

/Logotipo: ROSBIOTEKH * UNIVERSIDAD
BIOTECNOLÓGICA DE RUSIA/

/Logotipo: MINO * ROSBIOTECH/

BOLETÍN



DEL INSTITUTO MÉDICO DE FORMACIÓN
PERMANENTE



VOLUMEN 4, NÚMERO 3
2024

Artículo informativo
UDK 615.03 ; 616.43

ENFOQUES FARMACOLÓGICOS ACTUALES PARA EL TRATAMIENTO DEL PESO CORPORAL EXCESIVO Y LA OBESIDAD EN ADULTOS: PERSPECTIVA SOBRE LA EFICACIA Y LA SEGURIDAD

E.N. Saverskaya

Instituto Médico de Formación Permanente de la Institución Formativa Presupuestaria Estatal Federal de Formación Superior "Universidad Biotecnológica de Rusia (ROSBIOOTEKH)", Moscú, Rusia

RESUMEN

En la actualidad, el problema del peso corporal excesivo y la obesidad se están convirtiendo en una pandemia a nivel mundial, así que el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento es muy relevante. La complejidad de los mecanismos patogénicos de los trastornos del peso corporal en adultos demostró la insuficiente eficacia del cambio del estilo de vida, mientras que los métodos bariátricos de tratamiento, a pesar de dar mejores resultados de pérdida de peso a corto y largo plazo, no están ampliamente disponibles y no todos los pacientes están dispuestos a someterse a estas intervenciones. Las estrategias politerapéuticas farmacológicas que utilizan medicamentos de última generación basados en hormonas intestinales (liraglutida, semaglutida, cagrilintida y tirzepatida) pueden ser prometedoras para el control del peso en adultos, incluida la población de pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, entre los que cerca del 90 % de los pacientes tienen peso corporal excesivo y obesidad.

PALABRAS CLAVE: peso corporal excesivo, obesidad, agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1, liraglutida, semaglutida, tirzepatida, diabetes mellitus tipo 2, eficacia y seguridad en farmacoterapia

DATOS DE CONTACTO: Elena N. Saverskaya, correo electrónico: l.saverskaya@mail.ru

PARA CITAR: Saverskaya E.N. Modern Pharmacological Approaches to the Treatment of Overweight and Obesity in Adults: Focus on Effectiveness and Safety // Bulletin of the Medical Institute of Continuing Education — 2024. — V. 4. — No. 3. — P. 77–85. — DOI 10.36107/2782-1714_2024-4-3-77-85.

FUENTE DE FINANCIACIÓN. El autor declara la ausencia de financiación a la hora de realizar el estudio.

CONFLICTO DE INTERESES. El autor declara la ausencia de conflictos de intereses manifiestos y potenciales relacionados con la publicación de este artículo.

DECLARACIÓN DE ACCESIBILIDAD DE DATOS. Los datos del presente estudio se pueden obtener enviando una petición justificada al autor de contacto.

MODERN PHARMACOLOGICAL APPROACHES TO THE TREATMENT OF OVERWEIGHT AND OBESITY IN ADULTS: FOCUS ON EFFECTIVENESS AND SAFETY

E.N. Saverskaya

Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University (ROSBIOOTECH), Moscow, Russia

ABSTRACT

Currently, the problem of overweight and obesity is becoming a pandemic throughout the world and the development of new therapeutic strategies is very urgent. The complexity of the pathogenetic mechanisms of weight loss in adults has shown the insufficient effectiveness of lifestyle changes for weight loss, and bariatric treatment methods, despite the best indicators of weight loss in both the short and long term, are not widespread enough and not all patients are ready for these interventions. Pharmacological polytherapeutic strategies using the latest generation of gut hormone-based drugs (liraglutide, semaglutide, cagrilintide and tirzepatide) may be promising for weight control in adults, including in the population of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), among whom about 90% are overweight and obese.

KEYWORDS: overweight, obesity, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, liraglutide, semaglutide, tirzepatide, type 2 diabetes mellitus, effectiveness and safety of pharmacotherapy

CORRESPONDENCE: Elena N. Saverskaya, e-mail: l.saverskaya@mail.ru

FOR CITATIONS: Saverskaya E.N. Modern Pharmacological Approaches to the Treatment of Overweight and Obesity in Adults: Focus on Effectiveness and Safety // Bulletin of the Medical Institute of Continuing Education – 2024. – V. 4. – No. 3. – P 77-85. – DOI 10.36107/2782-1714_2024-4-3-77-85.

FUNDING SOURCE: The author declare no funding for the study.

DECLARATION OF COMPETING INTEREST: The author declares that there are no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data from the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

RELEVANCIA CIENTÍFICA

En la actualidad, el peso corporal excesivo (PCE) y la obesidad (Ob) siguen siendo un importante problema médico, social y económico de salud pública en todo el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2022, 2,500 millones (43 %) de adultos (de 18 años y más) tenían peso corporal excesivo, de los cuales 890 millones (16 %) padecían obesidad [1]. A la cabeza de otros países se encuentran los EE.UU., donde la prevalencia del PCE en adultos es del 73.8 % y la de la Ob es del 42.8 %, siendo la obesidad más prevalente en personas mayores de 60–69 años, mujeres, población físicamente inactiva, sin estudios universitarios y con ingresos bajos [2]. Según el informe de la Oficina Regional de la OMS para Europa y Asia Central del año 2022, los países de Europa y Asia Central ocupan el segundo lugar después de América con un 59 % de adultos que padecen PCE u Ob [3].

En Rusia, según los datos de vigilancia estadística federal, en 2022 se registraron 2,178,612 personas con Ob, lo que representa un 1.48 % de la población total del país y un incremento de 196,882 personas respecto al año 2021. Sin embargo, los datos de la estadística oficial se basan únicamente en las solicitudes de atención médica por parte de la población, los resultados de exámenes preventivos y los chequeos médicos [4]. Es importante señalar que el número total de personas que acuden a los centros sanitarios con este problema es bajo, por lo que las cifras reales de prevalencia del PCE y la Ob son significativamente más altas. Así, los datos de una observación aleatoria de la dieta de la población adulta (19 años y más) basados en los parámetros antropométricos obtenidos por el Servicio Federal de Estadística Estatal en 2018 mostraron que solo el 34.4% de la población adulta (el 33.2 % de los hombres y el 35.4 % de las mujeres) tenía valores normales del índice de masa corporal (IMC 18.5–24.9 kg/m²), mientras que el sobrepeso (IMC 25.0–29.9 kg/m²) fue detectado en un 40.4% de adultos (el 47.3 % de los hombres y el 35.5 % de las mujeres) y la obesidad (IMC $\geq$ 30 kg/m²), en un 23.9 % (el 18.8 % de los hombres y el 27.5 % de las mujeres). Este estudio también demostró que la incidencia de la Ob en los hombres aumenta gradualmente con la edad hasta los 65 años y disminuye después de los 70 años, mientras que en las mujeres, el aumento de peso corporal es lento hasta los 40 años, con un fuerte incremento a la edad de la

menopausia (hasta los 65 años), y después también disminuye gradualmente. A diferencia de los hombres, la incidencia de la Ob es mayor entre las mujeres que residen en zonas rurales y no tienen estudios universitarios [5].

Visión actual de los mecanismos fisiopatológicos de la obesidad

En el proceso de la actividad vital, la ingesta de alimentos es necesaria para que una persona reponga el gasto energético, y para ello en el organismo existen mecanismos fisiológicos específicos de adaptación que protegen contra el hambre. En condiciones de escasez de alimentos, a lo largo de la evolución sobrevivían los humanos con un perfil genético que fomentaba una baja actividad y una alta ingesta de alimentos cuando había comida y una reducción del gasto energético en épocas de escasez de alimentos [6]. Las condiciones ambientales de nuestro tiempo llegaron a inducir la obesidad, ya que el estilo de vida sedentario se combina con una amplia disponibilidad de alimentos deliciosos y ricos en calorías. Al mismo tiempo, los mecanismos fisiológicos innatos que regulan la homeostasis del peso corporal permanecieron inalterados, lo que hizo que los sistemas que protegían al ser humano del hambre ahora están causando de una pandemia de obesidad [7].

Los mecanismos homeostáticos que regulan el hambre, la saciedad y la ingesta de alimentos están representados por señales que van desde el tracto gastrointestinal (GI), el páncreas y el tejido adiposo hacia las áreas del hipotálamo y del tronco cerebral. En adultos, el sistema homeostático del peso corporal permite mantenerlo en un nivel relativamente constante con leves fluctuaciones en un estrecho rango en torno al “valor de referencia”. Este fenómeno es característico tanto para personas con peso corporal normal, como para las que tienen peso corporal excesivo e incluso obesidad. De hecho, la epidemia de obesidad es una manifestación de un trastorno metabólico que provoca que el valor de referencia del peso corporal sea mayor para algunas personas (obesidad metabólica), así como un trastorno hedónico en otras que causa una ingesta calórica persistente y excesiva, lo que mantiene el peso corporal significativamente por encima del valor de referencia metabólico de la persona (obesidad hedónica). En el mundo actual, las personas consumen alimentos no solo debido a un elevado gasto energético y la consiguiente sensación de hambre; en

muchos casos pueden no tener hambre provocada por las señales alimentarias, pero comen más bien por motivos sociales y emocionales, así como porque la comida les proporciona placer y satisfacción [8].

Los estudios recientes demostraron que el papel principal en la regulación de la homeostasis de energía y glucosa corresponde al tracto gastrointestinal y está mediado por la liberación de hormonas intestinales, los ácidos biliares, el microbioma y las señales del sistema nervioso entérico. La imagenología por resonancia magnética funcional (IRM) estableció que no solo las hormonas intestinales y las señales de obesidad modulan la actividad neuronal de las regiones homeostáticas y de saciedad, regulando el peso corporal del individuo, sino también los procesos que ocurren en el cerebro en respuesta a las medidas que se toman para perder peso [9]. Además, se identificó el papel de los factores genéticos en la regulación del peso corporal y se demostró que el 40–70 % de las variaciones del peso corporal son hereditarias y que las personas constitucionalmente delgadas tienen menos variantes genéticas que las predispongan al sobrepeso. Al mismo tiempo, las personas con obesidad presentan un mayor número de variantes genéticas asociadas al sobrepeso [10].

En cuanto un individuo desarrolla obesidad, su biología cambia y lo predispone a un mayor aumento de peso. Se producen cambios en las hormonas intestinales circulantes, la leptina, la resistencia a la insulina y el microbioma intestinal, y en las estructuras cerebrales se alteran las conexiones de las áreas homeostáticas y hedónicas implicadas en la regulación energética, el comportamiento alimentario y la recompensa alimentaria [11–13].

Por consiguiente, los mecanismos fisiopatológicos mencionados serán los principales objetivos de los enfoques terapéuticos dirigidos a la reducción del peso corporal y la ingesta energética.

Principales estrategias de terapia de peso corporal excesivo y obesidad

Se sabe que el IMC y la Ob en adultos se asocian con enfermedades cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares, diabetes mellitus del tipo 2 (DM2), esteatohepatitis no alcohólica, síndrome de apnea del sueño y algunos cánceres, cuya incidencia también está aumentando en la población, provocando muertes y acortando la esperanza de vida de 3 a 13 años [14–17]. Al mismo tiempo, una reducción constante del peso corporal de más del 10 % con respecto al peso inicial reduce los riesgos y la gravedad de las complicaciones, mejorando la calidad de vida de los pacientes [18–19].

Durante mucho tiempo, en el tratamiento del PCE y la Ob, el principio clave de la terapia era la responsabilidad personal del paciente y el compromiso de “comer menos, moverse más”, pero esta visión simplificada era engañosa porque hacía creer que el control y la regulación del peso corporal dependen totalmente de la voluntad. Estos enfoques llevaron a la estigmatización del peso y a la escasa disponibilidad de tratamientos farmacológicos y

cirugía bariátrica. Sin embargo, la comprensión actual de los mecanismos patogénicos de la regulación del peso llevó a replantear la Ob como una enfermedad crónica que requiere un enfoque multimodal y a largo plazo que incluye la modificación escalonada del estilo de vida, intervenciones farmacológicas y cirugía bariátrica [16, 20, 21].

Se sabe que todas las recomendaciones para el control del peso en personas con un IMC ≥ 25 kg/m² comienzan con cambios en el estilo de vida, lo que implica una transformación de la conducta alimentaria con restricciones dietéticas, así como un aumento de la actividad física. Sin embargo, los cambios en el estilo de vida por sí solos no producen una pérdida de peso constante y significativa, especialmente a largo plazo [22]. Es más, los estudios demostraron que las personas que habían recurrido a cambios en el estilo de vida para perder peso a los cinco años de seguimiento habían recuperado más del 80 % del peso [23]. Por tanto, la prescripción de medicamentos para perder peso a personas con un IMC ≥ 30 kg/m² o un IMC ≥ 27 kg/m² en presencia de comorbilidades asociadas a la Ob es razonable y necesaria. La mayor parte de los medicamentos existentes aprobados para el tratamiento de la Ob afectan a las vías centrales del apetito, reduciendo la sensación de hambre y manteniendo la sensación de saciedad. En los últimos años, se desarrollaron nuevos métodos de terapia dirigida para la Ob monogénica y nuevos grupos de medicamentos para la Ob. Los medicamentos modernos demostraron una gran eficacia en los estudios clínicos, con una pérdida de peso de más del 10 % con respecto al valor inicial en dos tercios de los pacientes participantes. Con el tiempo, se irán acumulando datos necesarios sobre la eficacia, la seguridad y los resultados cardiovasculares de los medicamentos contra la Ob a largo plazo, lo que en general permitirá desarrollar estrategias terapéuticas personalizadas óptimas para cada paciente [9, 16].

Existen datos que las intervenciones bariátricas para el tratamiento de la Ob producen una permanente pérdida de peso del 25 % en promedio y una reducción significativa de las complicaciones, con riesgos postoperatorios muy bajos. Un estudio comparativo retrospectivo de cohortes en el que participaron 1,787 pacientes (mediana de edad 52 años, hombres 73 %) realizado en EE. UU. evaluó el cambio de peso a largo plazo en pacientes con Ob (IMC ≥ 47 kg/m²) en los grupos sometidos a tratamiento bariátrico y al no quirúrgico. En total, los pacientes del grupo de tratamiento quirúrgico tuvieron una pérdida del 31.0 % del peso inicial en el primer año, frente a solo el 1.1 % en el grupo de comparación, y a lo largo de 10 años los resultados fueron de 28.6 % y 7.3 %, respectivamente [24]. Sin embargo, a pesar de la alta eficacia y relativa seguridad de la cirugía bariátrica, no todos los pacientes aceptan una intervención invasiva, prefiriendo la farmacoterapia y, por ejemplo, en Inglaterra, de 3.6 millones de pacientes con indicación de cirugía, por término medio, solo se realizan 5–6 mil operaciones al año [25].

Según el Registro Nacional Bariátrico de Rusia (<https://bareoreg.ru/>), entre los años 2018 y 2024, 47,860

pacientes recibieron tratamiento quirúrgico para la Ob, entre los cuales predominaron aquellos con un IMC de 35–45 kg/m² (49%), aquellos con un IMC de 30–35 kg/m² representaron el 15 %, y el 36 % restante tenían un IMC de 45–70 kg/m² o más. Por término medio, en Rusia se realizan alrededor de 2,300–2,500 cirugías bariátricas al año; la edad media de los pacientes es de 40 años y predominan las mujeres (76 %) [26].

Los estudios realizados en los últimos años demostraron que las intervenciones bariátricas, a diferencia de la dieta, producen cambios favorables en los niveles de hormonas intestinales, aumentan la circulación de hormonas de la saciedad, mejoran el microbioma y disminuyen la respuesta de los centros del hambre y de la saciedad en el cerebro. Los nuevos conocimientos sobre los mecanismos fisiológicos de la regulación del apetito, el metabolismo y el comportamiento alimentario confirman la prioridad y la mayor eficacia de las intervenciones farmacológicas y bariátricas a la hora de elegir las tácticas de tratamiento para los pacientes con obesidad [9, 27].

Eficacia y seguridad de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 para la pérdida de peso

Actualmente, el uso de medicamentos para la pérdida de peso es una estrategia importante para combatir el PCE y la Ob, aunque también se asocia a ciertos efectos secundarios. Hubo casos en los que la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, Food and Drug Administration) retiraba medicamentos de la circulación civil: la sibutramina debido al aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares (2010) y la lorcaserina debido al riesgo de cáncer (2020). Al mismo tiempo, en la práctica clínica siguen utilizándose nueve medicamentos aprobados para la pérdida de peso en EE. UU., de los cuales la fentermina y el dietilpropión se destinan al uso a corto plazo, mientras que el orlistat, la fentermina-topiramato, el bupropión-naltrexona, la liraglutida, la semaglutida, la tirzepatida y un dispositivo médico que actúa como medicamento, Gelesis100, son para uso a largo plazo. Los medicamentos orales hipoglucemiantes, como la metformina y las gliflozinas (canagliflozina, dapagliflozina, ertugliflozina, empagliflozina), que se prescriben a pacientes con DM2, también demostraron eficacia en la pérdida de peso [28, 29].

En la actualidad, los medicamentos del grupo de agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (AR GLP-1), que incluyen la liraglutida y la semaglutida, así como el diagonista tirzepatida (combinación de AR GLP-1 y polipéptido insulínotropo dependiente de glucosa (GIP)), presentan un interés significativo para los médicos en relación con el control del peso. Los AR GLP-1 se desarrollaron originalmente como medicamentos hipoglucemiantes que reducen significativamente los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) en pacientes con DM2 y control glucémico insuficiente y otros medicamentos hipoglucemiantes orales que también tienen efectos adicionales propios del péptido

similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), que incluyen la reducción de la secreción de glucagón dependiente de glucosa, la reducción de la ingesta de alimentos y el retraso del vaciamiento gástrico, la reducción de la presión arterial (PA) y la mejora de la función del ventrículo izquierdo [30, 31]. Nos centraremos con más detalle en los datos sobre la eficacia y la seguridad de los AR GLP-1 en el tratamiento del PCE y la Ob.

En 2010, la liraglutida fue aprobada inicialmente por la FDA para el tratamiento de la DM2 en una dosis de 1.8 mg, y sus efectos adicionales de supresión del apetito mediante la activación del hipotálamo y el tronco cerebral, retraso del vaciamiento gástrico y de la peristalsis permitieron que en 2014 el medicamento pasara a estar aprobado por la FDA para el control del peso en una dosis mayor, de 3.0 mg, cuando se utiliza en combinación con el cambio en el estilo de vida en adultos con un IMC ≥ 30 kg/m² o ≥ 27 kg/m² y al menos una comorbilidad relacionada con la obesidad. En 2020, el medicamento fue aprobado para el tratamiento de la Ob en adolescentes a partir de 12 años. A diferencia del GLP-1 endógeno, que tiene una semivida de eliminación (T_{1/2}) de 1–2 minutos, la modificación de la molécula de liraglutida permitió conseguir un aumento del intervalo T_{1/2} a 13–15 horas si se administra por vía subcutánea, lo que permitió usar el medicamento una vez al día [32, 33].

La eficacia de liraglutida en una dosis de 3.0 mg para la pérdida de peso corporal fue demostrada en dos estudios controlados con placebo de 56 semanas de duración: SCALE Obesity and Prediabetes, en el que participaron 3,731 pacientes y en el que la pérdida de peso corporal fue en promedio de 8.4 kg, mientras que los pacientes del grupo placebo perdieron 2.8 kg; y SCALE Diabetes, en el que participaron 846 pacientes y en el que la pérdida de peso fue en promedio de 6.4 kg frente a 2.2 kg con placebo. El primer estudio demostró que el medicamento ayuda a retrasar la progresión de la prediabetes a DM2, y el tiempo del desarrollo de DM2 fue 2.7 veces mayor en el grupo de liraglutida en comparación con el de placebo durante tres años de seguimiento. Sin embargo, su eficacia fue menor en pacientes con diagnóstico establecido de DM2, predominando en aquellos con PCE y Ob, lo que puede deberse a un peor perfil metabólico, resistencia a la insulina y otros efectos periféricos que afectan la sensación de saciedad [34, 35].

La evaluación del perfil de seguridad de la liraglutida demostró que alrededor del 14.8 % de los pacientes interrumpen el tratamiento en un plazo de 3 meses debido a la intolerancia a los efectos secundarios que se desarrollan con una dosis de 3.0 mg o permanecen con dosis terapéuticas inferiores [36]. Los efectos secundarios más comunes identificados en los estudios clínicos fueron síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal), aumento reversible de la actividad de la amilasa (7 %) y la lipasa (31 %), desarrollo de pancreatitis y coledoclitiasis (0.4 %), así como aumento de la frecuencia cardíaca (FC) de 2 latidos/min en promedio con DM2. Los estudios no clínicos revelaron una relación con el cáncer medular de tiroides, lo que supuso una

limitación de la administración a pacientes con antecedentes personales o familiares de cáncer medular de tiroides o neoplasia endocrina múltiple de tipo 2. También existen restricciones para el uso de liraglutida en mujeres en edad fértil y embarazadas [35, 37].

La semaglutida es un AR GLP-1 de acción prolongada de última generación y fue aprobada por la FDA en 2021 para el tratamiento de la Ob en adultos. La principal e importante ventaja de la semaglutida sobre la liraglutida en términos de comodidad para los pacientes y cumplimiento de la terapia es su semivida de eliminación de 180 horas, lo que permite administrarla en forma de inyecciones subcutáneas una vez a la semana. Al igual que otros AR GLP-1, la semaglutida modula la actividad de las neuronas clave del núcleo arqueado del hipotálamo que regulan el hambre y la saciedad. Los mecanismos de la influencia del medicamento sobre el peso corporal se deben a la ralentización del vaciamiento gástrico, a la disminución de la sensación de hambre y de la ingesta de energía, así como a los efectos anorexígenos directos sobre el cerebro que conducen a una sensación de mayor saciedad [38].

La eficacia de la semaglutida en una dosis de 2.4 mg una vez a la semana para la pérdida de peso corporal en personas con PCE u Ob, con y sin DM2, se evaluó en varios estudios multicéntricos de fase III controlados con placebo de 68 semanas de duración (STEP 1–4). Así, en el estudio STEP-1, en el que participaron 1,961 pacientes sin DM2, la pérdida media de peso corporal fue del 12.4 % sin contar el placebo, y el 86.4 % de los participantes del grupo principal en tratamiento con semaglutida lograron una pérdida de peso de ≥ 5 % frente al 31.5 % del grupo placebo. Además, la pérdida de peso fue similar a la que se produjo tras la cirugía bariátrica en el 32 % de los participantes que perdieron > 20 % de su peso corporal inicial [39]. Al igual que la liraglutida, la semaglutida fue menos eficaz en la población de pacientes con Ob y DM2: en el estudio STEP-2, la pérdida de peso media de 1,210 pacientes con DM2 fue del 6.2 %, y solo el 68.8 % de los pacientes logró perder ≥ 5 % del peso, frente al 28.5 % del grupo placebo [40]. La combinación de la semaglutida en una dosis de 2.4 mg con una terapia conductual intensiva (TCI) en el estudio STEP-3 en 611 pacientes con PCE y Ob dio lugar a una pérdida de peso media del 10.3 %, y el 86.6 % de ellos logró perder ≥ 5 % del peso, frente al 47.6 % en el grupo placebo más TCI [41]. En cuanto a la eficacia del tratamiento de mantenimiento con semaglutida, los datos del estudio STEP-4, en el que participaron 902 pacientes, demostraron una pérdida de peso media del 10.6 % en un periodo introductorio de 20 semanas (16 semanas de aumento de dosis y 4 semanas de dosis de mantenimiento), y los pacientes que continuaron con semaglutida desde la semana 20 hasta la semana 68 lograron una pérdida de peso adicional del 7.9 %, frente a un aumento de peso del 6.8 % en los pacientes aleatorizados al grupo placebo [42].

En el estudio STEP-8 se llevó a cabo una comparación directa de la eficacia de las inyecciones subcutáneas de semaglutida en una dosis de 2.4 mg una vez a la semana y las de liraglutida 3.0 mg al día en

combinación con dieta y actividad física durante 68 semanas en 338 pacientes con PCE y Ob sin DM2. El cambio medio de peso respecto al valor inicial en el grupo de semaglutida fue del 15.8 % frente al -6.4 % del grupo de liraglutida, que también fue acompañado por mayores mejoras en algunos parámetros cardiometabólicos. El porcentaje de pacientes que interrumpieron el tratamiento por cualquier motivo fue del 13.5 % en el grupo de semaglutida y del 27.6 % en el grupo de liraglutida. Se notificaron efectos secundarios gastrointestinales en el 84.1 % de los casos con semaglutida y en el 82.7 %, con liraglutida [43].

Se prevé que el efecto positivo de la semaglutida sobre la pérdida de peso corporal demostrado en estudios puede ser causado por una mayor biodisponibilidad en el sistema nervioso central con alta afinidad y capacidad de los receptores de GLP-1 para lograr la activación de centros clave de la saciedad en el cerebro [38]. Además de reducir la ingesta de energía, la semaglutida ayuda a reducir el apetito y la ansiedad por comer, demuestra un mejor control de la ingesta de alimentos y una menor preferencia relativa por los alimentos grasos y de alto valor energético [44]. Los estudios también demostraron una diferencia significativa relacionada con el sexo en la pérdida de peso con semaglutida entre las mujeres (8.8 kg) y los hombres (6.0 kg), que puede deberse a la variabilidad farmacocinética, pero este hecho requiere una investigación adicional en estudios de ajuste de dosis en hombres para mejorar la eficacia de la pérdida de peso comparable a la del sexo femenino. Además de la influencia en el peso corporal, los estudios de la serie STEP demostraron un efecto positivo de la semaglutida sobre el perfil metabólico: la presión arterial, los niveles de lípidos, la proteína C reactiva, HbA1c y los parámetros del funcionamiento físico, todos los cuales mostraron una mejora significativamente mayor en comparación con los grupos placebo [45]. En el estudio CVOT SUSTAIN-6, 3,297 pacientes adultos con DM2 fueron aleatorizados al grupo de semaglutida en una dosis de 0.5 mg o 1.0 mg una vez a la semana en comparación con placebo con el fin de evaluar el resultado primario de la puntuación MACE de 3 puntos (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal). En los pacientes que recibieron semaglutida, el riesgo de sufrir el resultado primario combinado (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal) tras 2 años de seguimiento fue un 26 % menor en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Este menor riesgo se atribuyó a una reducción significativa (39 %) del accidente cerebrovascular no fatal y a una reducción no significativa (26 %) del infarto de miocardio no fatal, sin diferencias significativas en la incidencia de la muerte cardiovascular [46]. Como consecuencia, los resultados de la serie de estudios STEP hicieron que en 2021 la FDA recomendase la semaglutida en una dosis aumentada de 2.4 mg para el tratamiento del PCE y la Ob independientemente de la presencia de DM2 [9].

La evaluación de la seguridad de semaglutida en una dosis de 2.4 mg en estudios clínicos aleatorizados demostró

que los efectos secundarios más frecuentes eran náuseas, vómitos y estreñimiento, que se desarrollaron en el 74.2 % de los casos en comparación con el placebo (47.9 %), y la mayoría de estas reacciones fue de gravedad leve o moderada. Los acontecimientos adversos graves se desarrollaron en el 9.8 % de los pacientes que recibieron semaglutida en comparación con placebo (6.4 %) e incluyeron trastornos gastrointestinales graves, así como lesiones hepáticas, biliares y pancreáticas. Además, en el 26 % de los casos la FC aumentó en 20 lpm o más con semaglutida frente al 16.0 % con placebo; el 6.2 % de los pacientes con DM2 se enfrentaron a la hipoglucemia frente al 2.5 % en el grupo placebo. Al igual que la liraglutida, la semaglutida tiene contraindicaciones para su uso en mujeres embarazadas y en pacientes con antecedentes de carcinoma medular de tiroides o síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 [39, 40].

Estrategia politerapéutica en el tratamiento del peso corporal excesivo y la obesidad

A pesar de la gran eficacia de la liraglutida y especialmente de la semaglutida en la pérdida de peso, hay que reconocer que la PCE y la Ob están reguladas por múltiples sistemas y que la monoterapia con estos medicamentos no podrá imitar totalmente la eficacia de la cirugía bariátrica, que influye en la mayor parte de los mecanismos fisiopatológicos. Además, la menor eficacia de los medicamentos monocomponentes puede estar también relacionada con la activación de mecanismos compensatorios durante los cambios terapéuticos en las hormonas implicadas en los procesos de control del peso. Por ello, actualmente se considera más prometedor el enfoque terapéutico de intervenciones farmacológicas que modelen los efectos de la cirugía bariátrica influyendo en varios mecanismos de la patogénesis de la Ob. Una estrategia politerapéutica de este tipo podría competir con las intervenciones quirúrgicas promoviendo una pérdida de peso máxima con unos efectos secundarios mínimos y una reducción de los mecanismos de influencia duplicados. Para activar varias vías de señalización de diferentes receptores, últimamente se desarrollaron di- y triagonistas de hormonas intestinales endógenas (GLP-1, GIP, glucagón y amilina) [9, 47].

Se considera prometedora la combinación de semaglutida en una dosis de 2.4 mg y cagrilintida, análogo de amilina de acción prolongada que reduce de forma dosis-dependiente la ingesta de alimentos y el peso corporal mediante la activación de los receptores de amilina y calcitonina [48]. Se sabe que la amilina nativa es un péptido neuroendocrino secretado junto con la insulina por las células beta del páncreas. Actúa como señal de saciedad ralentizando la peristalsis gástrica, suprime el glucagón postprandial en respuesta a la ingesta de alimentos y ejerce sus efectos predominantemente a través del tronco cerebral uniéndose al área postrema en la porción inferior del cuarto ventrículo [49]. Sin embargo, la amilina endógena tiene una semivida de eliminación corta, de unos 13 minutos; por ello, la cagrilintida fue modificada para prolongar su semivida hasta 180 horas, lo que permite administrarla por

vía subcutánea una vez a la semana, igual que la semaglutida. Un estudio de fase Ib aleatorizado y controlado con placebo de 20 semanas de duración sobre la combinación de diferentes dosis de cagrilintida y semaglutida de 2.4 mg en el que participaron 95 pacientes con PCE y Ob demostró una pérdida de peso clínicamente significativa del 17.1 % en comparación con placebo sin cambios en el estilo de vida, lo que hace que el tratamiento con agonistas duales sea potencialmente prometedor en comparación con monomedicamentos de AR GLP-1. Además, la combinación de cagrilintida y semaglutida resultó segura: no provoca más efectos secundarios en comparación con la monoterapia con semaglutida. Sin embargo, esta combinación debe ser estudiada aún más en estudios clínicos para poder recomendar su uso en la práctica clínica generalizada [48].

La tirzepatida es un nuevo polipéptido insulíntrópico doble dependiente de glucosa (GIP) y AR GLP-1 con una semivida de eliminación de 5 días, lo que permite administrarlo en forma de inyecciones subcutáneas una vez a la semana. Fue aprobado por la FDA en noviembre de 2023 para el control continuo del peso en adultos con PCE u Ob y al menos una comorbilidad relacionada con el peso, como hipertensión, dislipidemia, DM2, apnea obstructiva del sueño o enfermedades cardiovasculares. En estudios no clínicos, se observó que el GIP reduce la ingesta de alimentos, aumenta la secreción de glucagón, estimula la secreción de insulina y aumenta el gasto energético, lo que conduce a la pérdida de peso, mientras que la combinación del GIP con el AR GLP-1 puede influir aún más en los niveles de glucosa y el peso corporal [50, 51].

La eficacia de la tirzepatida en dosis de 5, 10 o 15 mg se evaluó en el estudio abierto de fase III SURPASS-2 de 40 semanas de duración en el que participaron 1,879 pacientes con un peso medio de 93.7 kg, en comparación con semaglutida en una dosis de 1 mg (dosis terapéutica para DM2). Durante todo el periodo de seguimiento de los pacientes, se determinó un efecto dosis-dependiente de tirzepatida y todas las dosis de tratamiento mostraron una eficacia superior a la de semaglutida, con una mayor reducción de los niveles de HbA1c y una pérdida media de peso de 7.6 kg (-8.5 %), 9.3 kg (-11.0 %) y 11.2 kg (-13.1 %) con las dosis de 5, 10 y 15 mg, respectivamente, en comparación con una pérdida de peso de 5.7 kg con semaglutida. La incidencia y la gravedad de los acontecimientos adversos en el grupo de tirzepatida fueron comparables a las de los pacientes que tomaban semaglutida [52].

Una revisión sistemática y un metaanálisis en red de 28 estudios (mínimo 12 semanas de duración) que comparan la eficacia y la seguridad de la administración subcutánea de tirzepatida en dosis de mantenimiento de 5 mg, 10 mg o 15 mg una vez a la semana con semaglutida a dosis de mantenimiento de 0.5 mg, 1.0 mg o 2.0 mg en pacientes con DM2, independientemente del tratamiento hipoglucemiante base, con un total de 23,622 participantes, demostraron un efecto más pronunciado de la tirzepatida sobre el nivel de HbA1c y la reducción del peso corporal en

comparación con la semaglutida. La tirzepatida frente al placebo fue más eficaz que la semaglutida en la reducción del peso corporal, que, dependiendo de la dosis, osciló entre 9.57 kg (15 mg) y 5.27 kg (5 mg). La semaglutida mostró un efecto menos pronunciado, y la reducción del peso corporal osciló entre 4.97 kg (con una dosis de 2.0 mg) y 2.52 kg (con una dosis de 0.5 mg). En la comparación de los medicamentos, la tirzepatida en dosis de 5, 10 y 15 mg mostró una mayor eficacia que la semaglutida en dosis de 0.5, 1.0 y 2.0 mg, respectivamente. Ambos medicamentos aumentaron la incidencia de acontecimientos adversos por parte del GI en comparación con el placebo, pero no aumentaron los riesgos de acontecimientos adversos graves o hipoglucemia grave [53].

El perfil de seguridad de la tirzepatida investigado en estudios clínicos incluye el desarrollo de efectos secundarios en forma de náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal y de estómago, malestar estomacal, pirosis, eructos, fatiga, caída del cabello, reacciones alérgicas y reacciones en el punto de inyección. No se recomienda el uso de tirzepatida con otros AR GLP-1 y tampoco se estudió su uso en pacientes con antecedentes de

pancreatitis o enfermedades gastrointestinales graves, incluida la gastroparesia grave [9].

CONCLUSIÓN

En la actualidad, el problema del PCE y la Ob se están convirtiendo en una pandemia a nivel mundial, así que el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento es muy relevante. La complejidad de los mecanismos patogénicos de los trastornos del peso corporal en adultos demostró una ambigua e insuficiente eficacia del cambio del estilo de vida, mientras que los métodos bariátricos de tratamiento, a pesar de dar mejores resultados de pérdida de peso a corto y largo plazo, no están ampliamente disponibles y no todos los pacientes están dispuestos a someterse a estas intervenciones. Las estrategias politerapéuticas farmacológicas que utilizan medicamentos de última generación basados en hormonas intestinales pueden ser prometedoras para el control del peso en adultos, incluida la población de pacientes con DM2, entre los que cerca del 90 % de los pacientes tienen peso corporal excesivo y obesidad.

REFERENCIAS

1. Obesidad y sobrepeso (Organización Mundial de la Salud)URL:<https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight> (Consultado 05/06/2024).
2. Li M. et al. Trends in body mass index, overweight and obesity among adults in the USA, the NHANES from 2003 to 2018: a repeat crosssectional survey // *BMJ open*. — 2022. — T. 12. — №. 12. — C. e065425. doi: 10.1136/bmjopen-2022-065425.
3. Balakrishnan V. S. Europe's obesity burden on the rise: WHO report // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. — 2022. — T. 10. — №. 7. — C. 488. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00165-6.
4. Carta del Ministerio de Salud de la Federación de Rusia del 11/07/2023 Ministerio de Salud de la Federación de Rusia en cumplimiento del art. 4 del Protocolo de la sesión del Consejo del Gobierno de la Federación de Rusia sobre cuestiones relativas a la tutela en la esfera social N° 3 del 07/06/2023.
5. Martinchik A. N. et al. Rasprostranenie ozhireniya v razlichnykh sotsialno-demograficheskikh gruppakh naseleniya Rossii // *Voprosy pitaniya*. — 2021. — V. 90. — № 3 (535). — P. 67–76. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-3-67-76>.
6. York D., Bouchard C. How obesity develops: insights from the new biology // *Endocrine*. — 2000. — T. 13. — C. 143–154. doi: 10.1385/ENDO:13:2:143. PMID: 11186216.
7. Badman M. K., Flier J. S. The gut and energy balance: visceral allies in the obesity wars // *Science*. — 2005. — T. 307. — №. 5717. — C. 1909–1914. doi: 10.1126/science.1109951.
8. Yu Y. H. et al. Metabolic vs. hedonic obesity: a conceptual distinction and its clinical implications // *obesity reviews*. — 2015. — T. 16. — №. 3. — C. 234–247. doi: 10.1111/obr.12246.
9. Firman C., Batterham R. L. A new era in gut hormone-based pharmacotherapy for people with obesity // *Proceedings of the Nutrition Society*. — 2022. — T. 81. — №. 3. — C. 217–226. doi:10.1017/S0029665122002695.
10. Riveros-McKay F. et al. Genetic architecture of human thinness compared to severe obesity // *PLoS genetics*. — 2019. — T. 15. — №. 1. — C. e1007603. doi: 10.1371/journal.pgen.1007603.
11. Rosenbaum M., Leibel R. L. 20 years of leptin: role of leptin in energy homeostasis in humans // *Journal of Endocrinology*. — 2014. — T. 223. — №. 1. — C. T83-T96. doi: 10.1530/JOE-14-0358.
12. Maruvada P. et al. The human microbiome and obesity: moving beyond associations // *Cell host & microbe*. — 2017. — T. 22. — №. 5. — C. 589–599. doi: 10.1016/j.chom.2017.10.005.
13. Stopyra M. A. et al. Homeostasis and food craving in obesity: a functional MRI study // *International Journal of Obesity*. — 2021. — T. 45. — №. 11. — C. 2464–2470. doi: 10.1038/s41366-021-00920-4.
14. Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases // *Circ Res*. 2020 May 22;126(11):1477–1500. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316101.
15. Bardou M. et al. Review article: obesity and colorectal cancer // *Aliment Pharmacol Ther*. — 2022. — T. 56. — №. 3. — C. 407–418. doi: 10.1111/apt.17045.
16. Perdomo C. M. et al. Contemporary medical, device, and surgical therapies for obesity in adults // *The Lancet*. — 2023. — T. 401. — №. 10382. — C. 1116–1130. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02403-5.
17. Peeters A. et al. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis // *Annals of internal medicine*. — 2003. — T. 138. — №. 1. — C. 24–32.
18. Hsu C. C., Ness E., Kowdley K. V. Nutritional approaches to achieve weight loss in nonalcoholic fatty liver disease // *Advances in nutrition*. — 2017. — T. 8. — №. 2. — C. 253–265.
19. Wing R. R. et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes // *Diabetes care*. — 2011. — T. 34. — №. 7. — C. 1481–1486.

20. Busetto L., Sbraccia P., Vettor R. Obesity management: at the forefront against disease stigma and therapeutic inertia // *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*. — 2022. — T. 27. — №. 2. — C. 761–768.
21. Rubino F. et al. Joint international consensus statement for ending stigma of obesity // *Nature medicine*. — 2020. — T. 26. — №. 4. — C. 485–497.
22. Yumuk V. et al. European guidelines for obesity management in adults // *Obesity facts*. — 2015. — T. 8. — №. 6. — C. 402–424.
23. Anderson J. W. et al. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies // *The American journal of clinical nutrition*. — 2001. — T. 74. — №. 5. — C. 579–584.
24. Maciejewski M. L. et al. Bariatric surgery and long-term durability of weight loss // *JAMA surgery*. — 2016. — T. 151. — №. 11. — C. 1046–1055. doi: 10.1001/jamasurg.2016.2317.
25. Desogus D. et al. An examination of who is eligible and who is receiving bariatric surgery in England: secondary analysis of the health survey for England dataset // *Obesity surgery*. — 2019. — T. 29. — C. 3246–3251.
26. Khatsiev B.B., Akhmetov A.D., Kuzminov A.N., Mitsinskaya A.I., Mitsinskiy M.A. Bareoreg: Rossiyskiy natsionalnyy bariatricheskiy reestr — sistema registratsii bolnykh s morbidnym ozhireniem // *Endoskopicheskaya khirurgiya*. — 2019. — V. 25(4). — P.23–33. <https://doi.org/10.17116/endoskop20192504123>.
27. Ionut V. et al. Gastrointestinal hormones and bariatric surgery-induced weight loss // *Obesity*. — 2013. — T. 21. — №. 6. — C. 1093–1103.
28. Tchang BG, Aras M, Kumar RB, et al. Pharmacologic Treatment of Overweight and Obesity in Adults. [Updated 2021 Aug 2]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. — 2000. — Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279038/>.
29. Shang W. et al. Pharmacological treatments for adults with overweight and obesity without diabetes // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2024. — T. 2024. — №. 4. doi: 10.1002/14651858.CD015861.
30. Galstyan G.R., Karataeva E.A., Yudovich E.A. Evolyutsiya agonistov retseptorov glyukagonopodobnogo peptida-1 v terapii sakharnogo diabeta 2 tipa // *Sakharnyy diabet*. — 2017. — V. 20(4). — P.286–298. <https://doi.org/10.14341/DM8804>.
31. Meloni A. R. et al. GLP-1 receptor activated insulin secretion from pancreatic β -cells: mechanism and glucose dependence // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. — 2013. — T. 15. — №. 1. — C. 15–27. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01663.x.
32. Alruwaili H., Dehestani B., le Roux C. W. Clinical impact of liraglutide as a treatment of obesity // *Clinical pharmacology: advances and applications*. — 2021. — C. 53–60.
33. Hui H. et al. The short half-life of glucagon-like peptide-1 in plasma does not reflect its long-lasting beneficial effects // *European journal of endocrinology*. — 2002. — T. 146. — №. 6. — C. 863–869.
34. Pi-Sunyer X. et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management // *New England Journal of Medicine*. — 2015. — T. 373. — №. 1. — C. 11–22. doi: 10.1056/NEJMoa1411892.
35. Davies M. J. et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial // *Jama*. — 2015. — T. 314. — №. 7. — C. 687–699. doi: 10.1001/jama.2015.9676. Erratum in: *JAMA*. 2016 Jan 5;315(1):90.
36. Balasanthiran A. et al. Liraglutide withdrawal rates: 'real world' practice // *Practical Diabetes*. — 2012. — T. 29. — №. 4. — C. 144–146.
37. Steinberg W. M. et al. Impact of liraglutide on amylase, lipase, and acute pancreatitis in participants with overweight/obesity and normoglycemia, prediabetes, or type 2 diabetes: secondary analyses of pooled data from the SCALE clinical development program // *Diabetes Care*. — 2017. — T. 40. — №. 7. — C. 839–848. doi: 10.2337/dc16-2684.
38. Knudsen L. B., Lau J. The discovery and development of liraglutide and semaglutide // *Frontiers in endocrinology*. — 2019. — T. 10. — C. 155. doi: 10.3389/fendo.2019.00155.
39. Wilding J. P. H. et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity // *New England Journal of Medicine*. — 2021. — T. 384. — №. 11. — C. 989–1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183.
40. Davies M. et al. Semaglutide 2·4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial // *The Lancet*. — 2021. — T. 397. — №. 10278. — C. 971–984. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0.
41. Wadden T. 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. — T. 325. — №. 14. — C. 1403–1413. doi: 10.1001/jama.2021.1831.
42. Rubino D. 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. — T. 325. — №. 14. — C. 1414–1425. doi: 10.1001/jama.2021.3224.
43. Rubino D. M. 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. — T. 327. — №. 2. — C. 138–150. doi: 10.1001/jama.2021.23619.
44. Blundell J. et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. — 2017. — T. 19. — №. 9. — C. 1242–1251. doi: 10.1111/dom.12932.
45. Verhaegen AA, Van Gaal LF. Drugs That Affect Body Weight, Body Fat Distribution, and Metabolism. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, McLachlan R, Morley JE, New M, Perreault L, Purnell J, Rebar R, Singer F, Trencle DL, Vinik A, Wilson DP, eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA)2000. PMID: 30779535.
46. Marso S. P. et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *New England Journal of Medicine*. — 2016. — T. 375. — №. 19. — C. 1834–1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
47. Rodgers R. J., Tschöp M. H., Wilding J. P. H. Anti-obesity drugs: past, present and future // *Disease models & mechanisms*. — 2012. — T. 5. — №. 5. — C. 621–626. doi: 10.1242/dmm.009621.

48. Enebo L. B. et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of concomitant administration of multiple doses of cagrilintide with semaglutide 2· 4 mg for weight management: a randomised, controlled, phase 1b trial //The Lancet. — 2021. — T. 397. — №. 10286. — C. 1736–1748. doi: 10.1016/S0140–6736(21)00845-X.
49. Zakariassen H. L., John L. M., Lutz T. A. Central control of energy balance by amylin and calcitonin receptor agonists and their potential for treatment of metabolic diseases // Basic & clinical pharmacology & toxicology. — 2020. — T. 127. — №. 3. — C. 163–177. doi: 10.1111/bcpt.13427.
50. Min T., Bain S. C. The role of tirzepatide, dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in the management of type 2 diabetes: the SURPASS clinical trials //Diabetes Therapy. — 2021. — T. 12. — №. 1. — C. 143–157. doi: 10.1007/s13300–020-00981–0.
51. NamKoong C. et al. Central administration of GLP-1 and GIP decreases feeding in mice //Biochemical and biophysical research communications. — 2017. — T. 490. — №. 2. — C. 247–252. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.06.031.
52. Frías J. P. et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes //New England Journal of Medicine. — 2021. — T. 385. — №. 6. — C. 503–515. doi: 10.1056/NEJMoa2107519.
53. Karagiannis T. et al. Subcutaneously administered tirzepatide vs semaglutide for adults with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials //Diabetologia. — 2024. — C. 1–17. doi: 10.1007/s00125–024-06144–1.

INFORMACIÓN SOBRE LOS AUTORES

Elena N. Saverskaya, Doctora en Ciencias Médicas, Profesora del Departamento de Terapia con Curso de Farmacología y Farmacia, Instituto Médico de Formación Permanente de la Institución Formativa Presupuestaria Estatal Federal de Formación Superior “Universidad Biotecnológica de Rusia (ROSBIOOTEKH)” <https://orcid.org/0000-0003-2954-8996> Scopus Author ID: 57203154837, código SPIN: 4318-0724

RECIBIDO:	05/06/2024
ACEPTADO TRAS LA REVISIÓN:	15/08/2024
PUBLICADO:	17/09/2024