

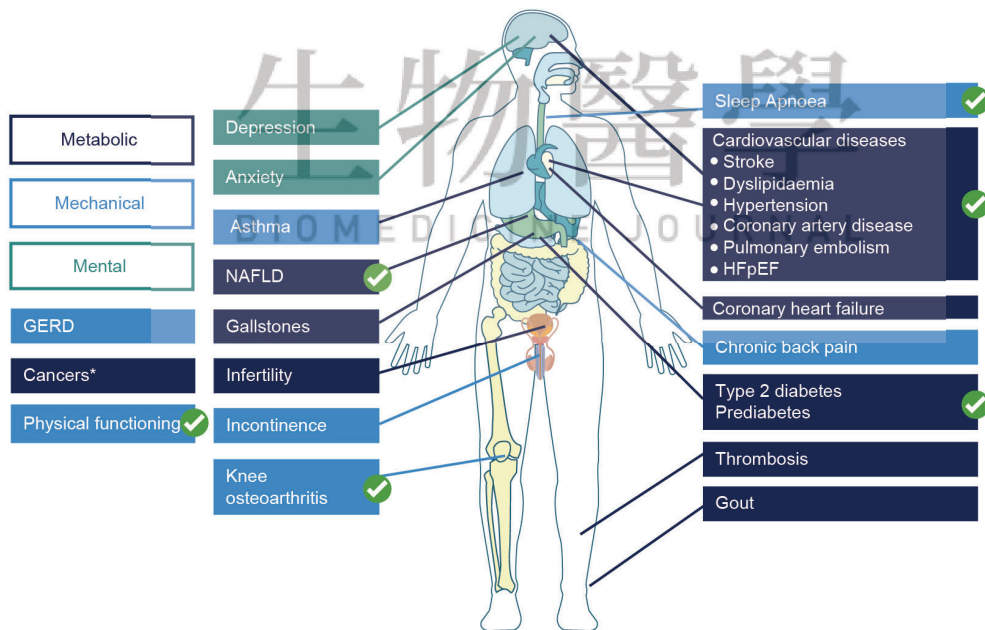
## 特別專題

# 腸泌素類似物在肥胖症的實證醫學及臨床應用

生物醫學編輯部

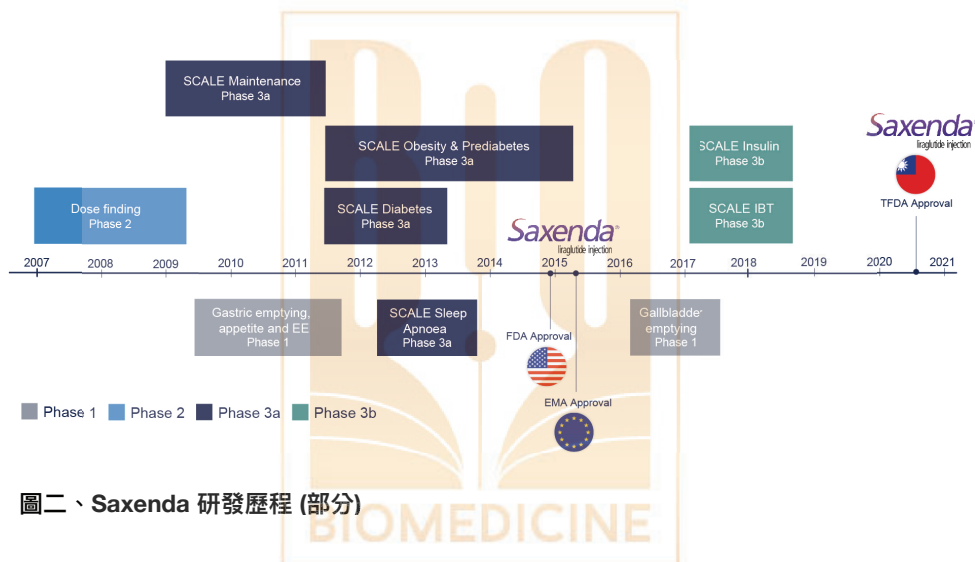
### 前言

根據世界肥胖聯盟 (World Obesity Federation; WOF) 的定義，肥胖是一種慢性、復發性、會惡化的疾病，且有立即採取措施來預防並控制全球大流行之必要，世界各國的重要組織也逐漸接納「肥胖是一種疾病」的觀念，並認同可透過適當的醫療介入，改善肥胖病患的困境。事實上肥胖是現今全球共通的問題，有肥胖問題的成人數量達 6.5 億、兒童與青少年人數也達 1.2 億；在台灣，逐年增加的肥胖與過重人口數亦不容小覷。肥胖與許多系統器官併發症相關，大致上可區分成 3 大類：代謝性、機械性 (mechanical) 與精神性 (mental) (圖一)，其中尤以代謝性併發症牽涉相對廣泛，包括心血管疾病及第二型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus; T2D) 等，更是我們在進行昇糖素類似胜肽 (glucagon-like peptide 1; GLP-1) 相關研究時觀察藥物改善效果的重點。



圖一、肥胖及其相關併發症

在肥胖領域已深耕 20 多年諾和諾德，在製造胰島素與治療其他慢性疾病迄今 100 多年的歷史外，目前也再為肥胖治療帶來更多貢獻。諾和諾德的 GLP-1 研究計畫始於 1990 年代中期，很幸運地在 1997 年研發出 liraglutide 並很快地進入人體試驗階段。事實上第一個針對減重目標的臨床試驗早在 20 年前就開始進行，當初仍以第二型糖尿病的治療為中心，隨著後續各項第三期臨床試驗獲得成功，Saxenda 在 2015 年後依序經美國、歐盟核准上市，並在今年獲准於台灣上市，值得一提的是在 Saxenda 上市後仍在進行 2 項延伸試驗 SCALE Insulin 與 SCALE IBT，將更把肥胖視為疾病主體，探討併用 Saxenda 與胰島素和密集行為治療 (intensive behavioral therapy; IBT) 的效果 (圖二)。



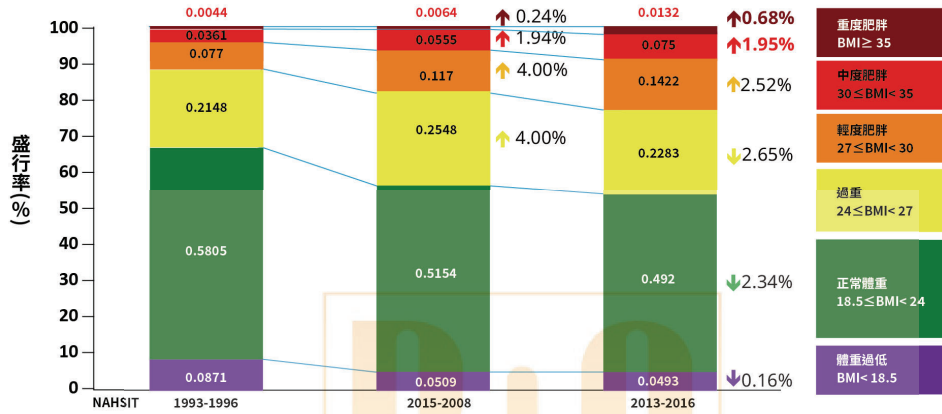
圖二、Saxenda 研發歷程 (部分)

現在 Saxenda 已在 58 個國家上市，勢必有助於肥胖病患控制身體質量指數 (bodymass index, BMI) 和併發症，而諾和諾德對肥胖的研發企圖心絕不止步於此，目前亦完成每週 1 次 GLP-1 受體促效劑 (GLP-1 receptor agonist; GLP-1 RA) semaglutide 2.4 mg 用於減重的第三期臨床試驗並開始申請核准程序，也有一些針對其他訊息路徑的新藥正在研發和實驗中，繼續提供肥胖患者更廣、更深的治療方式，期待能為此族群的預後帶來更全面的改善。

## 肥胖

肥胖是全球共通的疾病，且盛行率有逐年增長的趨勢<sup>1</sup>；據世界衛生組織統計，從 1975 到 2016 年全球肥胖人口成長為 3 倍，2016 年世界成人過重比例為 39%、肥胖則為 13%<sup>2</sup>，而從台灣國衛院 2001、2005、2009 年的統計資料看來，我國成人過重與肥胖的比例確實越來越高，而營養健康調查的資料更顯示出近 20 年來體重過低、體重正常和過重者佔比均變低，相對的輕度、中

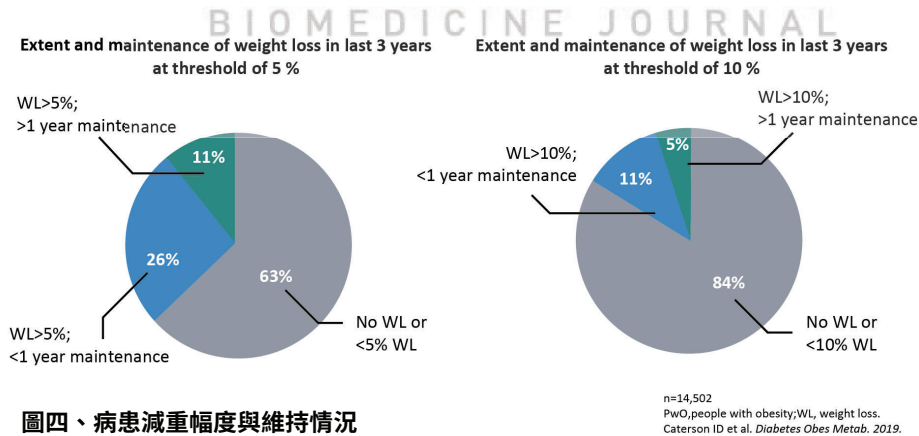
度、重度肥胖比例皆為增加 (圖三)，代表在缺乏有效的治療與控制策略下，國民整體上越來越胖，此事的嚴重性確實不容小覷。



圖三、台灣營養健康調查結果

肥胖會造成許多併發症，事實上 108 年國健署統計的十大死因中就有 8 項與肥胖相關，我們之前的研究證實中央型肥胖 (central obesity) 會讓若干心血管疾病風險因子增加<sup>3</sup>，英國的研究證明肥胖與特定種類的癌症發生之間存在關聯性，尤以女性的子宮內膜癌關聯性較強<sup>4</sup>，有鑑於這種癌症較不易發現，臨床上須特別留意。除此之外，肥胖與憂鬱、焦慮等情緒問題互為因果關係<sup>4-6</sup>，並與男性勃起障礙有關<sup>7,8</sup>，臨床上碰到這類病人時也可考慮以減重作為切入點。

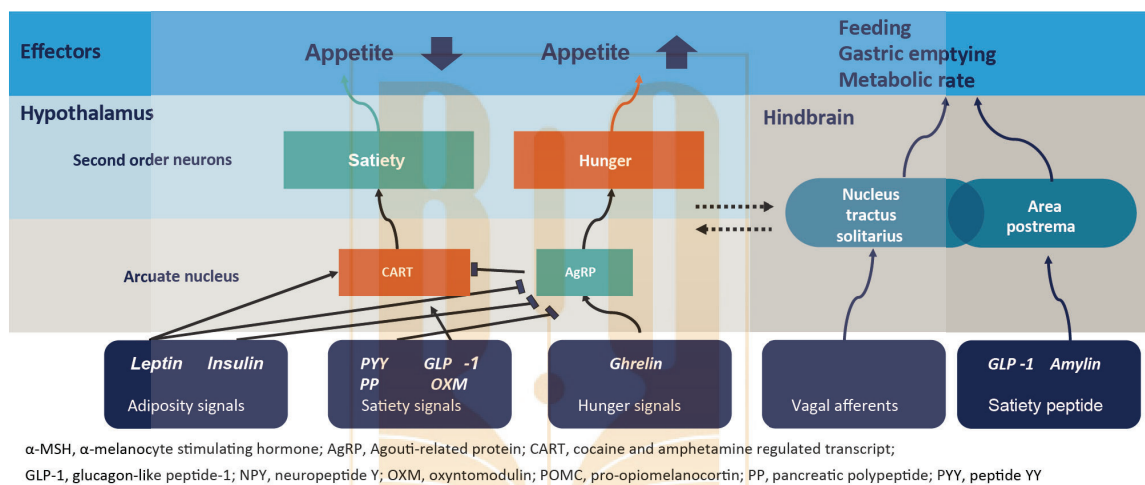
肥胖與糖尿病、心血管疾病間的關係自是密不可分，在已開發國家中，肥胖更與死亡率和餘命相關<sup>9,10</sup>，反之減重也確實有降低死亡率或使糖尿病回復的功效<sup>11</sup>，特別是能顯著降低女性癌症死亡率<sup>11</sup>，效果相當顯著。然而減重並非易事，雖然我們知道肥胖病人必須減重 10% 才能改善心



圖四、病患減重幅度與維持情況

血管預後，但文獻亦指出在 3 年內能成功減重達 5% 或 10% 的病患比例本就不高，更遑論還要維持 (圖四)<sup>12</sup>，因此臨床理想上是以減重 5% -10% 作為初步目標，之後再進展到 10% 以上。

在一項針對全球肥胖病患 (亞洲僅日本、韓國有參加) 進行的問卷調查中可發現醫師與民眾對於減重的看法差異頗大，且民眾從有自覺該就醫減重到真正去看醫師之間平均相隔 6 年，但更值得注意的是當肥胖病患與醫師討論後，有 4 成的人會得到負面迴饋<sup>12</sup>，對此建議醫師在與病患談論肥



圖五、人體飢餓 / 飽食調控路徑

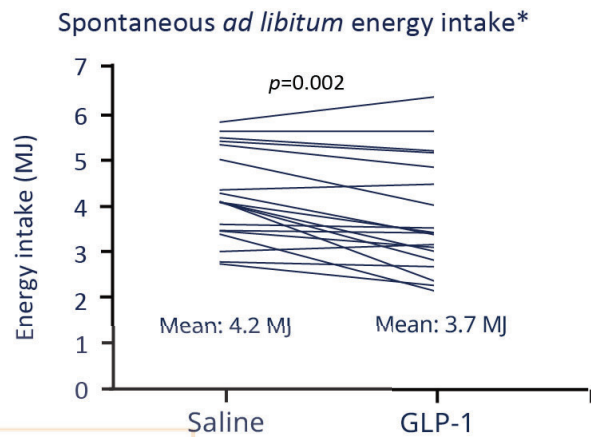
胖議題時可從簡單詢問飲食和運動習慣開始，應注意避免將所有問題都怪罪於肥胖，也不宜使用鄙視性字眼，若能設定適當的體重目標並對任何微小的進步都給予鼓勵，效果會更好。減重是長期抗戰，有好的開始才有好的結果，與大家共勉之。

## 腸泌素類似物用於肥胖症治療之作用機轉

食慾和攝食行為是維持生物生存所必需，在人體中除了中樞神經系統外，周邊的脂肪組織、腸道與胰臟也都參與其中，共同作用維持此平衡 (homeostasis) 機制<sup>13-15</sup>，如 (圖五) 所示，飢餓 / 飽食訊號主要是透過接收來自周邊的荷爾蒙訊號，在下視丘的神經核和神經元進行轉換，其中 POMC / CART 神經核主要功能是釋放飽食訊息、減少飢餓感，而 NPY / AgRP 則會提升飢餓感，此外中樞神經內有另一個調節區位於後腦 (hindbrain)，會與下視丘共同調節決定何時進食、何時停止攝食<sup>16-19</sup>。然而生理平衡外，食慾也會受到享樂調節 (hedonic regulation) 所影響，這項機轉主

要是由多巴胺調控，原本為了應對外在壓力所引發，但其對食慾產生的效應往往會超越生理調控，甚至導致食物成癮現象<sup>13-15</sup>。

在圖五可以看見 GLP-1 屬於調節食慾的周邊荷爾蒙之一，它屬於腸泌素 (incretin) 之一，是 31 個胺基酸所組成的胜肽，因為它的半衰期極短，約 2 分鐘內就會被二肽基肽酶-4 (dipeptidyl peptidase 4; DPP4) 分解，作用相當有限<sup>20-22</sup>。GLP-1 是由後腦神經元與腸道 L 細胞分泌，其受體遍布於腦、肺、心臟、胰臟、腎臟及腸胃道各部位<sup>20,21,23-25</sup>，從早年的動物實驗就已知 GLP-1 能減少大鼠對食物的攝取量，且使用劑量越高、效果越強<sup>26</sup>，這樣的效果同樣顯現於人類，體重正常受試者接受 GLP-1 注射能顯著提升飽足感、減少飢餓感 (圖六)<sup>27</sup>，且 GLP-1 分泌量確實會在進食後上升<sup>28</sup>。



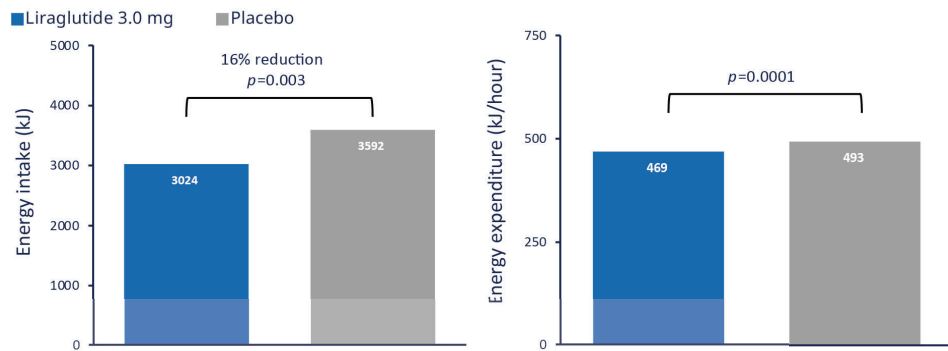
\*At an ad libitum lunch during GLP-1 or saline infusion in 19 healthy normal-weight male subjects. Data are mean  $\pm$  SEM. GLP-1, glucagon-like peptide-1; SEM, standard error of mean

圖六、接受 GLP-1 / 生理食鹽水受試者食慾比較

有鑑於 GLP-1 對抑制食慾展現出確切的作用，我們以 GLP-1 的構型為基礎，僅置換 1 個胺基酸並加上 16 個碳的脂肪酸側鏈，成功製造出與 GLP-1 相似度達 97% 但半衰期大幅延長至 13 小時、可每天注射 1 次的 liraglutide<sup>29,30</sup>。雖然目前有相當多的實證指出 GLP-1 RA 對於胰臟、心臟、胃、肝臟和大腦都有作用<sup>31,32</sup>，不過 liraglutide 的減重作用機轉主要來自對大腦的作用；動物實驗顯示缺乏中樞神經系統 GLP-1R 的大鼠即便接受 liraglutide，體重亦無明顯變化，反之正常與缺乏周邊 GLP-1R 的大鼠體重均明顯減輕<sup>33</sup>，代表 liraglutide 需透過中樞神經系統受體才能發揮作用，而追蹤接受周邊注射 liraglutide 大鼠不但能看出在腦部控制食慾的部位出現顯影<sup>18</sup>，進一步分析則發現 liraglutide 顯影部位集中在 CART / POMC 神經元。此外，實驗也證實 GLP-1 對 CART / POMC 神經元的刺激作用為劑量依賴性，反之在 NPY / AgRP 神經元就看不出 GLP-1 R 的表現，故可推知 GLP-1 對這類神經元僅存在間接作用<sup>18</sup>。

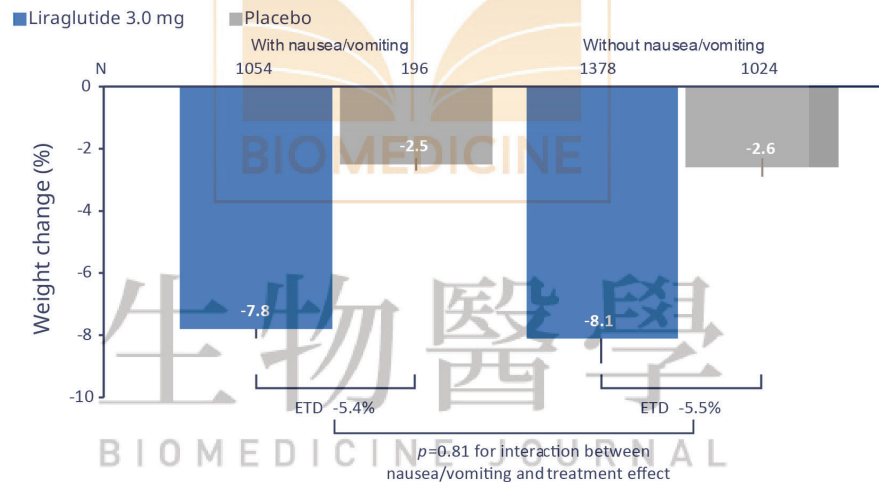
在針對肥胖患者的臨床試驗中，接受 liraglutide 治療 5 週即可發揮增加飽足感、減少飢餓感的功效，且藥物效果能持續到用餐後 5 小時，重要的是該試驗同樣評估了能量攝入消耗狀態，發現 liraglutide 雖能顯著減少受試者攝取的能量，但不會增加能量消耗 (圖七)<sup>34</sup>。另一個重點在於 GLP-1 或許具有減緩胃排空速度的功效，但在上述試驗中，使用 liraglutide 的受試者胃排空速度

## 腸泌素類似物在肥胖症的實證



圖七、接受 Liraglutide 對能量攝取 / 消耗量之影響

與安慰組間並未達到顯著差異，代表這並非 liraglutide 減重的主要機轉，而在另一項試驗中也證實受試者產生噁心 / 嘔吐之用藥副作用與否，不影響其減重成效 (圖八)<sup>35</sup>，也印證 liraglutide 並不是藉由這些副作用來達到減重目的，亦不應以是否產生這些副作用來評估藥物效果。

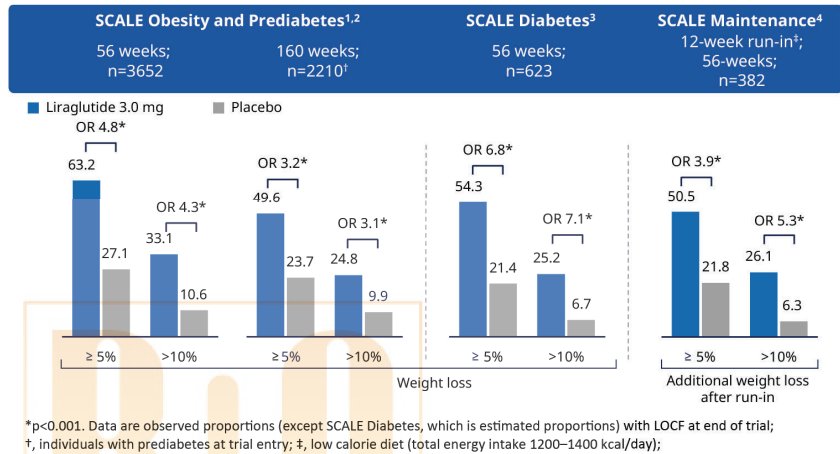


圖八、SCALE Obesity and Prediabetes 受試者減重成效比較 (以有 / 無噁心嘔吐分類)

總結上述，我們知道食慾調節會同時受到代謝性的生理平衡與情緒性的享樂所影響，而 GLP-1 能透過活化腦部食慾調節特定部位，增加飽足感、減少飢餓感；GLP-1 RA 之一的 liraglutide 經試驗證明可作用於食慾調節流程，減少病患進食量，進而減輕體重，且其作用機轉應為直接作用於下視丘 POMC / CART 神經元，而非透過加快胃排空或噁心 / 嘔吐等方式達到目的。希望藉此機會讓大家更深入理解 liraglutide 減重的作用機轉，在臨床應用和評估上能更有信心且得心應手。

## SCALE 系列臨床試驗證實 liraglutide 在肥胖症治療之臨床效益及安全性

Saxenda 的研發臨床試驗群是由 1 個第 2 期劑量決定試驗、4 項以取得藥證為目的之 3a 期療效與安全性試驗，以及近期為了擴展適應症而執行的 2 項 3b 期試驗所組成，共納入超過 6600 名病患，是相對大型的體重控制臨床試驗計畫。與台灣核准上市較相關的臨床試驗包括 SCALE Obesity and Prediabetes、SCALE

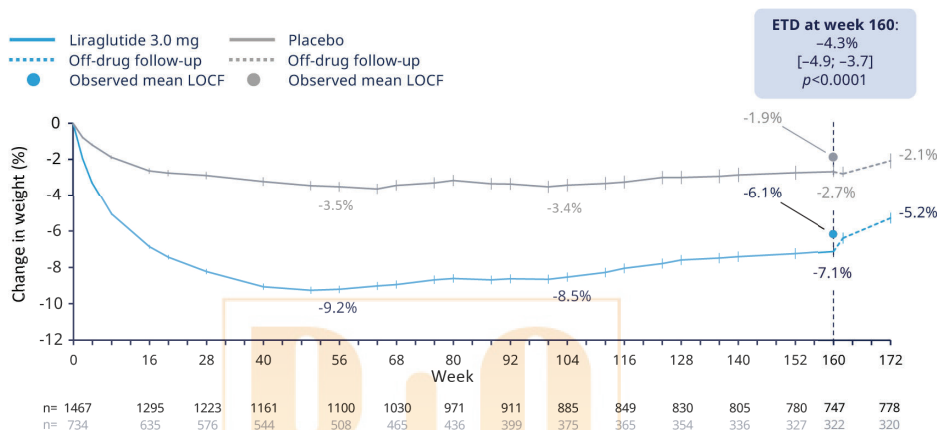


圖九、Saxenda 3b 期臨床試驗減重成果總覽 (以減重 5%、10% 分類比較)

Maintenance 以及 SCALE Diabetes；SCALE Obesity and Prediabetes 是以未罹患糖尿病的肥胖和糖尿病前期人士作為治療對象，測試 Saxenda 減重和延後 T2D 發生的功效，SCALE Diabetes 則是以肥胖的 T2D 病患作為受試者，而 SCALE Maintenance 則是評估 Saxenda 對於以低卡飲食療法減重成功者是否能繼續產生效果。整體來說在這 3 個臨床試驗中 Saxenda 皆展現出卓越的減重效果，若以減重程度進行分類比較，更能看出使用 Saxenda 的受試者減重達 10% 或 5% 以上者均顯著多於對照組 (圖九)。在關鍵安全性指標當中，Saxenda 治療組的腸胃道不良事件 (如噁心、嘔吐) 發生頻率確實高於對照組，但通常集中出現在剛開始用藥時，到達維持劑量後就會趨緩，且嚴重度以輕度到中度居多；重大心血管不良事件 (major adverse cardiovascular events; MACE) 數則是 Saxenda 組較少，也印證了 LEADER 試驗的結果；至於另外觀察到兩組間發生數量有差異的膽囊疾病與急性胰臟炎，則仍需做更進一步的研究以找出與 GLP-1 藥物間的明確關聯性。

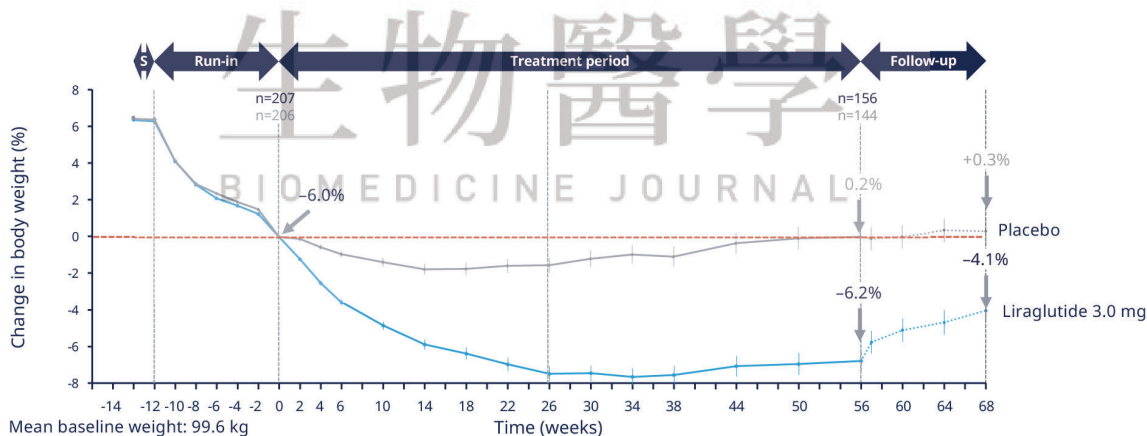
SCALE Obesity and Prediabetes 是這系列中規模最大的試驗 (圖十)，分別納入有 / 無糖尿病前期的肥胖患者，給予 Saxenda 或安慰劑治療並輔以生活型態調整；受試者近 8 成為女性、平均 BMI 約 38 kg/m<sup>2</sup>，有糖尿病前期者合併高血壓、血脂異常問題的比例略高。在治療 4 週時兩組的差異就已拉開，截至第 56 週，Saxenda 治療組減少了 8.0% 的體重，顯著勝過對照組的 2.6%，雖然長期觀察發現用藥第 2 到 3 年時治療組的體重稍有攀升跡象，截至第 160 週治療結束時

Saxenda 治療組與對照組間的差距仍達統計顯著意義，不過值得注意的是停止用藥後 12 週再追蹤時就看得出兩組都有復胖情況，Saxenda 組尤其明顯，彰顯出持續用藥的重要性。



圖十、SCALE Obesity and Prediabetes 治療與追蹤期體重變化結果

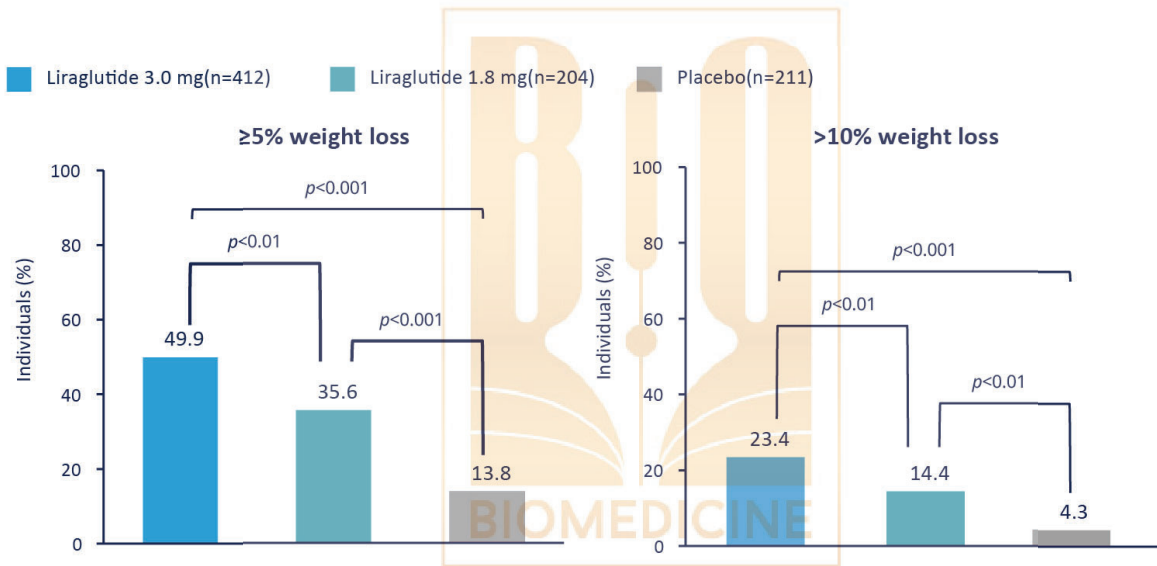
SCALE Maintenance 的試驗設計較為特別，試驗對象為隨機分組前 12 週內已成功透過低卡飲食減重 6% 的病患，結果顯示使用 Saxenda 不僅能維持這群受試者的減重成果，還能讓他們再額外減重 6.2%，不過停藥後會復胖這點也在預期之中 (圖十一)。進一步分析則發現 Saxenda 組能維持先前減重成果的比例為 81.4%、復胖超過 5% 體重的受試者佔不到 2%，均顯著優於安慰劑組，而在原先的 6% 以外，相較於安慰劑，Saxenda 能讓病患繼續減重達 5% 或 10% 的比率都顯著更高 (圖九)，表現著實令人驚豔。



圖十一、SCALE Maintenance 治療與追蹤期體重變化結果



SCALE Diabetes 納入的是第二型糖尿病肥胖病患，獨特之處在於除了 Saxenda 外，還有一個治療組是使用 liraglutide 1.8 mg；本試驗的受試者性別分布較平均，BMI 平均值約 37 kg/m<sup>2</sup>，合併高血壓、血脂異常、心血管疾病的機率大幅高於 SCALE Obesity and Prediabetes 受試族群。在接受 56 週治療後，以體重減輕幅度分類比較這 3 組病患即可發現 liraglutide 3.0 mg 的減重功效的確顯著優於 1.8 mg (圖十二)，再次確立 3.0 mg 才是減重的適用劑量，相對地 2 種劑量的 liraglutide 降糖化血色素 (glycated hemoglobin; HbA1c) 效果差不多，3.0 mg 組下降數值稍大的原因可能是來自減重。安全性方面，本試驗分析指出併用 sulfonylurea (SU) 才是導致低血糖的關鍵，故欲併用 liraglutide 與 SU 時須留意減量。

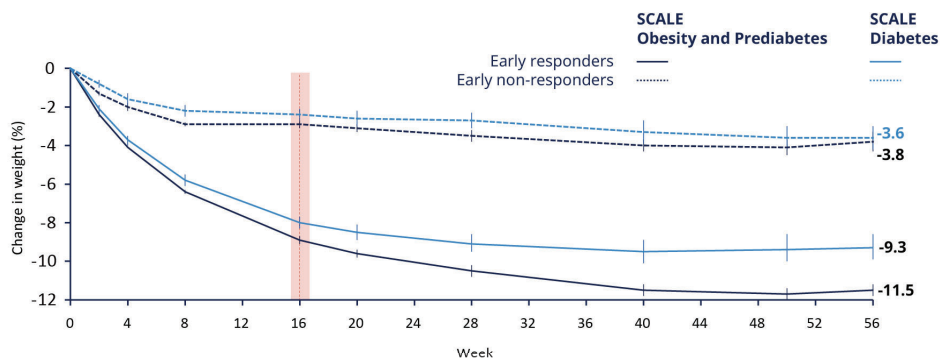


圖十二、SCALE Diabetes 減重成果比較

雖然 Saxenda 效果很好，但還是會有少部分病人治療反應不佳，根據事後合併分析臨床試驗受試者減重成效，會發現無法在第 16 週減輕 5% 體重 (無早期治療反應) 的病患接受 56 週治療的減重成果也不如預期，反之有早期治療反應者減重成績又大幅優於整體受試族群 (圖十三)，故歐盟和美國都據此指標明定臨床停藥規範，台灣的仿單標示亦比照歐盟，建議在使用 Saxenda 3.0 mg 滿 12 週、體重減輕幅度卻未達 5% 時應停止治療。

除了減重外，我們也很在意 Saxenda 是否具有延後第二型糖尿病發生的能力，因此針對 SCALE Obesity and Prediabetes 中的糖尿病前期受試者進行觀察；第二型糖尿病的診斷方式是依據美國糖尿病學會標準，當空腹血糖 (fasting plasma glucose; FPG)、飯後血糖 (postprandial plasma glucose; PPG) 或 HbA1c 任一指標符合條件時，需再次複檢確認。追蹤 172 週的結果顯示

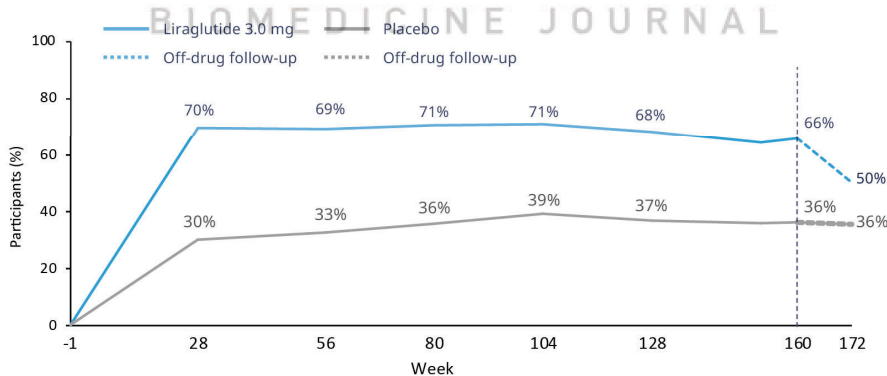
## 腸泌素類似物在肥胖症的實證



圖十三、對 Saxenda 有 / 無早期治療反應者減重成效比較

較高比例的糖尿病前期受試者血糖值恢復正常 (圖十四)，停藥後同樣也是 Saxenda 治療組血糖恢復異常的比率較多，更再次印證持續用藥的重要性。

除此之外，Saxenda 也在臨床試驗中展現出顯著降低血壓、改善血脂異常的功能，有趣的是我們還發現它有降低高敏感度 C-反應蛋白 (high-sensitivity CRP; hs-CRP) 的能力，雖然詳細機轉尚待釐清，但或許意味著 GLP-1 RA 確實存在減少人體發炎的作用機轉。最後，有鑑於肥胖會對生活造成重大影響，臨床試驗也統計了受試者填寫「體重對生活品質衝擊量表-簡明版 (impact of weight on quality of life [IWQOL]-Lite)」之結果，證實病患接受 Saxenda 治療減重後整體生活品質獲得顯著改善，尤其是在身體機能 (physical function) 部分進步較明顯。簡而言之，臨床試驗證實 Saxenda 能協助肥胖病患減輕體重、延後罹患第二型糖尿病的時間，讓他們擁有更好的生活品質，在臨床應用上需注意觀察以 3.0 mg 劑量治療滿 12 週時是否出現足夠的治療反應，並建議長期用藥以維持療效，而調整劑量期間最常發生的噁心、嘔吐副作用多半為輕到中度，並可預期在達到穩定維持劑量後趨緩。



圖十四、SCALE Obesity and Prediabetes 受試者恢復正常血糖比例

接受 Saxenda 治療能顯著延後第二型糖尿病發生時間達對照組的 2.7 倍，轉換成風險比約可降低 80% 的風險；除了預防第二型糖尿病發生外，相較於安慰劑，Saxenda 治療也能讓

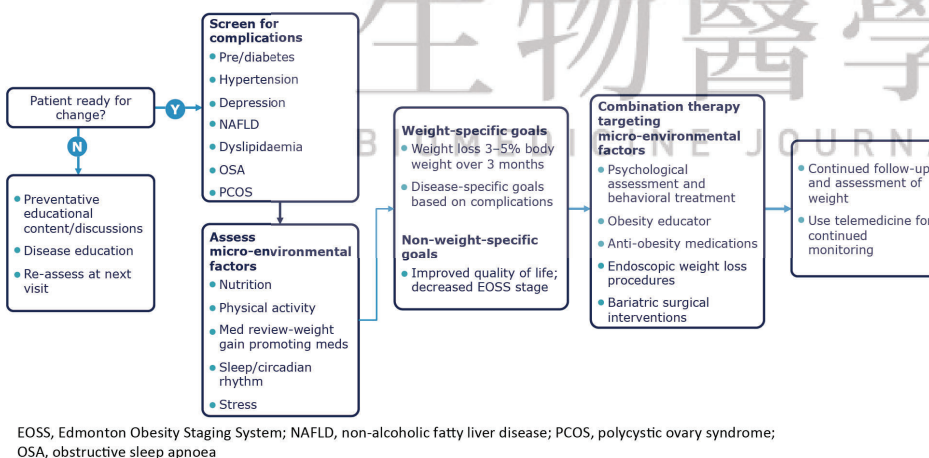
## 真實世界研究進一步驗證 liraglutide 臨床效益

雖然肥胖已成為公認的慢性病之一，但醫療照護上還有許多待解決的難題，包含缺乏照護品質標準、治療選項有限且取得管道少、無特定專科負責治療以及相關醫療教育訓練不足，這些情況也間接使肥胖病人遭到歧視，然而考量到只需減去 5% 到 10% 的體重，就能降低多種肥胖併發症風險<sup>36-43</sup>，肥胖治療的重要性絕對不容忽視。美國心臟學會等組織對於不同程度的肥胖建議治療如表一所示，可以看出並非所有病患都適合接受減重手術，同理也很難單純以飲食或生活型態控制來讓嚴重肥胖病患減重。肥胖病患的詳細處置流程呈現於 (圖十五)，但不論如何，重點還是在於得結合所有行動才能發揮功用，無法透過單一作為達到讓病患減重與維持的目標。

表一、各程度肥胖建議療法

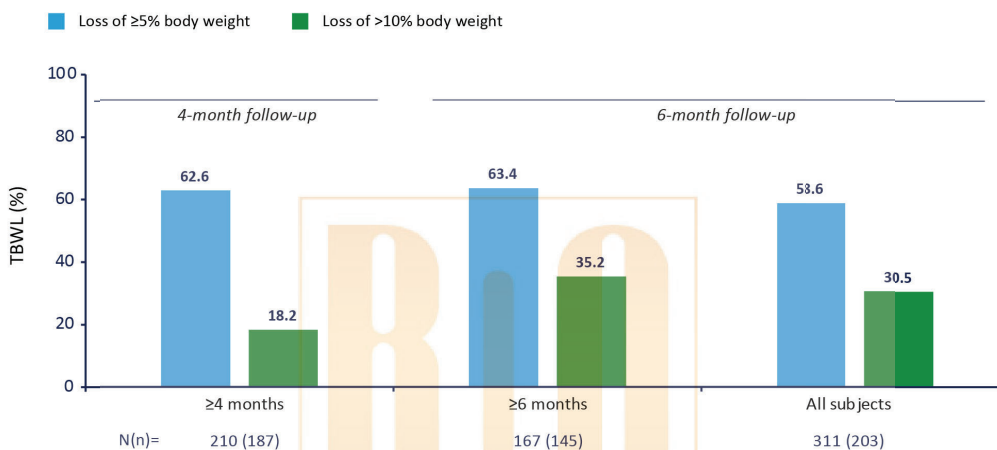
Treatment	BMI category (kg/m <sup>2</sup> )				
	≥25	≥27	≥30	≥35	≥40
Diet, physical activity and behaviour therapy	With comorbidities	With comorbidities	+	+	+
Pharmacotherapy		With comorbidities	+	+	+
Surgery				With comorbidities	+

藥物治療是減重療法中重要的一環。加拿大的真實世界研究回溯性分析 300 多位曾減重失敗之肥胖患者使用 Saxenda 的資料；這群病患中有 8 成是女性、HbA1c 平均值 5.8%，約半數人的肥胖分級為第 3 級，第 1、2 級的比例各約 1/4。觀察結果顯示在 Saxenda 治療 4 個月及 6 個月後，病患體重分別下降了 6.2% 和 7.1%，而以臨床顯著性觀點來看，全體成功減重達 5% 的比率過半，更有 3 成的病患減重幅度達 10%



圖十五、King Fahad Medical Center 肥胖病患處置流程

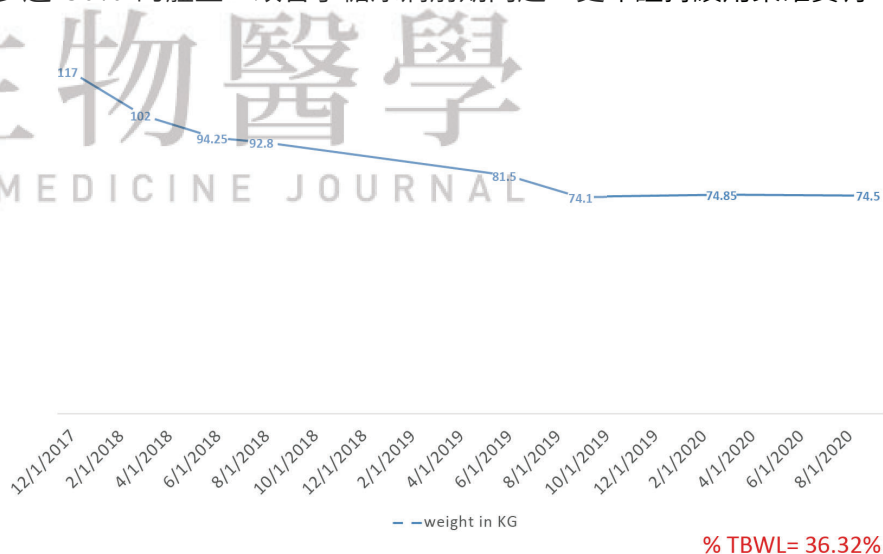
(圖十六)，此外，病患的 HbA1c 也顯著下降 0.3% 到 0.4%<sup>44</sup>。關於針劑一向為人所質疑的用藥持續性問題，這項研究統計出治療 1 年後仍繼續用藥的比例為 7.7%<sup>44</sup>，但現實生活中每天注射次數更多卻能維持用藥的糖尿病病患所在多有，稍後將分享 3 個杜拜肥胖症治療中心的病例，更能印證只要讓病患看見用藥成效，就有機會說服他們繼續治療。



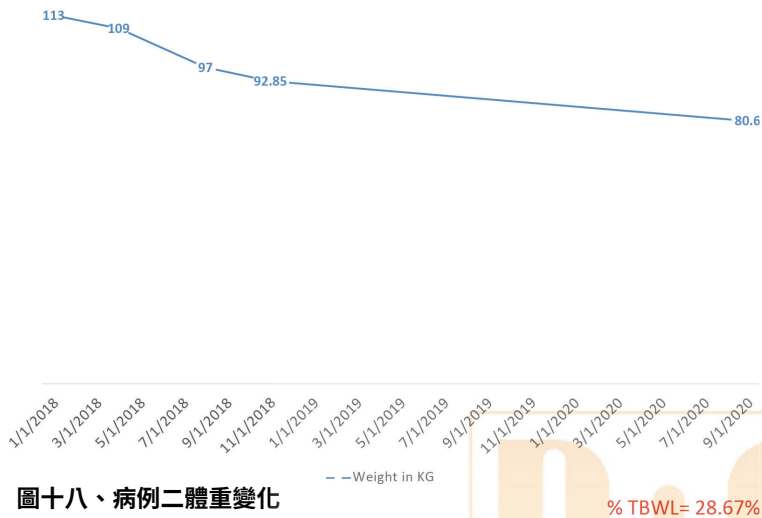
圖十六、加拿大 Saxenda 真實世界研究減重成果

第一例是 38 歲女性、BMI 49 kg/m<sup>2</sup>，合併下背痛等問題導致行動受限，肥胖成因除了飲食習慣不佳外，可能也有睡眠和情緒問題，由於病患拒絕減重手術，故先給予 Saxenda 藥物治療。在治療期間的體重變化如 (圖十七) 所示，剛開始接受 Saxenda 3 個月時就順利減輕超過 5% 的體重代表病患是有早期治療反應者，在接受治療近 2 年後體重達到平穩狀態，且在持續用藥下未產生復胖情形。這位病患不僅減輕多達 36% 的體重、改善了糖尿病前期問題，更印證持續用藥確實有維持減重成效的功能。

第二例是 46 歲女性、BMI 44 kg/m<sup>2</sup> 且合併第二型糖尿病，肥胖原因包括飲食習慣不佳和睡眠呼吸中止症。此病患同樣拒絕接受手術，因此在進行飲食與睡眠衛教調整其生活型態後，我們便開始 Saxenda 治療，用藥至今已超過 1 年、減



圖十七、病例一體重變化



輕超過 28% 的體重，但尚未到達平穩狀態，現況治療方針是會持續用藥，直到看見最大減重效益為止（圖十八）。第三例是接受過胃繞道減重手術 35 歲男性，BMI 從術前的 82 kg/m<sup>2</sup> 降至術後為 48 kg/m<sup>2</sup>，在給予 Saxenda 後他的體重又開始緩緩下降，治療約 1 年多體重減輕超過 16% 且仍未達平穩狀態，可惜他後來未再回診，無法確認現況。

由於肥胖本身是慢性、惡化性、多成因、異質性高且會復發的疾病，自然需要長期治療，而藥物絕對是對抗肥胖所必需的工具，然而必須謹記肥胖治療並無一體適用的方法，必須針對個體去調整，以病患為中心結合多專科與多專業人士的努力，方可獲得最佳效果。

## 參考文獻

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. *Lancet*. 2016 Apr 2;387(10026):1377-1396. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30054-X. Erratum in: *Lancet*. 2016 May 14;387(10032):1998. PMID: 27115820.
2. WHO Fact Sheet. Updated Oct 2017.
3. WY Lin et al. *Eur J Clin Invest* 2010
4. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, Zitman FG. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Mar; 67(3):220-9. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.2. PMID: 20194822.
5. Garipey G, Nitka D, Schmitz N. The association between obesity and anxiety disorders in the population: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2010 Mar;34(3):407-19. doi: 10.1038/ijo.2009.252. Epub 2009 Dec 8. PMID: 19997072.
6. Brumpton B, Langhammer A, Romundstad P, Chen Y, Mai XM. The associations of anxiety and depression symptoms with weight change and incident obesity: The HUNT Study. *Int J Obes (Lond)*. 2013 Sep;37(9):1268-74. doi: 10.1038/ijo.2012.204. Epub 2012 Dec 11. PMID: 23229732.
7. Corona G, Rastrelli G, Filippi S, Vignozzi L, Mannucci E, Maggi M. Erectile dysfunction and central obesity: an Italian perspective. *Asian J Androl*. 2014 Jul-Aug;16(4):581-91. doi: 10.4103/1008-682X.126386. PMID: 24713832; PMCID: PMC4104087.

8. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, Giugliano G, Marfella R, D'Andrea F, D'Armiento M, Giugliano D. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Jun 23;291(24):2978-84. doi: 10.1001/jama.291.24.2978. PMID: 15213209.
9. Lin WY et al. *CMAJ* 2011. DOI:10.1503/cmaj.101303
10. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009 Mar 28;373(9669):1083-96. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4. Epub 2009 Mar 18. PMID: 19299006; PMCID: PMC2662372.
11. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013 Mar;273(3):219-34. doi: 10.1111/joim.12012. Epub 2013 Feb 8. PMID: 23163728.
12. Caterson ID, Alfadda AA, Auerbach P, Coutinho W, Cuevas A, Dicker D, Hughes C, Iwabu M, Kang JH, Nawar R, Reynoso R, Rhee N, Rigas G, Salvador J, Sbraccia P, Vázquez-Velázquez V, Halford JCG. Gaps to bridge: Misalignment between perception, reality and actions in obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Aug;21(8):1914-1924. doi: 10.1111/dom.13752. Epub 2019 May 3. PMID: 31032548; PMCID: PMC6767048.
13. Simpson KA, Martin NM, Bloom SR. Hypothalamic regulation of appetite. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2008 Sep;3(5):577-592. doi: 10.1586/17446651.3.5.577. PMID: 30290413.
14. Cooke D, Bloom S. The obesity pipeline: current strategies in the development of anti-obesity drugs. *Nat Rev Drug Discov*. 2006 Nov;5(11):919-31. doi: 10.1038/nrd2136. PMID: 17080028.
15. Berthoud HR. Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: who is the boss? *Curr Opin Neurobiol*. 2011 Dec;21(6):888-96. doi: 10.1016/j.conb.2011.09.004. Epub 2011 Oct 6. PMID: 21981809; PMCID: PMC3254791.
16. Badman MK, Flier JS. The gut and energy balance: visceral allies in the obesity wars. *Science*. 2005 Mar 25;307(5717):1909-14. doi: 10.1126/science.1109951. PMID: 15790843.
17. Seo S, Ju S, Chung H, Lee D, Park S. Acute effects of glucagon-like peptide-1 on hypothalamic neuropeptide and AMP activated kinase expression in fasted rats. *Endocr J*. 2008 Oct;55(5):867-74. doi: 10.1507/endocrj.k08e-091. Epub 2008 May 28. PMID: 18506089.
18. Secher A, Jelsing J, Baquero AF, Hecksher-Sørensen J, Cowley MA, Dalbøge LS, Hansen G, Grove KL, Pyke C, Raun K, Schäffer L, Tang-Christensen M, Verma S, Witgen BM, Vrang N, Bjerre Knudsen L. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest*. 2014 Oct;124(10):4473-88. doi: 10.1172/JCI75276. Epub 2014 Sep 9. PMID: 25202980; PMCID: PMC4215190.
19. Boyle CN, Lutz TA, Le Foll C. Amylin - Its role in the homeostatic and hedonic control of eating and recent developments of amylin analogs to treat obesity. *Mol Metab*. 2018 Feb;8:203-210. doi: 10.1016/j.molmet.2017.11.009. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29203236; PMCID: PMC5985014.
20. Merchenthaler I, Lane M, Shughrue P. Distribution of pre-pro-glucagon and glucagon-like peptide-1 receptor messenger RNAs in the rat central nervous system. *J Comp Neurol*. 1999 Jan 11;403(2):261-80. doi: 10.1002/(sici)1096-9861(19990111)403:2<261::aid-cne8>3.0.co;2-5. PMID: 9886047.
21. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007 May;132(6):2131-57. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.054. PMID: 17498508.

22. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006 Nov 11;368(9548):1696-705. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69705-5. PMID: 17098089.
23. Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefler J, Bolz SS, Drucker DJ, Husain M. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Circulation*. 2008 May 6;117(18):2340-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.739938. Epub 2008 Apr 21. Erratum in: *Circulation*. 2008 Jul 22;118(4):e81. PMID: 18427132.
24. Vrang N, Larsen PJ. Preproglucagon derived peptides GLP-1, GLP-2 and oxyntomodulin in the CNS: role of peripherally secreted and centrally produced peptides. *Prog Neurobiol*. 2010 Nov;92(3):442-62. doi: 10.1016/j.pneurobio.2010.07.003. Epub 2010 Jul 16. PMID: 20638440.
25. Pyke C, Heller RS, Kirk RK, Ørskov C, Reedtz-Runge S, Kastrup P, Hvelplund A, Bardram L, Calatayud D, Knudsen LB. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. *Endocrinology*. 2014 Apr;155(4):1280-90. doi: 10.1210/en.2013-1934. Epub 2014 Jan 27. PMID: 24467746.
26. Turton MD, O'Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CM, Meeran K, Choi SJ, Taylor GM, Heath MM, Lambert PD, Wilding JP, Smith DM, Ghatei MA, Herbert J, Bloom SR. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature*. 1996 Jan 4;379(6560):69-72. doi: 10.1038/379069a0. PMID: 8538742.
27. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest*. 1998 Feb 1;101(3):515-20. doi: 10.1172/JCI990. PMID: 9449682; PMCID: PMC508592.
28. Orskov C, Wettergren A, Holst JJ. Secretion of the incretin hormones glucagon-like peptide-1 and gastric inhibitory polypeptide correlates with insulin secretion in normal man throughout the day. *Scand J Gastroenterol*. 1996 Jul;31(7):665-70. doi: 10.3109/00365529609009147. PMID: 8819215.
29. Knudsen LB, Nielsen PF, Huusfeldt PO, Johansen NL, Madsen K, Pedersen FZ, Thøgersen H, Wilken M, Agersø H. Potent derivatives of glucagon-like peptide-1 with pharmacokinetic properties suitable for once daily administration. *J Med Chem*. 2000 May 4;43(9):1664-9. doi: 10.1021/jm9909645. PMID: 10794683.
30. Degn KB, Juhl CB, Sturis J, Jakobsen G, Brock B, Chandramouli V, Rungby J, Landau BR, Schmitz O. One week's treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 derivative liraglutide (NN2211) markedly improves 24-h glycemia and alpha- and beta-cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004 May;53(5):1187-94. doi: 10.2337/diabetes.53.5.1187. PMID: 15111485.
31. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab*. 2013 Jun 4;17(6):819-837. doi: 10.1016/j.cmet.2013.04.008. Epub 2013 May 16. PMID: 23684623.
32. Pratley RE, Gilbert M. Targeting Incretins in Type 2 Diabetes: Role of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors. *Rev Diabet Stud*. 2008 Summer;5(2):73-94. doi: 10.1900/RDS.2008.5.73. Epub 2008 Aug 10. PMID: 18795210; PMCID: PMC2556445.
33. Sisley S, Gutierrez-Aguilar R, Scott M, D'Alessio DA, Sandoval DA, Seeley RJ. Neuronal GLP1R mediates liraglutide's anorectic but not glucose-lowering effect. *J Clin Invest*. 2014 Jun;124(6):2456-63. doi: 10.1172/JCI72434. Epub 2014 Apr 24. PMID: 24762441; PMCID: PMC4038572.
34. van Can J, Sloth B, Jensen CB, Flint A, Blaak EE, Saris WH. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes (Lond)*. 2014 Jun;38(6):784-93. doi: 10.1038/ijo.2013.162. Epub 2013 Sep 3. PMID: 23999198; PMCID: PMC4052428.

35. Lean et al. AACE 2015: Poster 611.
36. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002 Feb 7;346(6):393-403. doi: 10.1056/NEJMoa012512. PMID: 11832527; PMCID: PMC1370926.
37. Li G, Zhang P, Wang J, An Y, Gong Q, Gregg EW, Yang W, Zhang B, Shuai Y, Hong J, Engelgau MM, Li H, Roglic G, Hu Y, Bennett PH. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Jun;2(6):474-80. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70057-9. Epub 2014 Apr 3. PMID: 24731674.
38. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1992 Aug;56(2):320-8. doi: 10.1093/ajcn/56.2.320. PMID: 1386186.
39. Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, Hill JO, Brancati FL, Peters A, Wagenknecht L; Look AHEAD Research Group. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Jul;34(7):1481-6. doi: 10.2337/dc10-2415. Epub 2011 May 18. PMID: 21593294; PMCID: PMC3120182.
40. Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Newman AB, Wadden TA, Kelley D, Wing RR, Pi-Sunyer FX, Reboussin D, Kuna ST; Sleep AHEAD Research Group of Look AHEAD Research Group. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: the Sleep AHEAD study. *Arch Intern Med*. 2009 Sep 28;169(17):1619-26. doi: 10.1001/archinternmed.2009.266. PMID: 19786682; PMCID: PMC2879275.
41. Kuna ST, Reboussin DM, Borradaile KE, Sanders MH, Millman RP, Zammit G, Newman AB, Wadden TA, Jakicic JM, Wing RR, Pi-Sunyer FX, Foster GD; Sleep AHEAD Research Group of the Look AHEAD Research Group. Long-term effect of weight loss on obstructive sleep apnea severity in obese patients with type 2 diabetes. *Sleep*. 2013 May 1;36(5):641-649A. doi: 10.5665/sleep.2618. PMID: 23633746; PMCID: PMC3624818.
42. Warkentin LM, Das D, Majumdar SR, Johnson JA, Padwal RS. The effect of weight loss on health-related quality of life: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Obes Rev*. 2014 Mar;15(3):169-82. doi: 10.1111/obr.12113. Epub 2013 Oct 3. PMID: 24118750.
43. Wright F, Boyle S, Baxter K, Gilchrist L, Nellaney J, Greenlaw N, Forde L. Understanding the relationship between weight loss, emotional well-being and health-related quality of life in patients attending a specialist obesity weight management service. *J Health Psychol*. 2013 Apr;18(4):574-86. doi: 10.1177/1359105312451865. Epub 2012 Jul 27. PMID: 22843633.
44. Wharton S, Liu A, Pakseresht A, Nørtoft E, Haase CL, Mancini J, Power GS, Vanderlelie S, Christensen RAG. Real-World Clinical Effectiveness of Liraglutide 3.0 mg for Weight Management in Canada. *Obesity (Silver Spring)*. 2019 Jun;27(6):917-924. doi: 10.1002/oby.22462. Epub 2019 May 7. PMID: 31062937; PMCID: PMC6593982.