικούς ασθενείς φυσιολογικού βάρους, χωρίς τον κίνδυνο υπερβολικής μείωσης του δείκτη μάζας σώματος (57).

Σε άλλη μελέτη βρέθηκε ότι η δωδεκάμηνη θεραπεία με εξενατίδη, σακχαροδιαβητικών ασθενών με παχυσαρκία οδήγησε σε απώλεια βάρους και ταυτόχρονα σε σημαντική μείωση των επιπέδων της θυρεοτροπίνης, που δεν συνοδευόταν από αλλαγή στα επίπεδα της ελεύθερης θυροξίνης. Η προκαλούμενη μείωση του σωματικού βάρους μετά τη λήψη εξενατίδης

πιθανώς επιδρά ευεργετικά, με αποτέλεσμα τη βελτίωση της αντίστασης στη δράση των θυρεοειδικών ορμονών και τη μείωση της θυρεοτροπίνης (58).

Σε post-hoc ανάλυση δεδομένων της μελέτης DURATION-8, η οποία συμπεριελάμβανε σακχαροδιαβητικούς ασθενείς εκτός γλυκαιμικού στόχου μετά τη λήψη μετφορμίνης, φάνηκε ότι η εβδομαδιαία λήψη εξενατίδης με συνδυασμό με καναγλιφλοζίνη μείωσε τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου συγκριτικά με τη αγωγή με μονοθεραπεία κάθε φαρμάκου ξεχωριστά. Συγκεκριμένα, τα σημαντικότερα αποτελέσματα αφορούσαν την αρτηριακή πίεση και το σωματικό βάρος, με τις αντίστοιχες μειώσεις να είναι μεγαλύτερες σε ασθενείς με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος και υψηλότερη αρτηριακή πίεση (59).

Λιραγλουτίδη

Σε αναδρομική μελέτη κοορτής βρέθηκε ότι η καθημερινή υποδόρια χορήγηση λιραγλουτίδης δρα ευεργετικά στο σωματικό βάρος μη διαβητικών ασθενών με παχυσαρκία, προωθώντας τη βελτίωση της τιμής της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης αλλά και της συστολικής πίεσης (60). Στον ελβετικό πληθυσμό, άλλη μελέτη κοορτής που αφορούσε επίσης ασθενείς με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος, υπογράμμισε την ευνοϊκή επίδραση του φαρμάκου στην απώλεια σωματικού βάρους ήδη από τον τέταρτο μήνα θεραπείας. Οι ασθενείς που ακολούθησαν τη θεραπεία για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα φάνηκε πως ωφελήθηκαν περισσότερο, επιτυγχάνοντας μείωση της τάξεως 7,1% μετά από 12μηνιαία αγωγή με λιραγλουτίδη (61).

Post hoc ανάλυση της μελέτης Ellipse, όπου συμμετείχαν παιδιά και ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και αυξημένο δείκτη μάζας σώματος, έδειξε ότι η αγωγή με λιραγλουτίδη μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια βάρους και βελτίωση γλυκαιμικού ελέγχου, έναντι αγωγής με placebo (62).

Ωστόσο, σε ασθενείς με παχυσαρκία ηλικίας 12 έως 18 ετών η χορήγηση λιραγλουτίδης έναντι placebo οδήγησε μεν σε βελτίωση του δείκτη μάζας σώματος, χωρίς να επιφέρει μακροχρόνια αποτελέσματα, αφού μετά τη διακοπή του φαρμάκου η υποτροπή βάρους στην ομάδα που έλαβε τη λιραγλουτίδη ήταν μεγαλύτερη (63).

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε βαριατρικό χειρουργείο και δεν πέτυχαν ικανοποιητική απώλεια βάρους ή παρουσίασαν υποτροπή, η καθημερινή χορήγηση λιραγλουτίδης επέδρασε θετικά στον περιορισμό του σωματικού βάρους (64). Ενθαρρυντικά αποτελέσματα βρέθηκαν και σε άλλη μελέτη που

αφορούσε εξίσου ενήλικες, που έλαβαν λιραγλουτίδη λόγω ανεπαρκούς απώλειας βάρους ή επανάκτησης, μετά από πρωτογενές ή επαναληπτικό βαριατρικό χειρουργείο. Συνολικά φάνηκε πως η θεραπεία με λιραγλουτίδη έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια βάρους και τη μείωση του δείκτη μάζας σώματος και στις δύο κατηγορίες (65). Η υποδόρια χορήγηση λιραγλουτίδης με σταδιακή τιτλοποίηση έως τη δόση των 3mg απεδείχθη αποτελεσματική και ασφαλής στη μείωση του σωματικού βάρους της συγκεκριμένης κατηγορίας ασθενών (66). Επιπρόσθετα, ίδια δόση οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση του δείκτη μάζας σώματος στις 16 και 28 εβδομάδες θεραπείας ασθενών που δεν πέτυχαν μείωση του σωματικού βάρους μετά από βαριατρική επέμβαση (67).

Συμπληρωματικά, η έγκαιρη χορήγηση λιραγλουτίδης περί τις έξι εβδομάδες μετεγχειρητικά σε συνδυασμό με το βαριατρικό χειρουργείο (σε λαπαροσκοπική επιμήκη γαστρεκτομή sleeve) συσχετίστηκε με περίπου 14% επιπρόσθετη απώλεια βάρους συγκριτικά με τη χορήγηση placebo αγωγής (68).

Σε πληθυσμό γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, (βάσει κριτηρίων NIH) και παχυσαρκία, που συμμετείχαν σε τυχαioποιημένη μελέτη φάσης III, η χορήγηση λιραγλουτίδης έναντι placebo είχε ευνοϊκή επίδραση στη μείωση του σωματικού βάρους και της υπερανδρογοναιμίας, βελτιώνοντας τον ελεύθερο λόγο ανδρογόνων (FAI index) αλλά και καρδιομεταβολικές παραμέτρους, όπως είναι η τιμή των τριγλυκεριδίων και ο λόγος τριγλυκερίδια/HDL (69) .

Σε άλλη μελέτη ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης ($K.E < \text{ή ίσο με } 40\%$), με ή χωρίς Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 και πρόσφατη νοσηλεία λόγω οξείας καρδιακής ανεπάρκειας, μελετήθηκε η

επίδραση της λιραγλουτίδης στο σωματικό βάρος ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο έναντι αγωγής με placebo. Συμπερασματικά, φάνηκε πως η θεραπεία με λιραγλουτίδη μείωσε το σωματικό βάρος σε στατιστικά σημαντικό βαθμό και παράλληλα συσχετίστηκε με καλύτερο έλεγχο των τιμών της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης αλλά και των τριγλυκεριδίων (70).

Μελέτη που αφορούσε πληθυσμό στην Ταϊβάν και συνέκρινε δύο διαφορετικές δόσεις της λιραγλουτίδης σε μη διαβητικούς ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο έδειξε ότι ακόμη και η χαμηλή δόση του φαρμάκου (0.6 mg) είναι αποτελεσματική στην απώλεια βάρους ειδικότερα σε νεαρούς ασθενείς (71).

Σε τυχαιοποιημένη μελέτη μη διαβητικών ασθενών με υπέρβαρο που συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της λιραγλουτίδης, της άσκησης αλλά και τον συνδυασμό αυτών στην επίτευξη της διατήρησης απώλειας βάρους μετά από υποθερμιδική δίαιτα οκτώ εβδομάδων, βρέθηκε πως και με τους τρεις συνδυασμούς επιτυγχάνεται μείωση του σωματικού βάρους, ενώ στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε αύξηση. Συμπερασματικά, ο συνδυασμός λιραγλουτίδης και άσκησης μείωσε το ποσοστό λίπους και το σωματικό βάρος περίπου στο διπλάσιο συγκριτικά με την κάθε μέθοδο ξεχωριστά, οδηγώντας σε επιπλέον οφέλη, όπως η μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και η αύξηση της ευαισθησίας στη δράση της ινσουλίνης (72).

Σε άλλη μελέτη που συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της λιραγλουτίδης έναντι placebo αγωγής στον περιορισμό του σωματικού βάρους και τις γαστρεντερικές λειτουργίες ασθενών με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος, βρέθηκε ότι λιραγλουτίδη επιδρά θετικά στο σωματικό βάρος. Συγκεκριμένα, η

δράση της είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του χρόνου γαστρικής κένωσης των στερεών τροφών αλλά και τον περιορισμό της θερμιδικής πρόσληψης, ενώ συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί *GLP1R* (rs6923761) και *TCF7L2* (rs7903146) συσχετίστηκαν με τη θετική επίδραση του φαρμάκου στην παχυσαρκία (73).

Ανωτερότητα της λιραγλουτίδης έναντι placebo στη μείωση του σωματικού βάρους διαπιστώθηκε και σε μελέτη όπου συμμετείχαν ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 και υπέρβαρο/παχυσαρκία. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει ότι η απώλεια βάρους επιτυγχάνεται μέσω μείωσης του σπλαγχνικού λίπους, ως αποτέλεσμα αυξημένης λιπόλυσης και καύσης σε μιτοχονδριακό επίπεδο (74). Σε διπλή τυφλή μελέτη ασθενών με υπέρβαρο/παχυσαρκία και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 υπό συνεχή υποδόρια χορήγηση ινσουλίνης, η προσθήκη λιραγλουτίδης έναντι placebo επέδρασε θετικά στη μείωση του σωματικού βάρους, της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης καθώς και της συνολικής δόσης καθημερινής ινσουλινοθεραπείας (75).

Άλλη μελέτη όπου συμμετείχαν ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και συνέκρινε την επίδραση του φαρμάκου στο σωματικό βάρος και τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη μεταξύ ασθενών που ακολούθησαν θεραπεία για διάστημα μεγαλύτερο των 12 μηνών, έναντι ασθενών που διέκοψαν νωρίτερα το φάρμακο, ανάδειξε θετικότερα αποτελέσματα στην πρώτη κατηγορία (76). Σε ασθενείς με BMI > 27 kg/m², σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, υπέρταση και δυσλιπιδαιμία, που δεν πέτυχαν μείωση σωματικού βάρους μετά από υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση, φάνηκε η αποτελεσματικότητα της λιραγλουτίδης στην απώλεια βάρους μετά από 1, 3, 6 μήνες θεραπείας. Ενδιαφέρον παρουσιάζει πως η χαμηλότερη από τη συνιστώμενη δόση δεν μειώνει σημαντικά την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, ενθαρρύνοντας κατ' αυτό

τον τρόπο τη συμμετοχή περισσότερων ασθενών που αρνούνταν τη συγκεκριμένη θεραπεία λόγω κόστους. Εν κατακλείδι, φάνηκε πως η γρήγορη ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή αποτελεί καλό προγνωστικό παράγοντα της αποτελεσματικότητας στη θεραπεία, συμβάλλοντας στην πρόωρη αναγνώριση των ασθενών που θα ωφεληθούν από αυτή (77).

Σε μελέτη ασθενών με υπέρβαρο ή παχυσαρκία η χορήγηση λιραγλουτιδής σε δόση 3mg σε συνδυασμό με διαιτητική παρέμβαση και σωματική άσκηση οδήγησε σε στατιστικά σημαντική απώλεια σωματικού βάρους μετά από 4 και 10 εβδομάδες θεραπείας. Ενδιαφέρον παρουσιάζει ότι η συσχετιζόμενη με το φύλο σωματική σύσταση και συγκεκριμένα το υψηλότερο ποσοστό λιπώδους ιστού στις γυναίκες επηρεάζει την ανταπόκριση στη θεραπεία, οδηγώντας σε μεγαλύτερη απώλεια σωματικού βάρους στις γυναίκες (78). Ίδια δόση φαρμάκου (3mg) σε ασθενείς με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος και σχετιζόμενες με το βάρος συννοσηρότητες (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, υπέρταση) οδήγησε σε ελάττωση του σωματικού βάρους ύστερα από 4 και 6 μήνες αγωγής σε συνδυασμό με δίαιτα και άσκηση. Επιπρόσθετα, η εξάμηνη χορήγηση του φαρμάκου ανέδειξε επιπλέον όφελος στη βελτίωση καρδιομεταβολικών δεικτών, όπως η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και η συστολική πίεση (79).

Μελέτη που συνέκρινε την απώλεια βάρους μετά τη χορήγηση λιραγλουτιδής (δόση 3 mg) σε ασθενείς με παχυσαρκία, που κατηγοριοποιήθηκαν σε τρεις τάξεις ως προς το δείκτη μάζας σώματος, ανέδειξε παρόμοια αποτελέσματα στατιστικά σημαντικά ως προς τη μείωση του σωματικού βάρους και στις τρεις κατηγορίες. Συμπερασματικά, η λιραγλουτιδή φαίνεται πως οδηγεί σε απώλεια σωματικού βάρους ανεξαρτήτως του αρχικού σταδίου παχυσαρκίας (80).

Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και αυξημένο δείκτη μάζας σώματος, που έλαβαν λιραγλουτίδη πάνω από πέντε έτη σε συνδυασμό με έναν ή περισσότερους αντιδιαβητικούς παράγοντες από του στόματος, διαπιστώθηκε ότι η λήψη του φαρμάκου σχετίζεται με μείωση του σωματικού βάρους αλλά και διατήρηση αυτής της μείωσης με θετικότερη επίδραση στο γυναικείο φύλο (81).

Σε άλλη μελέτη σακχαροδιαβητικών ασθενών τύπου 2 με BMI>35 kg/m², οι οποίοι ελάμβαναν αντιδιαβητική αγωγή από του στόματος και ξεκίνησαν αγωγή είτε με λιραγλουτίδη είτε με βασική ινσουλίνη φάνηκε η υπεροχή της πρώτης στον γλυκαιμικό έλεγχο αλλά και τη μείωση του σωματικού βάρους μετά από 12μηνιαία θεραπεία (82).

Ωστόσο, σε πληθυσμό βετεράνων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και αυξημένο δείκτη μάζας σώματος η χορήγηση λιραγλουτίδης δεν ανεδείχθη ανώτερη της εμπαγλιφλοζίνης στην απώλεια βάρους. Τα δύο φάρμακα είχαν παρόμοια αποτελέσματα στη μείωση του σωματικού βάρους, προκαλώντας κατά βάση μέτρια μείωση με ένα μικρό ποσοστό των ασθενών να παρουσιάζει μεγαλύτερη απώλεια της τάξεως του 5% σε διάστημα ενός έτους (83).

Δεν ανεδείχθη επίδραση στο σωματικό βάρος των ασθενών σε άλλη μελέτη που συνέκρινε την επίδραση της λιραγλουτίδης σε σταδιακά αυξανόμενη δόση και αφορούσε ασθενείς με παχυσαρκία και διαβήτη υπό αγωγή με σουλφονουλουρία ή σουλφονουλουρία με γλαργινική ινσουλίνη είτε πολλαπλή ημερήσια ινσουλινοθεραπεία. Η μη στατιστικά σημαντική διαφορά πιθανώς αποδίδεται στην περαιτέρω αύξηση του σωματικού βάρους, που προκαλεί η αγωγή με σουλφονουλουρία και ινσουλίνη (84).

Σε μελέτη που συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της λιραγλουτίδης έναντι της σεμαγλουτίδης, σε ασθενείς με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος και υποτροπή βάρους μετά από βαριατρικό χειρουργείο, η εβδομαδιαία σεμαγλουτίδη αποδείχθηκε ανώτερη της λιραγλουτίδης στη μείωση του σωματικού βάρους, ανεξαρτήτως του είδους του βαριατρικού χειρουργείου ή του μεγέθους της υποτροπής βάρους (85).

Η σεμαγλουτίδη σε δόση 2.4 mg, σε συνδυασμό με άσκηση/δίαιτα, οδηγεί σε σημαντικότερη απώλεια βάρους έναντι της λιραγλουτίδης, μετά από 68 εβδομάδες θεραπείας σε μη διαβητικούς ασθενείς με υπέρβαρο ή παχυσαρκία (41). Επιπλέον, σε τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3 που αφορούσε ίδια κατηγορία ασθενών, η καθημερινή υποδόρια χορήγηση λιραγλουτίδης απεδείχθη κατώτερη στην απώλεια σωματικού βάρους έναντι της εβδομαδιαίας χορήγησης σεμαγλουτίδης (και στις δύο περιπτώσεις σε συνδυασμό με άσκηση και δίαιτα) (86).

Σε ασθενείς με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος και υποτροπή βάρους ύστερα από βαριατρικό χειρουργείο, βρέθηκε ότι η χορήγηση GLP-1 αναλόγων και συγκεκριμένα της λιραγλουτίδης και σεμαγλουτίδης, επιδρά θετικά στη μείωση του σωματικού βάρους. Πιο συγκεκριμένα, φάνηκε ανωτερότητα της σεμαγλουτίδης έναντι της λιραγλουτίδης, η οποία δόθηκε στη μέγιστη εγκεκριμένη δόση για τη θεραπεία της παχυσαρκίας, ενώ η σεμαγλουτίδη στην κατώτερη δόση για τη θεραπεία του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2 (87). Σε άλλη τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη ασθενείς με παχυσαρκία έλαβαν σεμαγλουτίδη σε αυξανόμενες δόσεις (0.05, 0.1, 0.2, 0.3 ή 0.4 mg) είτε λιραγλουτίδη σε δόση 3mg ή εικονικό φάρμακο με σκοπό τη μελέτη της επίδρασης των ανωτέρω στο σωματικό βάρος. Η αγωγή με σεμαγλουτίδη

οδήγησε σε δόσοεξαρτώμενη στατιστικά σημαντική απώλεια σωματικού βάρους σε δόση 0.2 mg την ημέρα ή περισσότερο, συγκριτικά με αγωγή με λιραγλουτίδη (3 mg) ή εικονικό φάρμακο σε διάστημα 52 εβδομάδων, προκαλώντας μείωση της όρεξης και επάγοντας το αίσθημα κορεσμού (88).

Συνολικά, σε μετανάλυση που συνέκρινε GLP-1 ανάλογα ως προς την αποτελεσματικότητα στην απώλεια σωματικού βάρους και συγκεκριμένα τη σεμαγλουτίδη και λιραγλουτίδη σε διαφορετικές δόσεις, ανεδείχθη ξανά η ανωτερότητα της σεμαγλουτίδης σε δόση 2.4 mg και ακολούθησε η λιραγλουτίδη (3 mg), η σεμαγλουτίδη (1 mg) και η λιραγλουτίδη (1.8 mg). Στη μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης η σεμαγλουτίδη στη μεγίστη δόση των 2.4 mg πρόσφερε το μεγαλύτερο όφελος, αλλά και το μεγαλύτερο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών συμπεριλαμβανομένων των υπογλυκαιμικών επεισοδίων (89).

Σε άλλη μελέτη που αφορούσε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2, οι οποίοι έλαβαν είτε λιραγλουτίδη σε συνδυασμό με βασική ινσουλίνη είτε basal bolus ινσουλινοθεραπεία, διαπιστώθηκε ότι ο συνδυασμός λιραγλουτίδης/ινσουλίνης οδηγεί σε καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο αλλά και σε μείωση του σωματικού βάρους (90).

Σε γυναίκες με μεταβολικό σύνδρομο, υπέρβαρες ή παχύσαρκες και πρόσφατο διαβήτη κύησης φάνηκε πως ο συνδυασμός μετφορμίνης/λιραγλουτίδης μείωσε το σωματικό βάρος, την κοιλιακή παχυσαρκία και βελτίωσε τη δράση της ινσουλίνης, καθώς και το λιπιδαιμικό προφίλ συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με μετφορμίνη (91). Επιπρόσθετα, ο ίδιος συνδυασμός οδήγησε σε μεγαλύτερη απώλεια σωματικού βάρους, προάγοντας τη μείωση του λίπους με διατήρηση

μυϊκού ιστού, έναντι της μονοθεραπείας με μετφορμίνη σε μελέτη σακχαροδιαβητικών ασθενών με παχυσαρκία (92).

Μελέτη που συνέκρινε την επίδραση του συνδυασμού λιραγλουτίδης με καναγλιφλοζίνη έναντι κάθε παράγοντα ξεχωριστά σε σακχαροδιαβητικούς ασθενείς με παχυσαρκία, υπό αγωγή με μετφορμίνη με ή χωρίς σουλφονουλουρία, οδήγησε στο συμπέρασμα ότι ο ανωτέρω συνδυασμός επάγει επιπλέον μείωση του σωματικού βάρους και της αρτηριακής πίεσης. Η προκαλούμενη από τη λιραγλουτίδη μείωση της όρεξης εμποδίζει την επαγόμενη από την μακροχρόνια χρήση αναστολέων SGLT-2 αύξηση πρόσληψης τροφής, συμβάλλοντας πιθανώς στο αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο (93).

Στη μελέτη DUAL-II που αφορούσε κινέζικο πληθυσμό και συγκεκριμένα ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 και BMI>24 kg/m², ασθενείς υπό αγωγή με μετφορμίνη, ινσουλίνη ή και άλλα αντιδιαβητικά δισκία έλαβαν αγωγή είτε με IDegLira (max 50U degludec/1.8 mg liraglutide) είτε degludec (max 50U/ημέρα), σε συνδυασμό και στις δύο περιπτώσεις με μετφορμίνη. Ο συνδυασμός ινσουλίνης/λιραγλουτίδης μετά από 26 εβδομάδες θεραπείας οδήγησε σε απώλεια σωματικού βάρους και παράλληλα φάνηκε ανώτερος στη μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, της γλυκόζης νηστείας, οδηγώντας σε λιγότερα υπογλυκαιμικά επεισόδια συγκριτικά με την ινσουλινοθεραπεία με degludec (94).

Μπεϊναγλουτίδη

Σε μελέτη που αφορούσε διαβητικούς ασθενείς με υπέρβαρο ή παχυσαρκία, η χορήγηση μπεϊναγλουτίδης συσχετίστηκε με μείωση του σωματικού βάρους κυρίως μέσω δράσης στον σπλαγχνικό λιπώδη ιστό. Παράλληλα η τρίμηνη χορήγηση οδήγησε στη μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, της προγευματικής και μεταγευματικής γλυκόζης, ενώ αξιοσημείωτη είναι η αντιφλεγμονώδης δράση του φαρμάκου με επίδραση στη C αντιδρώσα πρωτεΐνη, κυρίως λόγω δράσης στην έκφραση του παράγοντα TNF-α (95).

Σε μεγάλη αναδρομική μελέτη διαπιστώθηκε απώλεια σωματικού βάρους με παράλληλη μείωση της καρδιακής συχνότητας, της αρτηριακής πίεσης και βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ σακχαροδιαβητικών ασθενών με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος που έλαβαν μπεϊναγλουτίδη. Η απώλεια βάρους συσχετίστηκε θετικά τόσο με τον δείκτη μάζας σώματος όσο και με τη δόση του φαρμάκου, ενώ η προκαλούμενη βελτίωση της υπερινσουλιναϊμίας και προστασία των β κυττάρων από υπερδιέγερση («b cell rest») καθιστά τη θεραπευτική αγωγή με μπεϊναγλουτίδη αποτελεσματική, ιδίως για ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και αυξημένο δείκτη μάζας σώματος (96).

Σε ασθενείς χωρίς ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, που έλαβαν μπεϊναγλουτίδη παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση βάρους σε σύγκριση με όσους έλαβαν μετφορμίνη. Η αγωγή με μπεϊναγλουτίδη είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση κυρίως του λιπώδους ιστού, βελτιώνοντας το μεταβολικό προφίλ και καθιστώντας με αυτό τον τρόπο ελκυστική τη συγκεκριμένη θεραπευτική προσέγγιση για μη διαβητικούς ασθενείς με υπέρβαρο ή παχυσαρκία (97).

Ντουλαγλουτίδη

Σε μελέτη που αφορούσε σακχαροδιαβητικούς ασθενείς με παχυσαρκία, εκτός γλυκαιμικού στόχου με προηγηθείσα αντιδιαβητική αγωγή, η χορήγηση ντουλαγλουτίδης μετά από εξάμηνη και δωδεκάμηνη θεραπεία οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση του σωματικού βάρους και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (98).

Ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αποτελέσματα φάνηκαν επίσης σε μελέτη ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και παχυσαρκία, που συνέκρινε τρεις διαφορετικές δόσεις του φαρμάκου. Ανεξαρτήτως του αρχικού δείκτη μάζας σώματος η αγωγή με ντουλαγλουτίδη μπορεί να οδηγήσει σε δοσοεξαρτώμενη απώλεια βάρους, ενώ ενδιαφέρον παρουσιάζει ότι οι ασθενείς με υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος παρουσίασαν μεγαλύτερη απώλεια βάρους, συγκριτικά με τους ασθενείς που είχαν χαμηλότερο δείκτη μάζας σώματος και έλαβαν την ίδια δόση φαρμάκου. Ωστόσο, η ποσοστιαία μείωση ήταν σχεδόν παρόμοια και στις τρεις κατηγορίες με την υψηλότερη δόση ντουλαγλουτίδης να οδηγεί σε απώλεια σωματικού βάρους της τάξεως περίπου 5% στις 36 αλλά και 52 εβδομάδες (99).

Post-hoc ανάλυση δεδομένων της μελέτης AWARD-4 ανέδειξε ότι συγκριτικά με ασθενείς που λαμβάνουν εντατικοποιημένο σχήμα basal-bolus ινσουλινοθεραπείας, ένα μεγάλο ποσοστό σακχαροδιαβητικών που θεραπεύτηκε με εβδομαδιαία ντουλαγλουτίδη όχι μόνο απέφυγε την αύξηση βάρους, αλλά παρουσίασε και μείωση παρά το γεγονός ότι η θεραπεία συμπεριελάμβανε γευματική ινσουλίνη (100).

Επιπλέον, post-hoc ανάλυση δεδομένων της μελέτης AWARD-7, που αφορούσε ασθενείς με υπέρβαρο ή παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και μέτρια προς σοβαρή χρόνια νεφρική νόσο, έδειξε μείωση του σωματικού βάρους σε ασθενείς που έλαβαν ντουλαγλουτίδη έναντι ασθενών που θεραπεύτηκαν με γλαργινική ινσουλίνη. Η θετική επίδραση στο σωματικό βάρος δεν φάνηκε να σχετίζεται με αλλαγή του δείκτη σπειραματικής διήθησης (είτε καθορίζεται από τη μέτρηση συστατίνης είτε από τη μέτρηση κρεατινίνης), ενώ η μικρότερη ελάττωση του δείκτη σπειραματικής διήθησης υπό αγωγή με ντουλαγλουτίδη συγκριτικά με την ινσουλινοθεραπεία σχετίζεται με τον νεφροπροστατευτικό τρόπο δράσης του φαρμάκου, την παραγωγή αντιφλεγμονωδών παραγόντων και τη μείωση του οξειδωτικού στρες (101).

Σεμαγλουτίδη

Μελέτη κοορτής, που αφορούσε σακχαροδιαβητικούς ασθενείς, οι οποίοι είτε ξεκίνησαν αγωγή με σεμαγλουτίδη, είτε τροποποίησαν την ήδη υπάρχουσα φαρμακευτική αγωγή σε σεμαγλουτίδη λόγω πτωχής γλυκαιμικής ρύθμισης, ανέδειξε τα βραχυπρόθεσμα οφέλη του φαρμάκου. Συγκεκριμένα, μετά την εξαμηνιαία χορήγηση της σεμαγλουτίδης διαπιστώθηκε βελτίωση του σωματικού βάρους, της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης με μείωση του λόγου αλβουμίνης/κρεατινίνης ούρων και θετική επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών (στατιστικά σημαντική βελτίωση της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και του ουρικού οξέος) (102). Επιπλέον, σε άλλη μελέτη κοορτής, που αφορούσε αυξημένου δείκτη μάζας σώματος ασθενείς με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, η χορήγηση σεμαγλουτίδης σε υψηλές δόσεις εγκεκριμένες για απώλεια βάρους, οδήγησε σε κλινικά αποτελεσματική μείωση σωματικού βάρους στους τρεις και έξι μήνες θεραπείας. Παρόμοια αποτελέσματα καταγράφονται σε τυχαιοποιημένες μελέτες και πιστοποιούν την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας (103).

Πιο συγκεκριμένα, τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη φάσης 3 που αφορούσε μη διαβητικούς ασθενείς με υπέρβαρο ή παχυσαρκία, έδειξε ότι η θεραπεία με σεμαγλουτίδη, συγκριτικά με την placebo αγωγή οδηγεί σε μεγαλύτερη απώλεια σωματικού βάρους, συνδυαζόμενη με δίαιτα και εντατική συμπεριφορική θεραπεία σε διάστημα 68 εβδομάδων (104). Επιπρόσθετα, σε άλλη τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη φάσης 3 ασθενείς με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος μετά από 20 εβδομάδες αγωγής με σεμαγλουτίδη είτε συνέχισαν με το δύο φάρμακο, είτε έλαβαν εικονικό με πρωτογενές καταληκτικό σημείο την μεταβολή του σωματικού βάρους. Οι ασθενείς που συνέχισαν την

αγωγή με σεμαγλουτίδη παρουσίασαν συνεχιζόμενη απώλεια βάρους με παράλληλη μείωση της περιφέρειας μέσης και της συστολικής πίεσης σε, ενώ στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν placebo αγωγή, το σωματικό βάρος αυξήθηκε (105). Η χορήγηση σεμαγλουτίδης ως συνεπικουρική θεραπεία οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση του σωματικού βάρους μετά από τρεις και έξι μήνες θεραπείας, όπως φάνηκε και σε αναδρομική μελέτη ασθενών με ανεπιτυχή απώλεια βάρους ύστερα από βαριατρικό χειρουργείο (106).

Παρόμοια μελέτη που αφορούσε όμως σακχαροδιαβητικούς ασθενείς, συνέκρινε την επίδραση της σεμαγλουτίδης στην κατά βούληση ενεργειακή πρόσληψη και το αίσθημα κορεσμού έναντι placebo φαρμάκου. Ειδικότερα, οι ασθενείς υπό αγωγή με σεμαγλουτίδη παρουσίασαν μειωμένη συνολική θερμιδική πρόσληψη, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, ενώ η μειωμένη πρόσληψη τροφής οδήγησε σε μεγαλύτερο αίσθημα κορεσμού και ελέγχου πρόσληψης τροφής, μειωμένο αίσθημα πείνας και μείωση σωματικού βάρους μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας (107).

Σε συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών ελέγχου βρέθηκε ότι η αγωγή με σεμαγλουτίδη οδηγεί σε μείωση του σωματικού βάρους και της περιφέρειας μέσης ασθενών με υπέρβαρο ή παχυσαρκία, με στατιστικά σημαντική διαφορά έναντι της αγωγής με εικονικό φάρμακο. Επιπρόσθετα, φάνηκε η θετική επίδραση του φαρμάκου σε καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, όπως η αρτηριακή πίεση, το λιπιδαιμικό προφίλ και η C αντιδρώσα πρωτεΐνη. Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες (κυρίως ναυτία και διάρροια), καταγράφηκαν συχνότερα με τη χορήγηση της σεμαγλουτίδης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, ωστόσο ήταν μέτριας έντασης και παροδικές (108).

Ανωτερότητα της σεμαγλουτίδης στη μείωση του σωματικού βάρους έναντι placebo αγωγής καταγράφηκε εκ νέου σε συστηματική ανασκόπηση/μετανάλυση, όπου συμμετείχαν μη διαβητικοί ασθενείς με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος. Παρά τη θετική επίδραση στο σωματικό βάρος, η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών και το ποσοστό ασθενών που δε συνέχισαν τη φαρμακευτική θεραπεία, ήταν υψηλότερα στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν σεμαγλουτίδη (109).

Σε ανάλυση δεδομένων των μελετών Step 1-4 βρέθηκε ότι ασθενείς με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος, που ελάμβαναν αγωγή με σεμαγλουτίδη σε δόση 2.4 mg παρουσίασαν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες συγκριτικά με ασθενείς υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο. Οι παρενέργειες αφορούσαν κυρίως τη ναυτία, τις διάρροιες και τους εμέτους, ήταν παροδικές και δε φάνηκε να συσχετίζονται με τη θετική επίδραση της σεμαγλουτίδης στη μείωση του σωματικού βάρους (110).

Σε τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3, που αφορούσε ασθενείς με υπέρβαρο ή παχυσαρκία, η καθημερινή υποδόρια χορήγηση λιραγλουτίδης απεδείχθη κατώτερη στην απώλεια σωματικού βάρους έναντι της εβδομαδιαίας χορήγησης σεμαγλουτίδης (και στις δύο περιπτώσεις σε συνδυασμό με άσκηση και δίαιτα) (86).

Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα και από άλλη μελέτη που συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της λιραγλουτίδης έναντι της σεμαγλουτίδης στην απώλεια σωματικού βάρους. Συμπερασματικά, η σεμαγλουτίδη σε δόση 2.4mg, σε συνδυασμό με άσκηση και δίαιτα οδηγεί σε σημαντικότερη απώλεια βάρους έναντι της λιραγλουτίδης, μετά από 68 εβδομάδες θεραπείας (111).

Σε post hoc ανάλυση των μελετών Sustain 3,7 και 10 φάνηκε ότι η σεμαγλουτίδη οδηγεί σε μεγαλύτερη απώλεια βάρους συγκριτικά με άλλα GLP-1 ανάλογα (εξενατίδη βραδείας αποδέσμευσης, ντουλαγλουτίδη, λιραγλουτίδη), υπογραμμίζοντας πως η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου δεν σχετίζεται με τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα (κυρίως ναυτία και έμετοι) (112). Η αποτελεσματικότητα της σεμαγλουτίδης στην ελάττωση του σωματικού βάρους φαίνεται να σχετίζεται με την επίδραση του φαρμάκου στους κεντρικούς μηχανισμούς ρύθμισης της όρεξης και πρόσληψης τροφής (άμεσο αποτέλεσμα) και όχι με τις ανεπιθύμητες ενέργειες (έμμεσο αποτέλεσμα), όπως πιστοποιήθηκε μετά από ανάλυση μελετών PIONEER 1-5,7 και 8 (113).

Άλλη μελέτη συνέκρινε την απώλεια σωματικού βάρους ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο μετά τη τρίμηνη λήψη σεμαγλουτίδης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 δύο διαφορετικών ηλικιακών ομάδων (η πρώτη ομάδα αφορούσε ασθενείς ηλικιακού φάσματος από 18-64 ετών και η δεύτερη ασθενείς άνω των 65 ετών). Μετά το πέρας της μελέτης δεν ανευρέθη στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στην απώλεια σωματικού βάρους, υποδεικνύοντας με αυτό τον τρόπο ότι η ηλικία δεν φαίνεται να αποτελεί προγνωστικό παράγοντα στην μείωση του σωματικού βάρους μετά τη χρήση του φαρμάκου (114).

Post hoc ανάλυση δεδομένων των μελετών Sustain 2,3,4,10, που αφορούσε σακχαροδιαβητικούς ασθενείς και συνέκρινε την επίδραση της σεμαγλουτίδης έναντι των φαρμάκων σιταγλιπτίνη, εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης, γλαργινική ινσουλίνη, λιραγλουτίδη αντίστοιχα, ανέδειξε την υπεροχή της σεμαγλουτίδης τόσο στη γλυκαιμική ρύθμιση όσο και την απώλεια σωματικού βάρους (ανεξαρτήτως της αρχικής υπογλυκαιμικής θεραπείας που

συμπεριλάμβανε είτε μονοθεραπεία με μετφορμίνη είτε μετφορμίνη με σουλφονυλουρία) (115).

Επιπρόσθετα, σε άλλη post hoc ανάλυση των μελετών Sustain 1-5 εξετάστηκε η επίδραση της σεμαγλουτίδης στον δείκτη μάζας σώματος ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 καθώς και η συσχέτιση των ανεπιθύμητων ενεργειών (κυρίως ναυτίας και εμέτων) με την απώλεια σωματικού βάρους. Οι ασθενείς με ή χωρίς προηγηθείσα αντιδιαβητική αγωγή τυχαιοποιήθηκαν σε υποδόρια χορήγηση σεμαγλουτίδης σε δόση 0.5 mg (εκτός της μελέτης Sustain-3) ή σε δόση 1 mg (σε όλες τις μελέτες) είτε σε άλλη αγωγή (placebo, σιταγλιπτίνη, εξενατίδη βραδείας αποδέσμευσης, γλαργινική ινσουλίνη) και εν συνεχεία κατηγοριοποιήθηκαν με βάση το δείκτη μάζας σώματος και την παρουσία ή όχι ναυτίας/εμέτων. Εν κατακλείδι, η σεμαγλουτίδη οδήγησε σε μεγαλύτερη απώλεια βάρους σε όλες τις μελέτες συγκριτικά με άλλα φάρμακα ανεξαρτήτως BMI, ενώ η επίδραση των ανεπιθύμητων ενεργειών (ναυτία/έμετοι) δεν συνετέλεσε σημαντικά στην απώλεια σωματικού βάρους, όπως καταγράφηκε και στις ανωτέρω μελέτες (116).

Εξίσου σημαντικά ήταν και τα ευρήματα από την post hoc ανάλυση των μελετών Sustain 1-5,7. Σκοπός της μελέτης ήταν η επίδραση της σεμαγλουτίδης αλλά και άλλων φαρμάκων (σιταγλιπτίνη, εξενατίδη βραδείας αποδέσμευσης, γλαργινική ινσουλίνη, ντουλαγλουτίδη) συμπεριλαμβανομένου και του εικονικού φαρμάκου, στη μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και του σωματικού βάρους. Συμπερασματικά, βρέθηκε ότι υψηλότερο ποσοστό σακχαροδιαβητικών ασθενών πέτυχαν μείωση γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (σε ποσοστό άνω του 1%) με αντίστοιχη μείωση του σωματικού τους βάρους (της τάξεως ίσης ή μεγαλύτερης του 5%) μετά την αγωγή με υποδόρια

σεμαγλουτίδη (117). Τα καρδιαγγειακά οφέλη της σεμαγλουτίδης εξετάστηκαν στη μελέτη Sustain-6, η οποία αφορούσε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA II ή III), χρόνια νεφρική νόσο σταδίου III και άνω ή ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών με τουλάχιστον ένα παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι συμμετέχοντες, οι οποίοι έλαβαν τυχαιοποιημένα σεμαγλουτίδη σε δόση 0.5mg ή 1mg συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, πέτυχαν μείωση του κινδύνου μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων και πιο συγκεκριμένα ο κίνδυνος εμφάνισης ανερχόταν στο 6.6% έναντι του 8.9% που υπολογίστηκε στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (13).

Επιπρόσθετα, αξίζει να αναφερθεί η μελέτη καρδιαγγειακής ασφάλειας Select, όπου συμμετείχαν ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο, υπέρβαρο ή παχυσαρκία. Η μελέτη υπογράμμισε την ανωτερότητα της υποδόριας χορήγησης σεμαγλουτίδης σε δόση 2,4mg έναντι εικονικού φαρμάκου στη μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου, του εμφράγματος του μυοκαρδίου και του εγκεφαλικού επεισοδίου σε χρονικό διάστημα 39.8 μηνών (118).

Ακαρβόζη

Σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο η χορήγηση ακαρβόζης υπερείχε έναντι της ομάδας ελέγχου με placebo αναφορικά με τη μείωση του σωματικού βάρους, της περιφέρειας μέσης καθώς και των φλεγμονωδών (CRP) και καρδιαγγειακών δεικτών που μελετήθηκαν. Παράλληλα σημειώνεται και θετική επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ των συμμετεχόντων που έλαβαν ακαρβόζη και συγκεκριμένα αύξηση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης (15).

Δευτερογενής ανάλυση μελέτης ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II που έγινε σε κινεζικό πληθυσμό υπογράμμισε τη συνεισφορά τόσο της ακαρβόζης όσο και της μετφορμίνης στην απώλεια σωματικού βάρους. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι παράγοντες που επηρέασαν τη συνολική απώλεια βάρους ήταν το φύλο, τα επίπεδα της HbA1c και της μεταγευματικής γλυκόζης αλλά και το ότι τα δύο φάρμακα φαίνεται να δρουν μέσω διαφορετικών μηχανισμών για την επίτευξη αυτού του αποτελέσματος. Συγκεκριμένα η ακαρβόζη επηρεάζει τα επίπεδα γλυκαγόνης, ενώ η μετφορμίνη προκαλεί αύξηση της ιστικής ευαισθησίας στην ενδογενώς παραγόμενη ινσουλίνη (16).

Σε μία μελέτη που αφορούσε ασθενείς με παχυσαρκία, χωρίς γνωστό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη η χορήγηση συνδυασμού τροποποιημένης αποδέσμευσης ακαρβόζης με ορλιστάτη πέτυχε τη μείωση της όρεξης και των επιπέδων της μεταγευματικής γλυκόζης, χωρίς παράλληλα να σημειωθεί αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών και κυρίως από το γαστρεντερικό σύστημα (119). Τα θετικά αποτελέσματα του συνδυασμού ακαρβόζης με ορλιστάτη σε πληθυσμό μη σακχαροδιαβητικών ασθενών με παχυσαρκία, ως

προς την απώλεια σωματικού βάρους ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο φάνηκαν και σε μεταγενέστερη μελέτη. Μάλιστα φαίνεται ότι υπάρχει συνεργική δράση των δύο αυτών φαρμάκων, καθώς η συνολική απώλεια βάρους στους μελετηθέντες συμμετέχοντες ήταν μεγαλύτερη από την αναμενόμενη από τη δράση του κάθε σκευάσματος ξεχωριστά. Αξίζει επιπλέον να σημειωθεί η γενικότερη ευνοϊκή επίδραση του φαρμακευτικού αυτού συνδυασμού στο μεταβολικό προφίλ (επίπεδα αρτηριακής πίεσης, επίπεδα λιπιδίων, επίπεδα γλυκόζης στο αίμα) αλλά και τη συνολική ευεξία των ασθενών βάσει της κλίμακας QOL (Quality of Life) (17).

Σε άλλη μεγάλη μετανάλυση που συνέκρινε την ακαρβόζη με τους αναστολείς DPP-4 διαπιστώθηκε ότι στην επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου υπάρχει εφάμιλλη αποτελεσματικότητα, αλλά η ακαρβόζη υπερείχε ως προς την απώλεια σωματικού βάρους, κάτι που καθιστά την ακαρβόζη ως λογική θεραπευτική επιλογή σε παχύσαρκους σακχαροδιαβητικούς ασθενείς (18).

Συνολικά, φαίνεται ότι η ακαρβόζη σε συνδυασμό με την ορλιστάτη οδηγεί σε απώλεια σωματικού βάρους, όπως αυτό φάνηκε σε μελέτες ασθενών με παχυσαρκία, σε επίπεδα κατώτερα μεν άλλων αντιδιαβητικών σκευασμάτων (τιρζεπατίδη, σεμαγλουτίδη), αλλά εφάμιλλα της λιραγλουτίδης (17). Μάλιστα σε πληθυσμό ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II φάνηκε ανωτερότητα της ακαρβόζης έναντι του καθιερωμένου αντιδιαβητικού φαρμάκου μετφορμίνης (16) καθώς και των φαρμάκων της κατηγορίας αναστολέων DPP-4 (18).

Σαξαγλιπτίνη

Σε πολυκεντρική μελέτη ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ανεπαρκώς ρυθμισμένοι υπό μετφορμίνη (μονοθεραπεία), έλαβαν τυχαιοποιημένα αγωγή είτε με γλιμεπιρίδη είτε με σαξαγλιπτίνη. Μετά από 48 εβδομάδες θεραπείας η αγωγή με σαξαγλιπτίνη οδήγησε σε καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο, ενώ δεν φάνηκε να συσχετίζεται με πρόσληψη σωματικού βάρους (120).

Σιταγλιπτίνη

Σε συστηματική ανασκόπηση-μετανάλυση, όπου ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και αυξημένο δείκτη μάζας σώματος έλαβαν είτε σιταγλιπτίνη είτε συνδυασμό σιταγλιπτίνης-μετφορμίνης, φάνηκε σημαντική μείωση του σωματικού βάρους και στις δύο περιπτώσεις μετά από τουλάχιστον 6 μήνες θεραπείας. Συγκεκριμένα μετά το χρονικό αυτό διάστημα η ομάδα των ασθενών υπό σιταγλιπτίνη είχαν μείωση σωματικού βάρους κατά 0,99 MD (mean difference), ενώ η ομάδα σε συνδυασμό σιταγλιπτίνης-μετφορμίνης κατά 1,09 MD σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (121).

Δαπαγλιφλοζίνη

Η λήψη δαπαγλιφλοζίνης μετά από ένα έτος θεραπείας βρέθηκε ότι οδηγεί σε μείωση του σωματικού βάρους (απώλεια ίση ή μεγαλύτερη της τάξεως του 3%) ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε μελέτη που αφορούσε κορεατικό πληθυσμό. Η σωματική άσκηση, η φυσιολογική νεφρική λειτουργία καθώς και η λήψη μετφορμίνης φάνηκε να συσχετίζονται θετικά με τη μείωση του σωματικού βάρους στον πληθυσμό μελέτης (122).

Μελέτη κοορτής ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 κατέγραψε τη διαφορά στο σωματικό βάρος, τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και την αρτηριακή πίεση ασθενών με πιο έγκαιρη έναρξη αγωγής με δαπαγλιφλοζίνη έναντι αυτών που την πρόσθεσαν αργότερα στο θεραπευτικό τους σχήμα. Οι ασθενείς ελάμβαναν είτε μετφορμίνη είτε σουλφονουλουρία και καταγράφηκε βελτίωση στη γλυκαιμική ρύθμιση όσων ξεκίνησαν νωρίτερα την αγωγή με δαπαγλιφλοζίνη, ενώ η πιθανότητα μείωσης σωματικού βάρους/αρτηριακής πίεσης ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων (123).

Σε άλλη μελέτη ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, οι οποίοι λάμβαναν ήδη πιογλιταζόνη, η αγωγή είτε παρέμεινε η ίδια, είτε τροποποιήθηκε σε δαπαγλιφλοζίνη, με σκοπό την καταγραφή της επίδρασης των φαρμάκων στο σωματικό βάρος και το γλυκαιμικό έλεγχο των ασθενών. Πιο συγκεκριμένα, φάνηκε η ανωτερότητα της δαπαγλιφλοζίνης στη μείωση του σωματικού βάρους, η οποία θα μπορούσε να οφείλεται, αφενός στη μείωση του λιπώδους ιστού, αφετέρου στον περιορισμό της κατακράτησης ύδατος που προκάλεσε η αρχική λήψη πιογλιταζόνης. Όσον αφορά τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη,

παρατηρήθηκε μικρή αύξηση στην τιμή της, η οποία ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών (124).

Ιδιαίτερα ευνοϊκή επίδραση του φαρμάκου καταγράφηκε και σε μελέτη που αφορούσε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, υπό δαπαγλιφοζίνη/ινσουλινοθεραπεία. Η μελέτη υπογράμμισε την αρνητική επίδραση στο σωματικό βάρος και την τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης των ασθενών μετά τη διακοπή της δαπαγλιφοζίνης (125).

Σε post-hoc ανάλυση δεδομένων της μελέτης DURATION-8, η οποία συμπεριελάμβανε σακχαροδιαβητικούς ασθενείς εκτός γλυκαιμικού στόχου μετά τη λήψη μετφορμίνης, φάνηκε ότι η εβδομαδιαία λήψη εξενατίδης σε συνδυασμό με καναγλιφλοζίνη, μείωσε τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, συγκριτικά με την αγωγή με μονοθεραπεία κάθε φαρμάκου ξεχωριστά. Συγκεκριμένα, τα σημαντικότερα αποτελέσματα αφορούσαν την αρτηριακή πίεση και το σωματικό βάρος, με τις αντίστοιχες μειώσεις να είναι μεγαλύτερες σε ασθενείς με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος και υψηλότερη αρτηριακή πίεση (59).

Εμπαγλιφλοζίνη

Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο, στην αντιδιαβητική αγωγή των οποίων προστέθηκε εμπαγλιφλοζίνη, σημειώθηκε σημαντική βελτίωση σε μεταβολικές παραμέτρους μετά από έξι μήνες θεραπείας. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μείωση του σωματικού βάρους, της συστολικής πίεσης αλλά και βελτίωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και των επιπέδων της LDL χοληστερόλης, ενώ δεν φάνηκε επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας των ασθενών (21).

Σε άλλη μελέτη σακχαροδιαβητικοί ασθενείς υπό αγωγή με μετφορμίνη έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη σε δόση 10 mg ή 25 mg, είτε εικονικό φάρμακο με σκοπό την καταγραφή της επίδρασης του φαρμάκου σε μεταβολικούς παράγοντες. Συνολικά, βρέθηκε ότι η προσθήκη εμπαγλιφλοζίνης και στις δύο δόσεις οδηγεί σε ελάττωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και του σωματικού βάρους μετά από 24 και 76 εβδομάδες θεραπείας, ενώ ήταν αποτελεσματικότερη σε ασθενείς με υψηλότερη αρχική τιμή γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και σωματικού βάρους (126).

Σε πληθυσμό βετεράνων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και αυξημένο δείκτη μάζας σώματος η χορήγηση λιραγλουτίδης δεν ανεδείχθη ανώτερη της εμπαγλιφλοζίνης στην απώλεια βάρους. Τα δύο φάρμακα είχαν παρόμοια αποτελέσματα στη μείωση του σωματικού βάρους, προκαλώντας κατά βάση μέτρια μείωση, με ένα μικρό ποσοστό των ασθενών να παρουσιάζει μεγαλύτερη απώλεια της τάξεως του 5% σε διάστημα ενός έτους (83).

Καναγλιφλοζίνη

Σε μελέτη ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, που δεν ελάμβαναν αντιδιαβητική αγωγή, φάνηκε ότι στην ομάδα ασθενών που παρατηρήθηκε μείωση του δείκτη μάζας σώματος μετά την τρίμηνη θεραπεία με καναγλιφλοζίνη μειώθηκε η ινσουλινοαντίσταση και παράλληλα βελτιώθηκαν τα επίπεδα μεταβολικών παραμέτρων, όπως του ουρικού οξέος και των τριγλυκεριδίων. Αξίζει να σημειωθεί ότι στην ομάδα ασθενών που δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική απώλεια βάρους, η καναγλιφλοζίνη είχε εξίσου θετική επίδραση στην ινσουλινοαντίσταση μέσω διαφορετικού μηχανισμού, επιδρώντας στα ελεύθερα λιπαρά οξέα και διεγείροντας τη λειτουργία του β κυττάρου. Σχετικά με την επίδραση του φαρμάκου στον γλυκαιμικό έλεγχο τα συμπεράσματα ήταν θετικά και για τις δύο ομάδες, πιστοποιώντας κατ' αυτό τον τρόπο ότι η επίδραση του φαρμάκου στο σωματικό βάρος δεν συσχετίζεται με την αποτελεσματικότητά της στη ρύθμιση του γλυκαιμικού ελέγχου (127).

Επιπρόσθετα, σε άλλη μελέτη που αφορούσε σακχαροδιαβητικούς τύπου 2 ασθενείς άνευ αντιδιαβητικής θεραπείας, δεν βρέθηκε επίσης συσχέτιση μεταξύ του δείκτη μάζας σώματος και των επιπέδων της γλυκόζης πλάσματος νηστείας/γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης μετά την τρίμηνη χορήγηση καναγλιφλοζίνης. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες με βάση τη μείωση ή όχι του σωματικού βάρους σε σύγκριση με τα επίπεδα πριν τη χορήγηση καναγλιφλοζίνης. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα στη μείωση της υπεργλυκαιμίας μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών που εμφάνισαν διαφορετική ανταπόκριση στα επίπεδα σωματικού βάρους μετά τη χορήγηση του φαρμάκου,

υπογραμμίζοντας ξανά τους διαφορετικούς τρόπους δράσης του φαρμάκου για τη βελτίωση της υπεργλυκαιμίας (128).

Μετανάλυση που συμπεριέλαβε τυχαιοποιημένες μελέτες ελέγχου αποτελεσματικότητας των SGLT-2 αναστολέων υπογράμμισε τη θετική επίδραση της καναγλιφλοζίνης στο σωματικό βάρος και την αρτηριακή πίεση. Η μείωση του σωματικού βάρους δεν φάνηκε να είναι δοσοεξαρτώμενη σε αντίθεση με την επίδραση της καναγλιφλοζίνης στη μείωση της αρτηριακής πίεσης, η οποία βρέθηκε να συσχετίζεται άμεσα με τη δόση του φαρμάκου. Συνολικά, λόγω των παραπάνω θετικών αποτελεσμάτων η καναγλιφλοσίνη ίσως ευθύνεται για τη βελτίωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (129).

Σε μελέτη που αφορούσε σακχαροδιαβητικούς ασθενείς υπό αγωγή με μετφορμίνη, με ή χωρίς σουλφονουλουρία, που έλαβαν περαιτέρω σε τρεις τυχαιοποιημένες ομάδες λιραγλουτίδη ή καναγλιφλοζίνη ή το συνδυασμό αυτών, φάνηκε ότι μεγαλύτερη μείωση του σωματικού βάρους παρουσίασαν οι ασθενείς που τους χορηγήθηκε ο συνδυασμός λιραγλουτίδης/καναγλιφλοζίνης. Οι διαφορετικοί μηχανισμοί δράσης των δύο φαρμάκων, με την αυξημένη αποβολή της γλυκόζης στα ούρα (καναγλιφλοζίνη) και τη μείωση της όρεξης που έχει ως επακόλουθο την ελάττωση της ενεργειακής πρόσληψης (λιραγλουτίδη), έδρασαν συμπληρωματικά στη μείωση του σωματικού βάρους (93).

Λουσεογλιφλοζίνη

Σε μελέτη που αφορούσε ιαπωνικό πληθυσμό δόθηκε λουσεογλιφλοζίνη για ένα έτος σε σακχαροδιαβητικούς ασθενείς, προκειμένου να καταγραφούν αλλαγές στη σωματική σύσταση και το μεταβολικό προφίλ τους. Το συγκεκριμένο φάρμακο επέφερε μείωση στη συνολική λιπώδη μάζα ήδη από τις πρώτες εβδομάδες θεραπείας, λόγω της δράσης του στον λιπώδη ιστό, όπου προάγει την αποδόμηση λίπους. Η μείωση αυτή συσχετίστηκε θετικά με την ελάττωση του υποδόριου λίπους, ενώ όσον αφορά το σπλαχνικό λίπος δεν φάνηκε ιδιαίτερα σημαντική τάση μείωσης. Ελάχιστη ήταν και η μείωση που αφορούσε τον μυϊκό ιστό. Τέλος, δείκτες όπως το σωματικό βάρος, ο δείκτης μάζας σώματος, η περιφέρεια μέσης και η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη δεν φάνηκε να αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες της μείωσης του σωματικού λίπους (130).

Σε άλλη μελέτη ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 η καθημερινή χορήγηση λουσεογλιφλοζίνης (2.5mg) οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων γλυκόζης, του σωματικού βάρους και της ινσουλινοαντίστασης μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας (131).

Σοταγλιφλοζίνη

Post hoc ανάλυση μελετών, που συμπεριελάμβανε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 υπό ινσουλινοθεραπεία, αξιολόγησε τη μεταβολή του σωματικού βάρους και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης μετά την προσθήκη σοταγλιφλοζίνης στη θεραπευτική αγωγή. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς έλαβαν είτε σοταγλιφλοζίνη σε δόση 200 mg είτε σε δόση 400 mg ή εικονικό φάρμακο. Συμπερασματικά, φάνηκε ότι η χορήγηση σοταγλιφλοζίνης παράλληλα με ινσουλίνη επιδρά θετικά στη μείωση του σωματικού βάρους, της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, επιτρέποντας την επίτευξη καλύτερου γλυκαιμικού ελέγχου μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας (132).

Μετφορμίνη

Αναδρομική μελέτη ασθενών ηλικίας 10 έως 18 ετών με παχυσαρκία έδειξε ότι παιδιά/έφηβοι, που έλαβαν μετφορμίνη, οδηγήθηκαν σε σημαντικά μικρότερη αύξηση του σωματικού βάρους και του δείκτη μάζας σώματος συγκριτικά με την ομάδα ασθενών που δεν έλαβε μετφορμίνη. Οι ασθενείς δεν παρουσίασαν σε σημαντικό ποσοστό ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ η θεραπεία με μετφορμίνη φάνηκε ιδιαίτερα αποτελεσματική στη διαχείριση σωματικού βάρους έφηβων γυναικών με ιδιαίτερα αυξημένο δείκτη μάζας σώματος (133).

Σε μελέτη που αφορούσε παιδιά και εφήβους με BMI>85^η εκατοστιαία για την ηλικία θέση, υπό αγωγή με ανταγωνιστές υποδοχέων ντοπαμίνης/σεροτονίνης, φάνηκε σημαντική μείωση του δείκτη μάζας σώματος, της ινσουλίνης νηστείας και του δείκτη HOMA μετά τη χορήγηση μετφορμίνης, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου για τη χρονική περίοδο που διήρκεσε η μελέτη (134).

Η αγωγή με μετφορμίνη οδηγεί σε μείωση του δείκτη μάζας σώματος έναντι placebo αγωγής μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας, όπως έδειξε συστηματική ανασκόπηση/μετανάλυση παιδιών/εφήβων υπό αγωγή με δεύτερης γενιάς αντιψυχωσικά φάρμακα (135).

Σε άλλη αναδρομική μελέτη ασθενών με πρόσφατη έναρξη κλοζαπίνης, φάνηκε πως ο συνδυασμός με μετφορμίνη μπορεί να οδηγήσει σε μικρότερη φαρμακοεπαγόμενη πρόσληψη σωματικού βάρους μετά από 6 και 12 μήνες θεραπείας συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με κλοζαπίνη. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς που έλαβαν κλοζαπίνη/μετφορμίνη βελτίωσαν τις τιμές της γλυκόζης νηστείας και των τριγλυκεριδίων έναντι των ασθενών που δεν έλαβαν μετφορμίνη στο ίδιο χρονικό διάστημα (136).

Σε μελέτη κοορτής, όπου συμμετείχαν ασθενείς με παχυσαρκία, βρέθηκε ότι η μονοθεραπεία με μετφορμίνη σε διάστημα 6-12 μηνών οδήγησε σε σχεδόν αμελητέα μείωση του σωματικού βάρους, τόσο στους ευγλυκαιμικούς ασθενείς, όσο και τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ή προδιαβήτη (28).

Σε άλλη μελέτη που αφορούσε ασθενείς υπό αντιψυχωσική αγωγή μελετήθηκε η επίδραση της λήψης αντιψυχωσικών φαρμάκων στο σωματικό βάρος καθώς και η θεωρία πιθανής μείωσης του σωματικού βάρους μετά από παράλληλη χορήγηση μετφορμίνης. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, πιο συγκεκριμένα στην πρώτη ομάδα κατατάχθηκαν όσοι λάμβαναν μόνο αντιψυχωσικά φάρμακα, ενώ στη δεύτερη όσοι λάμβαναν μετφορμίνη παράλληλα με αντιψυχωσική αγωγή. Συμπερασματικά, φάνηκε πως οι ασθενείς της δεύτερης ομάδας είχαν μικρότερη τάση αύξησης του σωματικού βάρους συγκριτικά με τους ασθενείς της πρώτης ομάδας, οι οποίοι ήταν πιο επιρρεπείς στο να αυξήσουν το βάρος τους, λόγω της μονοθεραπείας με αντιψυχωσική αγωγή (137).

Μετανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών ελέγχου εξέτασε την επίδραση της μετφορμίνης στο σωματικό βάρος παιδιών και νέων ενηλίκων που λάμβαναν δεύτερης γενιάς αντιψυχωσική αγωγή. Συνοψίζοντας, οι ασθενείς που έλαβαν μετφορμίνη μείωσαν το σωματικό βάρος τους, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ύστερα από 12-16 εβδομάδες θεραπείας και παράλληλα βελτίωσαν τον βαθμό ινσουλινοαντίστασης. Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες (ναυτία, έμετος, διάρροιες), παρουσιάστηκαν συχνότερα στην ομάδα που έλαβε μετφορμίνη (138). Άλλη μετανάλυση, που αφορούσε ασθενείς υπό αντιψυχωσική αγωγή, ανέδειξε την υπεροχή του συνδυασμού μετφορμίνης/υγιεινοδιαιτητικής παρέμβασης στη μείωση της φαρμακοεπαγόμενης αύξησης σωματικού βάρους

συγκριτικά με τη μονοθεραπεία είτε με μετφορμίνη είτε με placebo αγωγή ή υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση (139).

Επιπρόσθετα, σε τυχαιοποιημένη μελέτη ελέγχου οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες και έλαβαν αγωγή είτε με μετφορμίνη είτε με placebo φάρμακο ή ακολούθησαν υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση. Από κάθε κατηγορία παρακολουθήθηκαν οι ασθενείς που σε διάστημα ενός έτους έχασαν πάνω από το 5% του αρχικού σωματικού βάρους. Σε διάστημα 5-16 ετών, η ομάδα ασθενών που έλαβε αρχικά αγωγή με μετφορμίνη, παρουσίασε μεγαλύτερη ελάττωση σωματικού βάρους, ενώ η μεγάλη ηλικία και το αρχικό ποσοστό της απώλειας βάρους αποτέλεσαν θετικούς προγνωστικούς παράγοντες για τη διατήρηση της μακροχρόνιας μείωσης του σωματικού βάρους (140).

Σε μετανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, που αφορούσε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 άνω των 60 ετών, βρέθηκε ότι η χορήγηση μετφορμίνης οδηγεί σε στατιστικά σημαντική μείωση του σωματικού βάρους έναντι placebo αγωγής. Επιπρόσθετα, αναφορικά με τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία, η μετφορμίνη φάνηκε αποτελεσματική στη μείωση της ολικής και LDL χοληστερόλης, επάγοντας περαιτέρω μείωση την καρδιαγγειακών συμβαμάτων και της θνητότητας στους ηλικιωμένους, διαβητικούς ασθενείς (141).

Σε μελέτη κοορτής, όπου συμμετείχαν ασθενείς με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, καταγράφηκε η επίδραση του συνδυασμού άσκησης/μετφορμίνης στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και λειτουργική τους ικανότητα (6-minute walk test [6MWT]). Τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία αφορούσαν αλλαγές στο λιπιδαιμικό προφίλ και το σωματικό βάρος. Συμπερασματικά, φάνηκε ότι η

ομάδα ασθενών που έλαβε μετφορμίνη σε συνδυασμό με άσκηση, βελτίωσε το γλυκαιμικό προφίλ και τη λειτουργική ικανότητα σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν έλαβαν μετφορμίνη, ενώ όσον αφορά τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία, δεν καταγράφηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων (142).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει μελέτη μη διαβητικών, HIV ασθενών (PWH) υπό αντιρετροϊκή θεραπεία, κατά τη διάρκεια της οποίας συχνά παρατηρείται αύξηση του σωματικού βάρους. Μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας φάνηκε, πως η χορήγηση μετφορμίνης επάγει τη μείωση του σωματικού βάρους, αλλά και την τροποποίηση του εντερικού μικροβιώματος, ενισχύοντας την αύξηση των αντιφλεγμονωδών, προστατευτικών βακτηριδίων (29).

Επιπρόσθετα, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, η αγωγή με μετφορμίνη οδήγησε σε χαμηλότερα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και σωματικού βάρους, αλλά και σε υψηλότερες τιμές γλυκαγόνης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Όσον αφορά το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης, η αγωγή με μετφορμίνη δεν φάνηκε να σχετίζεται με αλλαγή στην ευαισθησία στην ινσουλίνη ή την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης (143).

Ωστόσο, σε ασθενείς χωρίς ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη που έλαβαν μπεϊναγλουτίδη, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση βάρους σε σύγκριση με όσους έλαβαν μετφορμίνη. Η αγωγή με μπεϊναγλουτίδη είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση κυρίως του λιπώδους ιστού, βελτιώνοντας το μεταβολικό προφίλ και καθιστώντας με αυτό τον τρόπο ελκυστική τη συγκεκριμένη θεραπευτική προσέγγιση για μη διαβητικούς υπέρβαρους/παχύσαρκους ασθενείς (97).

Μελέτη παρατήρησης ,που αφορούσε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, συνέκρινε το συνδυασμό της μετφορμίνης με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα

στη μείωση του σωματικού βάρους, τη βελτίωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας και την ποιότητα ζωής. Μετά από 36 μήνες θεραπείας βρέθηκε ότι οι ασθενείς που έλαβαν μετφορμίνη σε συνδυασμό με αναστολέα DPP4 ή SGLT-2 αναστολέα ή GLP-1 ανάλογο, πέτυχαν καλύτερα αποτελέσματα στη μείωση του σωματικού βάρους, συγκριτικά με το συνδυασμό μετφορμίνης με σουλφονυλουρία. Επιπρόσθετα, όλοι οι ανωτέρω συνδυασμοί έδειξαν παρόμοια αποτελέσματα στη μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, ενώ οι ασθενείς που παρουσίασαν περισσότερα υπογλυκαιμικά επεισόδια αλλά και χειρότερα σκορ στην αξιολόγηση που αφορούσε την ποιότητα ζωής, ήταν όσοι έλαβαν μετφορμίνη με σουλφονυλουρία (144).

Σε άλλη τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη που συμπεριέλαβε ασθενείς με παχυσαρκία, οι οποίοι έλαβαν είτε αγωγή με μαζινδόλη είτε συνδυασμό μετφορμίνης-μαζινδόλης, παρατηρήθηκαν παρόμοια αποτελέσματα μεταξύ των δύο ομάδων στη μείωση του σωματικού βάρους μετά από εξάμηνη θεραπεία. Μετά από κατηγοριοποίηση των συγκεκριμένων ασθενών σε προδιαβητικούς και μη διαβητικούς, φάνηκε, ότι οι προδιαβητικοί ασθενείς, που έλαβαν μετφορμίνη-μαζινδόλη, πέτυχαν υψηλότερα ποσοστά μείωσης σωματικού βάρους (της τάξεως του 7%) έναντι των προδιαβητικών ασθενών που έλαβαν αγωγή με μαζινδόλη, ενώ όσον αφορά το γλυκαιμικό προφίλ, ο διπλός συνδυασμός φάνηκε να είναι ευνοϊκός μόνο στους προδιαβητικούς ασθενείς (145).

Σε μελέτη παρατήρησης διάρκειας άνω των τριών ετών που αφορούσε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 εκτός γλυκαιμικού στόχου μετά τη μονοθεραπεία με μετφορμίνη, η προσθήκη νυχτερινής ινσουλινοθεραπείας

(NPH) οδήγησε σε μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης αλλά και του σωματικού βάρους (146).

Σε άλλη μελέτη, που συμπεριελάμβανε σακχαροδιαβητικούς ασθενείς με παχυσαρκία, ο συνδυασμός μετφορμίνης/λιραγλουτίδης οδήγησε σε μεγαλύτερη απώλεια σωματικού βάρους, προάγοντας τη μείωση του λίπους με διατήρηση μυϊκού ιστού έναντι της μονοθεραπείας με μετφορμίνη (92).

Ευνοϊκή ήταν και η επίδραση του συνδυασμού μετφορμίνης/λιραγλουτίδης σε γυναίκες αυξημένο δείκτη μάζας σώματος, μεταβολικό σύνδρομο και πρόσφατο διαβήτη κύησης. Ο παραπάνω συνδυασμός μείωσε το σωματικό βάρος, την κοιλιακή παχυσαρκία και βελτίωσε τη δράση της ινσουλίνης καθώς και το λιπιδαιμικό προφίλ συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με μετφορμίνη (91).

Πιογλιταζόνη

Σε μελέτη ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, οι οποίοι λάμβαναν ήδη πιογλιταζόνη, η αγωγή είτε παρέμεινε η ίδια, είτε τροποποιήθηκε σε δαπαγλιφλοζίνη, με σκοπό την καταγραφή της επίδρασης των φαρμάκων στο σωματικό βάρος και το γλυκαιμικό έλεγχο των ασθενών. Πιο συγκεκριμένα, φάνηκε η ανωτερότητα της δαπαγλιφλοζίνης στη μείωση του σωματικού βάρους, η οποία θα μπορούσε να οφείλεται αφενός στη μείωση του λιπώδους ιστού, αφετέρου στον περιορισμό της κατακράτησης ύδατος που προκάλεσε η αρχική λήψη πιογλιταζόνης. Όσον αφορά τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, παρατηρήθηκε μικρή αύξηση στην τιμή της, η οποία ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών (124).

Ινσουλίνη

Σε μελέτη παιδιών και εφήβων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 οι ασθενείς έλαβαν διαφορετικών ειδών ινσουλinoθεραπεία (NPH, detemir ινσουλίνη, γλαργινική ινσουλίνη ή CSII) με στόχο τη διερεύνηση της επίδρασής της στο ύψος και το σωματικό βάρος των ασθενών. Η θεραπεία με όλα τα είδη ινσουλίνης είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του σωματικού βάρους, με υπεροχή στα κορίτσια, ενώ το σωματικό ύψος μειώθηκε μετά τη θεραπεία με NPH, detemir και γλαργινική ινσουλίνη, παραμένοντας σχεδόν ανεπηρέαστο μετά την αγωγή με CSII (147).

Σε μελέτη παρατήρησης ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, εκτός γλυκαιμικού στόχου μετά τη μονοθεραπεία με μετφορμίνη, η προσθήκη νυχτερινής ινσουλinoθεραπείας (NPH) οδήγησε σε μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης αλλά και του σωματικού βάρους (146).

Επιπρόσθετα, αναδρομική μελέτη, που αφορούσε σακχαροδιαβητικούς τύπου 2, συνέκρινε τη μεταβολή στο σωματικό βάρος μεταξύ ασθενών που λάμβαναν αντιδιαβητικά δισκία είτε συνδυασμό αντιδιαβητικών δισκίων με ινσουλίνη. Μετά το πέρας της μελέτης διαπιστώθηκε ότι η αγωγή με ινσουλinoθεραπεία οδήγησε σε αύξηση του σωματικού βάρους και συσχετίστηκε με αυξημένες ανάγκες για θερμιδική πρόσληψη, τονίζοντας τη σημασία της εξατομικευμένης δίαιτας/μέτρησης θερμίδων στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών προς αποφυγή της αύξησης του σωματικού βάρους (148).

Σε γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη κύησης μελετήθηκε η επίδραση της ινσουλinoθεραπείας στο σωματικό βάρος τους και πιθανές επιπτώσεις στην ανάπτυξη των εμβρύων. Οι γυναίκες, που έλαβαν ινσουλίνη για μικρό χρονικό

διάστημα, παρουσίασαν μικρή αύξηση του σωματικού τους βάρους έναντι αυτών που ακολούθησαν υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση. Αξιοσημείωτη είναι και η αύξηση της αρτηριακής πίεσης, που διαπιστώθηκε κατά τη θεραπευτική αγωγή με ινσουλίνη, η οποία παραμένει μία ασφαλής θεραπεία κατά τη διάρκεια της κύησης χωρίς κινδύνους για το έμβρυο (41).

Μελέτη κοορτής, όπου συμμετείχαν ασθενείς με υπέρβαρο και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, συνέκρινε την επίδραση της γλαργινικής ινσουλίνης έναντι της detemir στο σωματικό βάρος των ασθενών, οι οποίοι δεν είχαν λάβει ινσουλίνη στο παρελθόν. Μετά το πέρας της μελέτης βρέθηκε ότι η αύξηση σωματικού βάρους, που συσχετίστηκε με τη χορήγηση ινσουλίνης detemir, ήταν σημαντικά μικρότερη συγκριτικά με την επαγόμενη από τη χορήγηση γλαργινικής ινσουλίνης αύξηση σωματικού βάρους (149) .

Σε μετανάλυση που αφορούσε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 υπό αγωγή με ινσουλίνη μελετήθηκε η επίδραση διαφορετικών αντιδιαβητικών φαρμάκων στη μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο, ενώ τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία αφορούσαν τη μείωση του σωματικού βάρους, της συνολικής καθημερινής δόσης ινσουλίνης καθώς και τη συχνότητα των υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε ομάδες που αφορούσαν μονοθεραπεία με ινσουλίνη καθώς και συνδυασμούς (ινσουλίνη με μετφορμίνη, ινσουλίνη με καναγλιφλοζίνη, ινσουλίνη με δαπαγλιφλοζίνη, ινσουλίνη με εμπαγλιφλοζίνη, ινσουλίνη με σοταγλιφλοζίνη, ινσουλίνη με εξενατίδη, ινσουλίνη με λιραγλουτίδη). Συμπερασματικά, οι ασθενείς που έλαβαν σοταγλιφλοζίνη κατάφεραν να μειώσουν τόσο το σωματικό τους βάρος όσο και τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη αλλά και τον συνολικό αριθμό των καθημερινών

μονάδων ινσουλίνης. Θετική ήταν και επίδραση της καναγλιφλοζίνης αλλά και της εξενατίδης στη μείωση του σωματικού βάρους συγκριτικά με την ομάδα ασθενών που λάμβαναν μόνο ινσουλινοθεραπεία (150).

Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος υπό αγωγή με μετφορμίνη έλαβαν επιπρόσθετη θεραπεία είτε με λιραγλουτίδη ή σιταγλιπτίνη ή γλαργινική ινσουλίνη σε τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη, που αφορούσε κινεζικό πληθυσμό. Συμπερασματικά, η χορήγηση της λιραγλουτίδης αλλά και της σιταγλιπτίνης είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του σωματικού βάρους, της ενδοηπατικής συσσώρευσης λίπους, του σπλαχνικού λιπώδους ιστού βελτιώνοντας το γλυκαιμικό έλεγχο, ενώ η θεραπεία με γλαργινική ινσουλίνη δεν συσχετίστηκε με σημαντική μεταβολή στο σωματικό βάρος (151).

Σε διπλή τυφλή μελέτη που αφορούσε ασθενείς αυξημένου δείκτη μάζας σώματος με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 υπό συνεχή υποδόρια χορήγηση ινσουλίνης, η προσθήκη λιραγλουτίδης έναντι placebo επέδρασε θετικά στη μείωση του σωματικού βάρους, της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης καθώς και της συνολικής δόσης καθημερινής ινσουλινοθεραπείας (75).

Post-hoc ανάλυση δεδομένων της μελέτης AWARD-4 ανέδειξε ότι συγκριτικά με ασθενείς που λαμβάνουν εντατικοποιημένο σχήμα basal-bolus ινσουλινοθεραπείας, ένα μεγάλο ποσοστό σακχαροδιαβητικών, που θεραπεύτηκε με εβδομαδιαία ντουλαγλουτίδη, όχι μόνο απέφυγε την αύξηση βάρους, αλλά παρουσίασε και μείωση αυτού παρά το γεγονός ότι η θεραπεία συμπεριελάμβανε γευματική ινσουλίνη (100).

Επιπλέον, σε τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη, που αφορούσε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, ο συνδυασμός πραμλιντίδης/ινσουλίνης βρέθηκε αποτελεσματικότερος στη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου και του σωματικού βάρους έναντι της μονοθεραπείας με ασπартική ινσουλίνη μετά από 24 ημέρες θεραπείας (152).

Άλλη μελέτη ασθενών με υπέρβαρο/παχυσαρκία υπό θεραπεία με ινσουλίνη ή/και συνδυασμό με αντιδιαβητικά δισκία, συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της γλαργινικής ινσουλίνης έναντι του συνδυασμού γλαργινικής ινσουλίνης/λιξισενατίδης στη ρύθμιση του γλυκαιμικού ελέγχου και του σωματικού βάρους. Μετά το πέρας της μελέτης φάνηκε πως η αγωγή με γλαργινική ινσουλίνη/λιξισενατίδη οδήγησε σε καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο, επιτρέποντας παράλληλα τη μείωση του σωματικού βάρους σε αντίθεση με τη γλαργινική ινσουλίνη, η χρήση της οποίας αύξησε το σωματικό βάρος των ασθενών (153).

Στη μελέτη DUAL-II που αφορούσε κινέζικο πληθυσμό και συγκεκριμένα ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 και BMI>24 kg/m², ασθενείς υπό αγωγή με μετφορμίνη, ινσουλίνη ή και άλλα αντιδιαβητικά δισκία έλαβαν αγωγή είτε με IDegLira (max 50U degludec/1.8 mg liraglutide) είτε degludec (max 50U/ημέρα) σε συνδυασμό και στις δύο περιπτώσεις με μετφορμίνη. Συμπερασματικά, ο συνδυασμός ινσουλίνης/λιραγλουτίδης μετά από 26 εβδομάδες θεραπείας οδήγησε σε απώλεια σωματικού βάρους και παράλληλα ανεδείχθη ανώτερος στη μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, της γλυκόζης νηστείας οδηγώντας σε λιγότερα υπογλυκαιμικά επεισόδια συγκριτικά με την ινσουλινοθεραπεία με degludec (94).

Γλιμεπερίδη

Σε πολυκεντρική μελέτη ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ανεπαρκώς ρυθμισμένοι υπό μετφορμίνη (μονοθεραπεία), έλαβαν τυχαιοποιημένα αγωγή είτε με γλιμεπιρίδη είτε με σαξαγλιπτίνη. Μετά από 48 εβδομάδες θεραπείας η αγωγή με σαξαγλιπτίνη οδήγησε σε καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο, ενώ δεν φάνηκε να συσχετίζεται με πρόσληψη σωματικού βάρους (120).

Τιρζεπατίδη

Σε σύγκριση μελετών (exploratory) που αφορούσε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και BMI>25 kg/m², οι οποίοι έλαβαν τυχαιοποιημένα είτε αγωγή με τιρζεπατίδη ή σεμαγλουτίδη (SURPASS-2), είτε τιρζεπατίδη ή ινσουλίνη degludec (SURPASS-3) μελετήθηκε ο χρόνος επίτευξης γλυκαιμικού στόχου καθώς και μείωσης του σωματικού βάρους. Συμπερασματικά, φάνηκε πως και στις δύο περιπτώσεις η αγωγή με τιρζεπατίδη βοήθησε περισσότερους ασθενείς να επιτύχουν το γλυκαιμικό στόχο πιο γρήγορα συγκριτικά με τη θεραπεία με σεμαγλουτίδη ή ινσουλίνη. Όσον αφορά τη μείωση του σωματικού βάρους (της τάξεως >5%) βρέθηκε ότι ασθενείς υπό αγωγή με τιρζεπατίδη οδηγήθηκαν πιο γρήγορα σε ελάττωση του σωματικού βάρους έναντι αυτών έλαβαν σεμαγλουτίδη (1 mg) (154).

Σε post hoc ανάλυση των μελετών SURPASS 1-5 με σκοπό την αξιολόγηση της επίτευξης γλυκαιμικού στόχου με απώλεια βάρους, χωρίς υπογλυκαιμίες, σακχαροδιαβητικοί ασθενείς έλαβαν τυχαιοποιημένα τιρζεπατίδη ή placebo φάρμακο (SURPASS-1) ή σεμαγλουτίδη 1 mg (SURPASS-2) ή ινσουλίνη degludec (SURPASS-3) ή γλαργινική ινσουλίνη ως επιπρόσθετη αγωγή σε υπογλυκαιμικά φάρμακα από του στόματος (SURPASS-4) ή τέλος placebo αγωγή σε συνδυασμό με βασική ινσουλίνη (SURPASS-5). Συμπερασματικά, σε κάθε κατηγορία φάνηκε πως οι ασθενείς που έλαβαν τιρζεπατίδη μείωσαν το σωματικό τους βάρος και πετύχαν το γλυκαιμικό τους στόχο πιο γρήγορα, χωρίς υπογλυκαιμίες, έναντι όσων ακολούθησαν διαφορετικές θεραπείες (53).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τόσο η παχυσαρκία αλλά και ο σακχαρώδης διαβήτης ως νόσος είναι στενά συνυφασμένα με το αυξημένο σωματικό βάρος, όπως έχει αναφερθεί ήδη. Τα αντιδιαβητικά φάρμακα που υπάρχουν στη θεραπευτική φαρέτρα μας σήμερα πέρα από επίτευξη ευγλυκαιμίας, ασκούν επίσης επίδραση στο εν γένει μεταβολικό προφίλ του ασθενούς αλλά και το σωματικό βάρος αυτό καθ' αυτό, κάτι το οποίο είναι και το αντικείμενο μελέτης της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής. Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι τα φάρμακα αυτά ασκούν επίδραση στο σωματικό βάρος ανεξάρτητα του αν έχει εκδηλωθεί σακχαρώδης διαβήτης ή όχι ή αν το άτομο υπό μελέτη έχει ως baseline αυξημένο ή φυσιολογικό σωματικό βάρος.

Επωφελείς επιδράσεις των αντιδιαβητικών φαρμάκων στο σωματικό βάρος μπορούν να είναι αποτέλεσμα διαφόρων μηχανισμών. Για παράδειγμα, τα GLP-1 ανάλογα επιδρούν στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα μειώνοντας την όρεξη αλλά και μέσω του ινκρετινικού φαινομένου στον εντερικό βλεννογόνο. Από την άλλη πλευρά, οι SGLT-2 αναστολείς επηρεάζουν το σωματικό βάρος τουλάχιστον εν μέρει μέσω της επαγόμενης γλυκοζουρίας, δημιουργώντας έτσι ένα αρνητικό ενεργειακό – θερμιδικό ισοζύγιο και κατ' επέκταση μειώνοντας τελικά το σωματικό βάρος. Τουναντίον, η ινσουλίνη, οδηγεί μεν σε καλό έλεγχο του σακχάρου στο αίμα, ωστόσο σε συνθήκες ινσουλινοαντίστασης, ανατροφοδοτείται η αυξητική δράση της, η οποία μπορεί να επιφέρει αύξηση του σωματικού βάρους.

Τέλος, η επίδραση στο ορμονικό περιβάλλον του σώματος, που δεν περιορίζεται μόνο στο δίπολο γλυκόζης ινσουλίνης, όπως για παράδειγμα στις

θυρεοειδικές ορμόνες ή σε κεντρικότερο επίπεδο υποθαλάμου (ως κέντρο ρύθμισης των πλείστων ορμονικών συστημάτων στο σώμα) διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στη διαμόρφωση τελικά του σωματικού βάρους.

Σε κάθε περίπτωση, ωστόσο, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το γεγονός ότι το αποτέλεσμα των αντιδιαβητικών φαρμάκων στο σωματικό βάρος είναι άμεση συνάρτηση διαφόρων μεταβλητών που σχετίζονται με τον ασθενή και τα χαρακτηριστικά του είτε το ίδιο το φάρμακο. Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις (μεταξύ κοινά συγχωρηγούμενων αντιδιαβητικών αγωγών είτε και μεταξύ φαρμάκων άλλων κατηγοριών), η συννοσηρότητα, η ηλικία του ασθενούς είναι μερικοί παράγοντες που καθιστούν αδύνατη την πρόβλεψη με ακρίβεια της επίδρασης στο σωματικό βάρος ενός αντιδιαβητικού φαρμάκου. Άλλωστε το σωματικό βάρος επηρεάζεται και από την εν γένει τροποποίηση πολλές φορές του τρόπου ζωής (όπως για παράδειγμα εκφράζεται από την υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση που ενθαρρύνεται στους ασθενείς) και η άλλοτε άλλου βαθμού συμμόρφωση του ασθενούς δρα συνεργικά ή και ανταγωνιστικά στην αυξομείωση του σωματικού βάρους.

Η αντιδιαβητική επίσης αγωγή σε πολλές περιπτώσεις θα πρέπει να συνεχιστεί διά βίου. Σε αυτές ακριβώς τις περιπτώσεις η ανοχή στη φαρμακευτική αγωγή είναι από τους πλέον σημαντικούς παράγοντες που προβλέπουν την ανάγκη διακοπής ή τροποποίησης της αγωγής στο μέλλον.

Στον παρακάτω πίνακα αξιολογείται συνολικά για κάθε ένα από τα αντιδιαβητικά φάρμακα που πραγματεύθηκε η τρέχουσα μεταπτυχιακή εργασία η συνολική τους επίδραση στο σωματικό βάρος ως θετική (μείωση του σωματικού βάρους), αρνητική (αύξηση του σωματικού βάρους) ή ουδέτερη. Επισημαίνεται ότι για

ορισμένα αντιδιαβητικά φάρμακα τα δεδομένα δεν είναι ίσως τόσο σαφή όσο για άλλα παλαιότερα και εκτενέστερα μελετημένα φάρμακα και απαιτούνται στο μέλλον περαιτέρω μελέτες και συσσώρευση επιπλέον επιστημονικών δεδομένων. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι σε πολλές από τις μελέτες γίνεται χρήση φαρμακευτικών συνδυασμών, οπότε δεν απομονώνεται πάντα η εκάστοτε φαρμακευτική ουσία για να αξιολογηθεί η επίδρασή της στο σωματικό βάρος, που είναι το αντικείμενο ενδιαφέροντος. Επίσης το σωματικό βάρος σε αρκετές μελέτες δεν αποτελεί πρωτογενές καταληκτικό σημείο, αλλά δευτερογενές, όπως για παράδειγμα σε πλήθος μελετών που εξέταζαν πρώτιστα την επίδραση των αντιδιαβητικών φαρμάκων στην επίτευξη ευγλυκαιμίας ή σε επιμέρους θεραπευτικές παραμέτρους, όπως η ασφάλειά τους και η επίδραση λόγου χάριν στο καρδιαγγειακό προφίλ.

Αντιδιαβητικά φάρμακα / Επίδραση στο σωματικό βάρος	Αρνητική	Ουδέτερη	Θετική
Εξενατίδη			+
Λιραγλουτίδη			+
Μπεϊναγλουτίδη			+
Ντουλαγλουτίδη			+
Σεμαγλουτίδη			++
Ακαρβόζη			+
Σαξαγλιπτίνη		+	

Σιταγλιπτίνη			+
Δαπαγλιφλοζίνη			+
Εμπαγλιφλοζίνη			+
Καναγλιφλοζίνη			+
Λουσεογλιφλοζίνη			+
Σοταγλιγλοζίνη			+
Μετφορμίνη			+
Πιογλιταζόνη		+	
Ινσουλίνη	+		
Γλιμεπιρίδη		+	
Τιρζεπατίδη			++

Η εξενατίδη φαίνεται πως επιδρά θετικά στο σωματικό βάρος και ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει ότι μεγαλύτερη μείωση του σωματικού βάρους παρατηρήθηκε σε παχύσαρκους έναντι σακχαροδιαβητικών ασθενών με φυσιολογικό βάρος σώματος. Επιπλέον, ένα ακόμη εύρημα που προέκυψε από μία μελέτη αποτελεί η επαγόμενη από την εξενατίδη βελτίωση της αντίστασης στη δράση των θυρεοειδικών ορμονών και η μείωση της θυρεοτροπίνης.

Η χρήση της λιραγλουτίδης έχει συσχετισθεί με μείωση του σωματικού βάρους ανεξαρτήτως παρουσίας ή μη σακχαρώδους διαβήτη. Μάλιστα σε ορισμένες μελέτες φαίνεται θετικότερη επίδραση στο γυναικείο φύλο. Σημαντικό πλεονέκτημα αποτελεί η γρήγορα επαγόμενη μείωση του σωματικού βάρους, η οποία παρατηρείται ήδη από τα χαμηλότερα δοσολογικά σχήματα, ενώ συμβάλλει σε σημαντικό βαθμό στον έλεγχο της υπεργλυκαιμίας όπως

πιστοποιείται στις περισσότερες μελέτες. Αξίζει ακόμη να αναφερθεί πως η μετεγχειρητική χρήση της ύστερα από βαριατρικό χειρουργείο δύναται να οδηγήσει σε περαιτέρω διατήρηση της μείωσης του σωματικού βάρους.

Η μπεϊναγλουτίδη και η ντουλαγλουτίδη είναι φάρμακα με μικρότερο πλήθος διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με την επίδρασή τους στο σωματικό βάρος. Ωστόσο, φαίνεται ότι ασκούν θετική επίδραση τόσο στο σωματικό βάρος όσο και στο μεταβολικό προφίλ εν γένει.

Η σεμαγλουτίδη είναι αποτελεσματικό φάρμακο για την επίτευξη μείωσης του σωματικού βάρους. Η αποτελεσματικότητά της όπως καταγράφεται από τις μελέτες συνδέεται άμεσα με τη δράση της στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και τη ρύθμιση του αισθήματος πείνας και κορεσμού. Παράλληλα φαίνεται να επιδρά θετικά στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών, προκαλεί μείωση της αρτηριακής πίεσης, ενώ ελαττώνει και την περιφέρεια της μέσης, που αποτελεί έκφανση του μεταβολικού συνδρόμου και ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι παρενέργειές της που αφορούν κυρίως το γαστρεντερικό συνήθως είναι παροδικές και δεν φαίνεται να σχετίζονται με τη θετική επίδραση αυτής στην απώλεια σωματικού βάρους. Όπως και στην περίπτωση ενός άλλου GLP-1 αναλόγου, της λιραγλουτίδης, η σεμαγλουτίδη επίσης βοηθά στην διατήρηση του σωματικού βάρους μετεγχειρητικά σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε βαριατρική επέμβαση.

Η ακαρβόζη επίσης επάγει τη μείωση του σωματικού βάρους. Από τα συλλεχθέντα επιστημονικά δεδομένα η ελάττωση του σωματικού βάρους φαίνεται να είναι μικρότερη συγκριτικά με τους DPP-4 αναστολείς όπως καταγράφεται σε μεγάλη μετανάλυση.

Η σαξαγλιπτίνη και η σιταγλιπτίνη αποτελούν δύο ακόμα παραδείγματα αντιδιαβητικών φαρμάκων με περιορισμένα δεδομένα. Η σαξαγλιπτίνη φαίνεται να έχει μάλλον ουδέτερη επίδραση στο σωματικό βάρος, ενώ η σιταγλιπτίνη όταν χρησιμοποιήθηκε σε διαβητικούς ασθενείς είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με μετφορμίνη οδήγησε σε απώλεια σωματικού βάρους.

Τόσο η χρήση δαπαγλιφλοζίνης όσο και η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη συμβάλλουν στη μείωση του σωματικού βάρους αλλά και συνολική βελτίωση της γλυκαιμικής ρύθμισης. Αποτελεσματική στην επίτευξη των παραπάνω στόχων είναι και η καναγλιφλοζίνη, η οποία ασκεί θετική δράση και στην ινσουλινοαντίσταση. Ενδιαφέρον παρουσιάζει ότι ο μηχανισμός δράσης της ως προς τη μείωση της υπεργλυκαιμίας είναι διαφορετικός από τον μηχανισμό, μέσω του οποίου επάγεται η ελάττωση του σωματικού βάρους.

Η λουσεογλιφλοζίνη και σοταγλιφλοζίνη αποτελούν δύο ακόμη SGLT-2 αναστολείς με λιγότερα ευρήματα. Η χρήση της λουσεογλιφλοζίνης σχετίζεται με μείωση του σωματικού βάρους και όπως φάνηκε σε μία μελέτη δύναται να περιορίσει στοχευμένα το υποδόριο λίπος, χωρίς ιδιαίτερη επίδραση στο σπλαχνικό ή τον μυϊκό ιστό. Όσον αφορά τη σοταγλιφλοζίνη, βρέθηκε πως σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 μπορεί να ελαττώσει το σωματικό βάρος ως επιπρόσθετη αγωγή στην ήδη λαμβανόμενη ινσουλινοθεραπεία.

Από τις μελέτες που αφορούν τη χρήση της μετφορμίνης καταγράφεται βελτίωση του σωματικού βάρους, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση. Η ευεργετική επίδρασή της διαπιστώνεται και σε ασθενείς υπό αντιψυχωσική αγωγή, η οποία συνήθως δρα προς την αντίθετη κατεύθυνση, επάγοντας αύξηση του σωματικού βάρους. Επιπλέον, σε δύο μελέτες τονίζεται

το θετικό όφελος του συνδυασμού μετφορμίνης/λιραγλουτίδης. Ο ανωτέρω συνδυασμός δεν προάγει μόνο τη μείωση του σωματικού βάρους αλλά και τη μείωση του λιπώδους ιστού, με παράλληλη βελτίωση του μεταβολικού προφίλ των ασθενών.

Σχετικά με την πιογλιταζόνη δεν επάγεται ασφαλές συμπέρασμα, καθώς μελετάται σε σύγκριση με τη δαπαγλιφλοζίνη, όπου διαπιστώνεται η υπεροχή της δεύτερης στη μείωση του σωματικού βάρους. Ομοίως δεν υπάρχει ξεκάθαρη εικόνα σχετικά με την επίδραση της γλιμεπιρίδης στο σωματικό βάρος.

Η ινσουλίνη φαίνεται να επιδρά αρνητικά στο σωματικό βάρος ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή 2. Σε ορισμένες μελέτες διαπιστώνεται ότι η προσθήκη GLP-1-αναλόγου (λιραγλουτίδη, ντουλαγλουτίδη, λιξισενατίδη, σεμαγλουτίδη) δύναται να ελαττώσει το σωματικό βάρος ασθενών που λαμβάνουν παράλληλα ινσουλίνη.

Τέλος, πολλά υποσχόμενη είναι η χρήση της τирζεπατίδης από τα μέχρι τώρα δεδομένα για τη μείωση του σωματικού βάρους αλλά και τη ρύθμιση του γλυκαιμικού ελέγχου. Σε μεγάλη μελέτη φάνηκε ανωτερότητα στη μείωση του σωματικού βάρους συγκριτικά με την ευρέως χρησιμοποιούμενη μέχρι τώρα σεμαγλουτίδη.

Αξίζει να τονισθεί ότι η δοσολογία του κάθε αντιδιαβητικού φαρμάκου σχετίζεται με την τελική επίδραση στο σωματικό βάρος. Αυτή η δοσοεξαρτώμενη σχέση έχει τεκμηριωθεί για κάποια αντιδιαβητικά φάρμακα, αλλά δεν είναι πάντα ο κανόνας. Έτσι λοιπόν άλλες μελέτες αναφέρουν ότι δεν είναι ξεκάθαρη η

γραμμική συσχέτιση μεταξύ δόσης και επίδρασης στο σωματικό βάρος σε ορισμένες περιπτώσεις.

Τα παραπάνω αποτελέσματα προέρχονται από προηγούμενες συστηματικές ανασκοπήσεις καθώς και από διάφορες μελέτες που αφορούν είτε τον γενικό πληθυσμό είτε ασθενείς με αυξημένο σωματικό βάρος είτε στοχευμένα ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος του ατόμου. Αναφορά γίνεται επίσης και σε ειδικές καταστάσεις που αφορούν επί παραδείγματι μετεγχειρητικές καταστάσεις που αφορούσαν πρώτιστα βαριατρικά χειρουργεία.

Θα πρέπει να αναφερθεί ότι υπάρχουν σημαντικές δυσκολίες ενίοτε στην αξιολόγηση των διαθέσιμων δεδομένων. Το σωματικό βάρος αποτελεί μία μόνο συνιστώσα πολλές φορές στις μελέτες της επίδρασης των αντιδιαβητικών φαρμάκων στο μεταβολικό προφίλ των ασθενών, ο πληθυσμός των οποίων είναι πολλές φορές ετερογενής και διαφορετικός κάθε φορά. Πολλές μελέτες δεν έχουν λάβει ίσως επαρκώς υπόψη το ρόλο των ιδιαίτερων δημογραφικών και άλλων χαρακτηριστικών των ασθενών ή του φαρμάκου στο τελικό αποτέλεσμα στο σωματικό βάρος. Διαφορές στο σχεδιασμό των μελετών, στα ηλικιακά και όχι μόνο χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης συνιστούν επιπλέον δυσκολίες.

Σε γενικές γραμμές, όπως γίνεται σαφές από την παράθεση συνοπτικά των επιστημονικών δεδομένων, τα πλείστα αντιδιαβητικά φάρμακα ασκούν ευνοϊκότερη επίδραση στο σωματικό βάρος τόσο των παχύσαρκων ή και σακχαροδιαβητικών ασθενών. Πολλοί παράγοντες, επισημαίνεται και πάλι, επηρεάζουν το τελικό αποτέλεσμα. Η ηλικία του ασθενούς, το είδος της

φαρμακευτικής αγωγής, η συννοσηρότητα, η εν γένει αλλαγή του τρόπου ζωής του ασθενούς είναι μερικοί μόνο από αυτούς.

Αν ένα αντιδιαβητικό φάρμακα ασκεί αρνητική επίδραση στο σωματικό βάρος, αυτό θα πρέπει να συνεκτιμηθεί στις μελλοντικές θεραπευτικές αποφάσεις. Φυσικά το σωματικό βάρος δεν αποτελεί τον μοναδικό ή πρωταρχικό στόχο σε έναν ασθενή με σακχαρώδη διαβήτη στους οποίους άλλωστε κατά βάση χρησιμοποιούνται τα φάρμακα που μελετήθηκαν σε αυτή τη συστηματική ανασκόπηση. Σε κάθε περίπτωση η αργή τιτλοποίηση όταν εισάγεται ένας αντιδιαβητικός παράγοντας με αρνητική επίδραση στο σωματικό βάρος και η διατήρηση των ελάχιστων κατά το δυνατόν δοσολογικών σχημάτων, εντός πάντα του θεραπευτικού εύρους είναι επιβεβλημένα. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται η άμβλυνση των αρνητικών επιδράσεων στο σωματικό βάρος.

E) ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Seetharaman R, Pawar S, Advani M. One hundred years since insulin discovery: An update on current and future perspectives for pharmacotherapy of diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Feb;88(4):1598–612.
2. Susilawati E, Levita J, Susilawati Y, Sumiwi SA. Review of the Case Reports on Metformin, Sulfonylurea, and Thiazolidinedione Therapies in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Med Sci Basel Switz*. 2023 Aug 15;11(3):50.
3. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2022 Dec 12;46(Supplement_1):S19–40.
4. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022 Dec;65(12):1925–66.
5. Campos C, Unger J. Primary care management of type 2 diabetes: a comparison of the efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Postgrad Med*. 2021 Nov 17;133(8):843–53.
6. Lamos EM, Hedrington M, Davis SN. An update on the safety and efficacy of oral antidiabetic drugs: DPP-4 inhibitors and SGLT-2 inhibitors. *Expert Opin Drug Saf*. 2019 Aug;18(8):691–701.
7. Ding Y, Deng Q, Yang M, Niu H, Wang Z, Xia S. Clinical Classification of Obesity and Implications for Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease and Treatment. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023 Oct;Volume 16:3303–29.
8. Masood B, Moorthy M. Causes of obesity: a review. *Clin Med Lond Engl*. 2023 Jul;23(4):284–91.
9. Klein S, Gastaldelli A, Yki-Järvinen H, Scherer PE. Why does obesity cause diabetes? *Cell Metab*. 2022 Jan 4;34(1):11–20.
10. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab*. 2021 Apr;46:101102.
11. Wang JY, Wang QW, Yang XY, Yang W, Li DR, Jin JY, et al. GLP-1 receptor agonists for the treatment of obesity: Role as a promising approach. *Front Endocrinol [Internet]*. 2023 Feb 1 [cited 2024 Mar 20];14. Available from:

<https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2023.1085799/full>

12. Ard J, Fitch A, Fruh S, Herman L. Weight Loss and Maintenance Related to the Mechanism of Action of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. *Adv Ther.* 2021 Jun 1;38(6):2821–39.
13. Chao AM, Tronieri JS, Amaro A, Wadden TA. Clinical Insight on Semaglutide for Chronic Weight Management in Adults: Patient Selection and Special Considerations. *Drug Des Devel Ther.* 2022;16:4449–61.
14. Hossain U, Das AK, Ghosh S, Sil PC. An overview on the role of bioactive α -glucosidase inhibitors in ameliorating diabetic complications. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* 2020 Nov;145:111738.
15. Khalili N, Safavipour A. Evaluation of the Effects of Acarbose on Weight and Metabolic, Inflammatory, and Cardiovascular Markers in Patients with Obesity and Overweight. *Int J Prev Med.* 2020;11:140.
16. Wang N, Zhang JP, Xing XY, Yang ZJ, Zhang B, Wang X, et al. MARCH: factors associated with weight loss in patients with newly diagnosed type 2 diabetes treated with acarbose or metformin. *Arch Med Sci AMS.* 2019 Mar;15(2):309–20.
17. Holmbäck U, Grudén S, Litorp H, Willhems D, Kuusk S, Alderborn G, et al. Effects of a novel weight-loss combination product containing orlistat and acarbose on obesity: A randomized, placebo-controlled trial. *Obes Silver Spring Md.* 2022 Nov;30(11):2222–32.
18. Zhang F, Xu S, Tang L, Pan X, Tong N. Acarbose With Comparable Glucose-Lowering but Superior Weight-Loss Efficacy to Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol.* 2020;11:288.
19. Doupis J, Veves A. DPP4 inhibitors: a new approach in diabetes treatment. *Adv Ther.* 2008 Jul;25(7):627–43.
20. Saini K, Sharma S, Khan Y. DPP-4 inhibitors for treating T2DM - hype or hope? an analysis based on the current literature. *Front Mol Biosci.* 2023;10:1130625.
21. Bilgin S, Kurtkulagi O, Duman TT, Tel BMA, Kahveci G, Kiran M, et al. Sodium glucose co-transporter-2 inhibitor, Empagliflozin, is associated with significant reduction in weight, body mass index, fasting glucose, and A1c levels in Type 2 diabetic patients with established coronary heart disease: the SUPER GATE study. *Ir J Med Sci.* 2022 Aug;191(4):1647–52.
22. Panico C, Bonora B, Camera A, Chilelli NC, Prato GD, Favacchio G, et al. Pathophysiological basis of the cardiological benefits of SGLT-2

- inhibitors: a narrative review. *Cardiovasc Diabetol*. 2023 Jun 30;22(1):164.
23. Garofalo C, Borrelli S, Liberti ME, Andreucci M, Conte G, Minutolo R, et al. SGLT2 Inhibitors: Nephroprotective Efficacy and Side Effects. *Medicina (Mex)*. 2019 Jun;55(6):268.
 24. Rauch-Kröhnert U, Landmesser U. Gliflozine – in Zukunft Kardioprotektiva? *Internist*. 2021 Jul 1;62(7):786–95.
 25. Morieri ML, Consoli A, Sesti G, Purrello F, Avogaro A, Fadini GP, et al. Comparative effectiveness of dapagliflozin vs DPP-4 inhibitors on a composite endpoint of HbA1c, body weight and blood pressure reduction in the real world. *Diabetes Metab Res Rev*. 2021 Jan;37(1):e3353.
 26. Ji S, Wang L, Li L. Effect of Metformin on Short-Term High-Fat Diet-Induced Weight Gain and Anxiety-Like Behavior and the Gut Microbiota. *Front Endocrinol*. 2019;10:704.
 27. Yerevanian A, Soukas AA. Metformin: Mechanisms in Human Obesity and Weight Loss. *Curr Obes Rep*. 2019 Jun;8(2):156–64.
 28. Chukir T, Mandel L, Tchang BG, Al-Mulla NA, Igel LI, Kumar RB, et al. Metformin-induced weight loss in patients with or without type 2 diabetes/prediabetes: A retrospective cohort study. *Obes Res Clin Pract*. 2021;15(1):64–8.
 29. Isnard S, Lin J, Fombuena B, Ouyang J, Varin TV, Richard C, et al. Repurposing Metformin in Nondiabetic People With HIV: Influence on Weight and Gut Microbiota. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Sep;7(9):ofaa338.
 30. Hua Y, Zheng Y, Yao Y, Jia R, Ge S, Zhuang A. Metformin and cancer hallmarks: shedding new lights on therapeutic repurposing. *J Transl Med*. 2023 Jun 21;21(1):403.
 31. Subramaniam K, Joseph MP, Babu LA. A Common Drug Causing a Common Side Effect at an Uncommon Time: Metformin-Induced Chronic Diarrhea and Weight Loss After Years of Treatment. *Clin Diabetes Publ Am Diabetes Assoc*. 2021 Apr;39(2):237–40.
 32. Di Mauro S, Filippello A, Scamporrino A, Purrello F, Piro S, Malaguarnera R. Metformin: When Should We Fear Lactic Acidosis? *Int J Mol Sci*. 2022 Jul 28;23(15):8320.
 33. Infante M, Leoni M, Caprio M, Fabbri A. Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: An association to bear in mind. *World J Diabetes*. 2021 Jul 15;12(7):916–31.
 34. Hurren KM, Dunham MW. Are thiazolidinediones a preferred drug treatment for type 2 diabetes? *Expert Opin Pharmacother*. 2021 Feb;22(2):131–3.

35. Lebovitz HE. Thiazolidinediones: the Forgotten Diabetes Medications. *Curr Diab Rep.* 2019 Nov 27;19(12):151.
36. Long N, Le Gresley A, Wren SP. Thiazolidinediones: An In-Depth Study of Their Synthesis and Application to Medicinal Chemistry in the Treatment of Diabetes Mellitus. *ChemMedChem.* 2021 Jun 7;16(11):1716–35.
37. Sims EK, Carr ALJ, Oram RA, DiMeglio LA, Evans-Molina C. 100 years of insulin: celebrating the past, present and future of diabetes therapy. *Nat Med.* 2021 Jul;27(7):1154–64.
38. Lee SH, Yoon KH. A Century of Progress in Diabetes Care with Insulin: A History of Innovations and Foundation for the Future. *Diabetes Metab J.* 2021 Sep;45(5):629–40.
39. Kramer CK, Retnakaran R, Zinman B. Insulin and insulin analogs as antidiabetic therapy: A perspective from clinical trials. *Cell Metab.* 2021 Apr 6;33(4):740–7.
40. Home P. The evolution of insulin therapy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021 May;175:108816.
41. Sun T, Meng F, Zang S, Li Y, Zhang R, Yu Z, et al. The effects of insulin therapy on maternal blood pressure and weight in women with gestational diabetes mellitus. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021 Sep 27;21(1):657.
42. Home P, Itzhak B. Is Insulin Therapy Safe? *Am J Ther.* 2020;27(1):e106–14.
43. Richardson T, Kerr D. Skin-related complications of insulin therapy: epidemiology and emerging management strategies. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(10):661–7.
44. Ceriello A. Is it time to ban sulfonylureas? *J Diabetes.* 2020 Nov;12(11):848–50.
45. Lv W, Wang X, Xu Q, Lu W. Mechanisms and Characteristics of Sulfonylureas and Glinides. *Curr Top Med Chem.* 2020;20(1):37–56.
46. Webb DR, Davies MJ, Jarvis J, Seidu S, Khunti K. The right place for Sulphonylureas today. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Nov;157:107836.
47. John M, Kalra S, Nair T. Modern sulphonylureas and cardiovascular adverse effects: Will CAROLINA put an end to the controversy? *Indian Heart J.* 2020;72(4):312–5.
48. Black C, Donnelly P, McIntyre L, Royle P, Shepherd JJ, Thomas S. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus - Black, C - 2007 | Cochrane Library. [cited 2024 Jul 10]; Available from:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004654.pub2/abstract>

49. Guardado-Mendoza R, Priolella A, Jiménez-Ceja LM, Sosale A, Folli F. State of the art paper The role of nateglinide and repaglinide, derivatives of meglitinide, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Sci*. 2013 Oct 31;9(5):936–43.
50. Becker M, Galler A, Raile K. Meglitinide analogues in adolescent patients with HNF1A-MODY (MODY 3). *Pediatrics*. 2014 Mar;133(3):e775-779.
51. Razzaghy-Azar M, Nourbakhsh M, Talea A, Mohammad Amoli M, Nourbakhsh M, Larijani B. Meglitinide (repaglinide) therapy in permanent neonatal diabetes mellitus: two case reports. *J Med Case Reports*. 2021 Oct 25;15(1):535.
52. Forzano I, Varzideh F, Avvisato R, Jankauskas SS, Mone P, Santulli G. Tirzepatide: A Systematic Update. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 23;23(23):14631.
53. Lingvay I, Cheng AY, Levine JA, Gomez-Valderas E, Allen SE, Ranta K, et al. Achievement of glycaemic targets with weight loss and without hypoglycaemia in type 2 diabetes with the once-weekly glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist tirzepatide: A post hoc analysis of the SURPASS-1 to -5 studies. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Apr;25(4):965–74.
54. Nauck MA, D'Alessio DA. Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regarding glycaemic control and body weight reduction. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 Sep 1;21(1):169.
55. Sinha R, Papamargaritis D, Sargeant JA, Davies MJ. Efficacy and Safety of Tirzepatide in Type 2 Diabetes and Obesity Management. *J Obes Metab Syndr*. 2023 Mar 30;32(1):25–45.
56. Rodgers M, Migdal AL, Rodríguez TG, Chen ZZ, Nath AK, Gerszten RE, et al. Weight Loss Outcomes Among Early High Responders to Exenatide Treatment: A Randomized, Placebo Controlled Study in Overweight and Obese Women. *Front Endocrinol*. 2021;12:742873.
57. Deng H, Lin S, Yang X, Lv J, Luo S, Zeng L, et al. Effect of baseline body mass index on glycemic control and weight change with exenatide monotherapy in Chinese drug-naïve type 2 diabetic patients. *J Diabetes*. 2019 Jul;11(7):509–18.
58. Tee SA, Tsatlidis V, Razvi S. The GLP-1 receptor agonist exenatide reduces serum TSH by its effect on body weight in people with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2023 Feb 26;
59. Jabbour SA, Frías JP, Guja C, Hardy E, Ahmed A, Öhman P. Effects of exenatide once weekly plus dapagliflozin, exenatide once weekly, or

dapagliflozin, added to metformin monotherapy, on body weight, systolic blood pressure, and triglycerides in patients with type 2 diabetes in the DURATION-8 study. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Jun;20(6):1515–9.

60. Albaker W, Al Sheikh M, Albakr A, Alkhafaji D, Al Beshir E, Al-Hariri M. The Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg for Weight Management in Obese Non-Diabetic Saudi Outpatients. *Int J Gen Med*. 2021;14:8643–50.
61. Haase CL, Serratore Achenbach MG, Lucrezi G, Jeswani N, Maurer S, Egermann U. Use of Liraglutide 3.0 mg for Weight Management in a Real-World Setting in Switzerland. *Obes Facts*. 2021;14(5):568–76.
62. Bensignor MO, Bomberg EM, Bramante CT, Divyalasya TV, Hale PM, Ramesh CK, et al. Effect of liraglutide treatment on body mass index and weight parameters in children and adolescents with type 2 diabetes: Post hoc analysis of the ellipse trial. *Pediatr Obes*. 2021 Aug;16(8):e12778.
63. Brady C, Shaikh MG. Liraglutide does not provide sustainable results for weight improvement in adolescents with obesity. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2022 Jun;107(3):232.
64. Colbourne JRM, Fisher OM, Mo S, Rigas GS, Talbot ML. The role of adjuvant pharmacotherapy with liraglutide for patients with inadequate weight loss following bariatric surgery. *Langenbecks Arch Surg*. 2023 Mar 3;408(1):115.
65. Elhag W, El Ansari W. Effectiveness and Safety of Liraglutide in Managing Inadequate Weight Loss and Weight Regain after Primary and Revisional Bariatric Surgery: Anthropometric and Cardiometabolic Outcomes. *Obes Surg*. 2022 Apr;32(4):1005–15.
66. Muratori F, Vignati F, Di Sacco G, Gavazzi L, Pellegrino D, Del Prete M. Efficacy of liraglutide 3.0 mg treatment on weight loss in patients with weight regain after bariatric surgery. *Eat Weight Disord EWD*. 2022 Oct;27(7):2775–81.
67. Rye P, Modi R, Cawsey S, Sharma AM. Efficacy of High-Dose Liraglutide as an Adjunct for Weight Loss in Patients with Prior Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2018 Nov;28(11):3553–8.
68. Thakur U, Bhansali A, Gupta R, Rastogi A. Liraglutide Augments Weight Loss After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: a Randomised, Double-Blind, Placebo-Control Study. *Obes Surg*. 2021 Jan;31(1):84–92.
69. Elkind-Hirsch KE, Chappell N, Shaler D, Stormont J, Bellanger D. Liraglutide 3 mg on weight, body composition, and hormonal and metabolic parameters in women with obesity and polycystic ovary syndrome: a randomized placebo-controlled-phase 3 study. *Fertil Steril*. 2022 Aug;118(2):371–81.

70. Sharma A, Ambrosy AP, DeVore AD, Margulies KB, McNulty SE, Mentz RJ, et al. Liraglutide and weight loss among patients with advanced heart failure and a reduced ejection fraction: insights from the FIGHT trial. *ESC Heart Fail.* 2018 Dec;5(6):1035–43.
71. Chou CA, Chuang SF. Evaluation of the efficacy of low-dose liraglutide in weight control among Taiwanese non-diabetes patients. *J Diabetes Investig.* 2020 Nov;11(6):1524–31.
72. Lundgren JR, Janus C, Jensen SBK, Juhl CR, Olsen LM, Christensen RM, et al. Healthy Weight Loss Maintenance with Exercise, Liraglutide, or Both Combined. *N Engl J Med.* 2021 May 6;384(18):1719–30.
73. Maselli D, Atieh J, Clark MM, Eckert D, Taylor A, Carlson P, et al. Effects of liraglutide on gastrointestinal functions and weight in obesity: A randomized clinical and pharmacogenomic trial. *Obes Silver Spring Md.* 2022 Aug;30(8):1608–20.
74. Ghanim H, Batra M, Green K, Abuaysheh S, Hejna J, Makdissi A, et al. Liraglutide treatment in overweight and obese patients with type 1 diabetes: A 26-week randomized controlled trial; mechanisms of weight loss. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Oct;22(10):1742–52.
75. Dejgaard TF, Schmidt S, Frandsen CS, Vistisen D, Madsbad S, Andersen HU, et al. Liraglutide reduces hyperglycaemia and body weight in overweight, dysregulated insulin-pump-treated patients with type 1 diabetes: The Lira Pump trial-a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Apr;22(4):492–500.
76. Melzer-Cohen C, Chodick G, Husemoen LLN, Rhee N, Shalev V, Karasik A. A Retrospective Database Study of Liraglutide Persistence Associated with Glycemic and Body Weight Control in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord.* 2019 Apr;10(2):683–96.
77. Maccora C, Ciuoli C, Goracci A, Benenati N, Formichi C, Pilli T, et al. ONE MONTH WEIGHT LOSS PREDICTS THE EFFICACY OF LIRAGLUTIDE IN OBESE PATIENTS: DATA FROM A SINGLE CENTER. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 2020 Feb;26(2):235–40.
78. Santini S, Vionnet N, Pasquier J, Gonzalez-Rodriguez E, Fraga M, Pitteloud N, et al. Marked weight loss on liraglutide 3.0 mg: Real-life experience of a Swiss cohort with obesity. *Obes Silver Spring Md.* 2023 Jan;31(1):74–82.
79. Wharton S, Liu A, Pakseresht A, Nørtoft E, Haase CL, Mancini J, et al. Real-World Clinical Effectiveness of Liraglutide 3.0 mg for Weight Management in Canada. *Obes Silver Spring Md.* 2019 Jun;27(6):917–24.

80. Wharton S, Haase CL, Kamran E, Liu A, Mancini J, Neish D, et al. Weight loss and persistence with liraglutide 3.0 mg by obesity class in the real-world effectiveness study in Canada. *Obes Sci Pract.* 2020 Aug;6(4):439–44.
81. Mirabelli M, Chiefari E, Caroleo P, Arcidiacono B, Corigliano DM, Giuliano S, et al. Long-Term Effectiveness of Liraglutide for Weight Management and Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Int J Environ Res Public Health.* 2019 Dec 27;17(1):207.
82. Overbeek JA, Heintjes EM, Huisman EL, Tikkanen CK, van Diermen AW, Penning-van Beest FJA, et al. Clinical effectiveness of liraglutide vs basal insulin in a real-world setting: Evidence of improved glycaemic and weight control in obese people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Sep;20(9):2093–102.
83. Grabarczyk TR, Wissman NK. Weight Outcomes With Empagliflozin as Compared With Liraglutide in Veterans With Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Pharmacother.* 2020 Oct;54(10):981–7.
84. Albarkah YA, Tourkmani AM, Bin Rsheed AM, Al Harbi TJ, Ebeid YA, Bushnag RA. Effects of liraglutide addition to multiple diabetes regimens on weight and risk of hypoglycemia for a cohort with type 2 diabetes followed in primary care clinics in Saudi Arabia. *J Fam Med Prim Care.* 2019 Jun;8(6):1919–24.
85. Murvelashvili N, Xie L, Schellinger JN, Mathew MS, Marroquin EM, Lingvay I, et al. Effectiveness of semaglutide versus liraglutide for treating post-metabolic and bariatric surgery weight recurrence. *Obes Silver Spring Md.* 2023 Mar 30;
86. Kauffman RP. In overweight or obesity without diabetes, weekly semaglutide vs. daily liraglutide increased weight loss at 68 wk. *Ann Intern Med.* 2022 May;175(5):JC56.
87. Jensen AB, Renström F, Aczél S, Folie P, Biraima-Steinemann M, Beuschlein F, et al. Efficacy of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Liraglutide and Semaglutide for the Treatment of Weight Regain After Bariatric surgery: a Retrospective Observational Study. *Obes Surg.* 2023 Apr;33(4):1017–25.
88. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, Mosenzon O, Pedersen SD, Wharton S, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet Lond Engl.* 2018 Aug 25;392(10148):637–49.
89. Xie Z, Yang S, Deng W, Li J, Chen J. Efficacy and Safety of Liraglutide and Semaglutide on Weight Loss in People with Obesity or Overweight: A Systematic Review. *Clin Epidemiol.* 2022;14:1463–76.

90. Yamamoto S, Hayashi T, Ohara M, Goto S, Sato J, Nagaike H, et al. Comparison of liraglutide plus basal insulin and basal-bolus insulin therapy (BBIT) for glycemic control, body weight stability, and treatment satisfaction in patients treated using BBIT for type 2 diabetes without severe insulin deficiency: A randomized prospective pilot study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 Jun;140:339–46.
91. Elkind-Hirsch KE, Shaler D, Harris R. Postpartum treatment with liraglutide in combination with metformin versus metformin monotherapy to improve metabolic status and reduce body weight in overweight/obese women with recent gestational diabetes: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Diabetes Complications.* 2020 Apr;34(4):107548.
92. Keskin L, Yaprak B. Comparison of the effect of liraglutide and metformin therapy on the disease regulation and weight loss in obese patients with Type 2 diabetes mellitus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022 Sep;26(18):6813–20.
93. Ali AM, Martinez R, Al-Jobori H, Adams J, Triplitt C, DeFronzo R, et al. Combination Therapy With Canagliflozin Plus Liraglutide Exerts Additive Effect on Weight Loss, but Not on HbA1c, in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2020 Jun;43(6):1234–41.
94. Pei Y, Agner BR, Luo B, Dong X, Li D, Liu J, et al. DUAL II China: Superior HbA1c reductions and weight loss with insulin degludec/liraglutide (IDegLira) versus insulin degludec in a randomized trial of Chinese people with type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin. *Diabetes Obes Metab.* 2021 Dec;23(12):2687–96.
95. Wang G, Wu P, Qiu Y, Dong X, Wang Y, Chi Y, et al. Effect of beinaglutide treatment on weight loss in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus and overweight/obesity. *Arch Endocrinol Metab.* 2021 Nov 3;65(4):421–7.
96. Zhang YL, Zhou C, Li XF, Yang MN, Tao L, Zheng XY, et al. Beinaglutide showed significant weight-loss benefit and effective glycaemic control for the treatment of type 2 diabetes in a real-world setting: a 3-month, multicentre, observational, retrospective, open-label study. *Obes Sci Pract.* 2019 Aug;5(4):366–75.
97. Gao L, Huang H, Zhang L, Zhang N, Fu Y, Zhu D, et al. Comparison of Beinaglutide Versus Metformin for Weight Loss in Overweight and Obese Non-diabetic Patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* 2022 Jun;130(6):358–67.
98. Ruda AI, Ciobanu DM, Inceu G, Rusu A, Roman G. The effect of Dulaglutide on glycemic and weight control in patients with type 2 diabetes. *Med Pharm Rep.* 2023 Jan;96(1):52–7.
99. Bonora E, Frias JP, Tinahones FJ, Van J, Malik RE, Yu Z, et al. Effect of dulaglutide 3.0 and 4.5 mg on weight in patients with type 2 diabetes:

Exploratory analyses of AWARD-11. *Diabetes Obes Metab.* 2021 Oct;23(10):2242–50.

100. Fuechtenbusch M, Aberle J, Heitmann E, Nicolay C, Jung H. Weight loss in patients with type 2 diabetes receiving once-weekly dulaglutide plus insulin lispro or insulin glargine plus insulin lispro: A post-hoc analysis of the AWARD-4 study across baseline body mass index subgroups. *Diabetes Obes Metab.* 2019 Jun;21(6):1340–8.
101. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, Zimmermann AG, Woodward B, Botros FT. Body weight and eGFR during dulaglutide treatment in type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7). *Diabetes Obes Metab.* 2019 Jun;21(6):1493–7.
102. Okamoto A, Yokokawa H, Nagamine T, Fukuda H, Hisaoka T, Naito T. Efficacy and safety of semaglutide in glycemic control, body weight management, lipid profiles and other biomarkers among obese type 2 diabetes patients initiated or switched to semaglutide from other GLP-1 receptor agonists. *J Diabetes Metab Disord.* 2021 Dec;20(2):2121–8.
103. Ghosn W, De la Rosa A, Sacoto D, Cifuentes L, Campos A, Feris F, et al. Weight Loss Outcomes Associated With Semaglutide Treatment for Patients With Overweight or Obesity. *JAMA Netw Open.* 2022 Sep 1;5(9):e2231982.
104. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, 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 Apr 13;325(14):1403–13.
105. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, 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 Apr 13;325(14):1414–25.
106. Lautenbach A, Wernecke M, Huber TB, Stoll F, Wagner J, Meyhöfer SM, et al. The Potential of Semaglutide Once-Weekly in Patients Without Type 2 Diabetes with Weight Regain or Insufficient Weight Loss After Bariatric Surgery-a Retrospective Analysis. *Obes Surg.* 2022 Oct;32(10):3280–8.
107. Gibbons C, Blundell J, Tetens Hoff S, Dahl K, Bauer R, Baekdal T. Effects of oral semaglutide on energy intake, food preference, appetite, control of eating and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2021 Feb;23(2):581–8.
108. Gao X, Hua X, Wang X, Xu W, Zhang Y, Shi C, et al. Efficacy and safety of semaglutide on weight loss in obese or overweight patients without

- diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol*. 2022;13:935823.
109. Tan HC, Dampil OA, Marquez MM. Efficacy and Safety of Semaglutide for Weight Loss in Obesity Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J ASEAN Fed Endocr Soc*. 2022;37(2):65–72.
 110. Wharton S, Calanna S, Davies M, Dicker D, Goldman B, Lingway I, et al. Gastrointestinal tolerability of once-weekly semaglutide 2.4 mg in adults with overweight or obesity, and the relationship between gastrointestinal adverse events and weight loss. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Jan;24(1):94–105.
 111. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, 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 Jan 11;327(2):138–50.
 112. Lingway I, Hansen T, Macura S, Marre M, Nauck MA, de la Rosa R, et al. Superior weight loss with once-weekly semaglutide versus other glucagon-like peptide-1 receptor agonists is independent of gastrointestinal adverse events. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Oct;8(2):e001706.
 113. Meier JJ, Bardtrum L, Cheng AYY, Malling B, Montanya E, Wagner L, et al. Body weight loss with oral semaglutide is mediated predominantly by effects other than gastrointestinal adverse events in patients with type 2 diabetes: A post hoc analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Apr;25(4):1130–5.
 114. Huynh G, Runeberg H, Weideman R. Evaluating Weight Loss With Semaglutide in Elderly Patients With Type II Diabetes. *J Pharm Technol JPT Off Publ Assoc Pharm Tech*. 2023 Feb;39(1):10–5.
 115. Capehorn M, Ghani Y, Hindsberger C, Johansen P, Jódar E. Once-Weekly Semaglutide Reduces HbA1c and Body Weight in Patients with Type 2 Diabetes Regardless of Background Common OAD: a Subgroup Analysis from SUSTAIN 2-4 and 10. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord*. 2020 May;11(5):1061–75.
 116. Ahrén B, Atkin SL, Charpentier G, Warren ML, Wilding JPH, Birch S, et al. Semaglutide induces weight loss in subjects with type 2 diabetes regardless of baseline BMI or gastrointestinal adverse events in the SUSTAIN 1 to 5 trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Sep;20(9):2210–9.
 117. Rodbard HW, Bellary S, Hramiak I, Seino Y, Silver R, Damgaard LH, et al. GREATER COMBINED REDUCTIONS IN HbA1C $\geq 1.0\%$ AND WEIGHT $\geq 5.0\%$ WITH SEMAGLUTIDE VERSUS COMPARATORS IN TYPE 2 DIABETES. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2019 Jun;25(6):589–97.

118. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023 Dec 13;389(24):2221–32.
119. Grudén S, Forslund A, Alderborn G, Söderhäll A, Hellström PM, Holmbäck U. Safety of a Novel Weight Loss Combination Product Containing Orlistat and Acarbose. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2021 Oct;10(10):1242–7.
120. Gu T, Ma J, Zhang Q, Zhu L, Zhang H, Xu L, et al. Comparative effect of saxagliptin and glimepiride with a composite endpoint of adequate glycaemic control without hypoglycaemia and without weight gain in patients uncontrolled with metformin therapy: Results from the SPECIFY study, a 48-week, multi-centre, randomized, controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Apr;21(4):939–48.
121. Janani L, Bamehr H, Tanha K, Mirzabeigi P, Montazeri H, Tarighi P. Effects of Sitagliptin as Monotherapy and Add-On to Metformin on Weight Loss among Overweight and Obese Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Res*. 2021 Nov;71(9):477–88.
122. Huh Y, Kim YS. Predictors for successful weight reduction during treatment with Dapagliflozin among patients with type 2 diabetes mellitus in primary care. *BMC Prim Care*. 2022 May 27;23(1):134.
123. Wilding JPH, Rigney U, Blak BT, Nolan ST, Fenici P, Medina J. Glycaemic, weight, and blood pressure changes associated with early versus later treatment intensification with dapagliflozin in United Kingdom primary care patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Sep;155:107791.
124. Cho KY, Nakamura A, Omori K, Takase T, Miya A, Manda N, et al. Effect of switching from pioglitazone to the sodium glucose co-transporter-2 inhibitor dapagliflozin on body weight and metabolism-related factors in patients with type 2 diabetes mellitus: An open-label, prospective, randomized, parallel-group comparison trial. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Mar;21(3):710–4.
125. Gordon J, Danne T, Beresford-Hulme L, Bennet H, Tank A, Edmonds C, et al. Adverse Changes in HbA1c, Body Weight and Insulin Use in People with Type 1 Diabetes Mellitus Following Dapagliflozin Discontinuation in the DEPICT Clinical Trial Programme. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord*. 2020 May;11(5):1135–46.
126. Inzucchi SE, Davies MJ, Khunti K, Trivedi P, George JT, Zwiener I, et al. Empagliflozin treatment effects across categories of baseline HbA1c, body weight and blood pressure as an add-on to metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Feb;23(2):425–33.

127. Kutoh E, Wada A, Murayama T, Hayashi J. Two Glucose-Lowering Mechanisms of Canagliflozin Depending on Body Weight Changes in Drug-Naïve Subjects with Type 2 Diabetes. *Drugs RD*. 2018 Dec;18(4):309–15.
128. Kutoh E, Wada A, Kuto AN, Hayashi J, Kurihara R. Link between body weight changes and metabolic parameters in drugs naïve subjects with type 2 diabetes treated with canagliflozin monotherapy. *Hosp Pract* 1995. 2020 Mar 14;48(2):68–74.
129. Khan MS, Usman MS, Siddiqi TJ, Memon MM, Shah SJ, Khan SS. Effect of canagliflozin use on body weight and blood pressure at one-year follow-up: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2019 Oct;26(15):1680–2.
130. Sasaki T, Sugawara M, Fukuda M. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor-induced changes in body composition and simultaneous changes in metabolic profile: 52-week prospective LIGHT (Luseogliflozin: the Components of Weight Loss in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) Study. *J Diabetes Investig*. 2019 Jan;10(1):108–17.
131. Jinnouchi H, Yoshida A, Tsuyuno H, Iwamoto K, Sugiyama S, Hieshima K, et al. Changes in urinary glucose concentration and body weight in patients treated with the selective SGLT2 inhibitor luseogliflozin. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Dec;182:108916.
132. Rodbard HW, Giaccari A, Lajara R, Stewart J, Strumph PS, Oliveira J, et al. Sotagliflozin added to optimized insulin therapy leads to HbA1c reduction without weight gain in adults with type 1 diabetes: A pooled analysis of inTandem1 and inTandem2. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Nov;22(11):2089–96.
133. Kyler KE, Kadakia RB, Palac HL, Kwon S, Ariza AJ, Binns HJ. Use of Metformin for Weight Management in Children and Adolescents With Obesity in the Clinical Setting. *Clin Pediatr (Phila)*. 2018 Dec;57(14):1677–85.
134. Levy-Shraga Y, Madi LR, Shalev M, Mazor-Aronovitch K, Schwartz-Lifshitz M, Gothelf D. Effectiveness of Metformin for Weight Reduction in Children and Adolescents Treated with Mixed Dopamine and Serotonin Receptor Antagonists: A Naturalistic Cohort Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2021 Jun;31(5):376–80.
135. Ellul P, Delorme R, Cortese S. Metformin for Weight Gain Associated with Second-Generation Antipsychotics in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2018 Dec;32(12):1103–12.
136. Stogios N, Maksyutynska K, Navagnanavel J, Sanches M, Powell V, Gerretsen P, et al. Metformin for the prevention of clozapine-induced

- weight gain: A retrospective naturalistic cohort study. *Acta Psychiatr Scand.* 2022 Sep;146(3):190–200.
137. Hakami AY, Felemban R, Ahmad RG, Al-Samadani AH, Salamatullah HK, Baljoon JM, et al. The Association Between Antipsychotics and Weight Gain and the Potential Role of Metformin Concomitant Use: A Retrospective Cohort Study. *Front Psychiatry.* 2022;13:914165.
 138. Mansuri Z, Makani R, Trivedi C, Adnan M, Vadukapuram R, Rafael J, et al. The role of metformin in treatment of weight gain associated with atypical antipsychotic treatment in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Psychiatry.* 2022;13:933570.
 139. Zheng W, Zhang QE, Cai DB, Yang XH, Ungvari GS, Ng CH, et al. Combination of Metformin and Lifestyle Intervention for Antipsychotic-Related Weight Gain: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pharmacopsychiatry.* 2019 Jan;52(1):24–31.
 140. Apolzan JW, Venditti EM, Edelstein SL, Knowler WC, Dabelea D, Boyko EJ, et al. Long-Term Weight Loss With Metformin or Lifestyle Intervention in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Ann Intern Med.* 2019 May 21;170(10):682–90.
 141. Solymár M, Ivic I, Pótó L, Hegyi P, Garami A, Hartmann P, et al. Metformin induces significant reduction of body weight, total cholesterol and LDL levels in the elderly - A meta-analysis. *PloS One.* 2018;13(11):e0207947.
 142. Eltonsy S, Dufour Doiron M, Simard P, Jose C, Sénéchal M, Bouchard DR, et al. Effects of the combination of metformin and exercise on glycated hemoglobin, functional capacity, lipid profile, quality of life, and body weight. *J Int Med Res.* 2019 Mar;47(3):1131–45.
 143. Larsen AH, Wiggers H, Dollerup OL, Jespersen NR, Hansson NH, Frøkiær J, et al. Metformin Lowers Body Weight But Fails to Increase Insulin Sensitivity in Chronic Heart Failure Patients without Diabetes: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021 Jun;35(3):491–503.
 144. Khunti K, Charbonnel B, Cooper A, Gomes MB, Ji L, Leigh P, et al. Associations between second-line glucose-lowering combination therapies with metformin and HbA1c, body weight, quality of life, hypoglycaemic events and glucose-lowering treatment intensification: The DISCOVER study. *Diabetes Obes Metab.* 2021 Aug;23(8):1823–33.
 145. Arguelles-Tello FA, Kammar-García A, Trejo-Jasso CA, Huerta-Cruz JC, Barranco-Garduño LM, Rocha-González HI, et al. Metformin improves the weight reduction effect of mazindol in prediabetic obese Mexican subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2022 Aug;60(8):336–45.

146. Mertes B, Gödde S, Piorkowski M, Kramer G, Müller UA, Kuniss N. Successful Treatment with Bedtime Basal Insulin Added to Metformin without Weight Gain or Hypoglycaemia over Three Years. *J Clin Med*. 2020 Apr 17;9(4):1153.
147. Vollbach H, Auzanneau M, Reinehr T, Wiegand S, Schwab KO, Oeverink R, et al. Choice of basal insulin therapy is associated with weight and height development in type 1 diabetes: A multicenter analysis from the German/Austrian DPV registry in 10 338 children and adolescents. *J Diabetes*. 2021 Nov;13(11):930–9.
148. Naeem N, Basit A, Shiraz A, Bin Zafar A, Mustafa N, Ali Siddique S, et al. Insulin-associated Weight Gain in Type 2 Diabetes and Its Relation with Caloric Intake. *Cureus*. 2019 Jul 30;11(7):e5275.
149. Wadsworth TG, Carr GG, Madaras-Kelly K, Remington R, Bell J. Weight gain associated with insulin detemir vs insulin glargine in clinical practice: A retrospective longitudinal cohort study. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2021 Feb 19;78(5):401–7.
150. Kim YJ, Hwang SD, Lim S. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitor/Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Add-On to Insulin Therapy on Glucose Homeostasis and Body Weight in Patients With Type 1 Diabetes: A Network Meta-Analysis. *Front Endocrinol*. 2020;11:553.
151. Yan J, Yao B, Kuang H, Yang X, Huang Q, Hong T, et al. Liraglutide, Sitagliptin, and Insulin Glargine Added to Metformin: The Effect on Body Weight and Intrahepatic Lipid in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatol Baltim Md*. 2019 Jun;69(6):2414–26.
152. Andersen G, Eloy R, Famulla S, Heise T, Meiffren G, Seroussi C, et al. A co-formulation of pramlintide and insulin A21G (ADO09) improves postprandial glucose and short-term control of mean glucose, time in range, and body weight versus insulin aspart in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2023 May;25(5):1241–8.
153. Yuan X, Guo X, Zhang J, Dong X, Lu Y, Pang W, et al. Improved glycaemic control and weight benefit with iGlarLixi versus insulin glargine 100 U/mL in Chinese people with type 2 diabetes advancing their therapy from basal insulin plus oral antihyperglycaemic drugs: Results from the LixiLan-L-CN randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Nov;24(11):2182–91.
154. Viljoen A, Pantalone KM, Galindo RJ, Cui X, Huh R, Hemmingway A, et al. Time to Reach Glycaemic and Body Weight Loss Thresholds with Tirzepatide in Patients with Type 2 Diabetes: A Pre-planned Exploratory Analysis of SURPASS-2 and SURPASS-3. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord*. 2023 May;14(5):925–36.

