

총설

비만의 펩타이드 치료제

김경곤

가천대학교 의과대학 가천대 길병원 가정의학과

Peptides in Obesity Treatment

Kyoung-Kon Kim

Department of Family Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, Incheon, Korea

Currently, pharmacotherapy is becoming essential for obesity, owing to its expanding and increasing epidemiology. In this review, novel peptide-based drugs of four classes are covered: GLP-1 receptor agonist, GIP/GLP-1 receptor dual agonist, glucagon/GLP-1 receptor dual agonist, and a combination of amylin receptor agonist/GLP-1 receptor agonist. Semaglutide is a next-generation GLP-1 receptor agonist with a longer duration and stronger weight and glucose reduction effects than liraglutide and dulaglutide. In the STEP1 trial, semaglutide 2.4 mg reduced body weight by approximately 15% in people with obesity with similar or milder adverse events than liraglutide 3.0 mg. Tirzepatide, a GIP/GLP-1 receptor dual agonist, also has a long duration and strong weight- and glucose-lowering effect. According to SURPASS-2, 3, and 4, in patients with BMI ≥ 25 kg/m² and type 2 diabetes mellitus (T2DM), tirzepatide 15 mg reduced the initial body weight by >13%. Cotadutide, a glucagon/GLP-1 receptor dual agonist, showed weaker weight-lowering effects than semaglutide and tirzepatide, while it was comparable to that of liraglutide in a phase 2 clinical trial for non-alcoholic fatty liver disease in patients with BMI ≥ 25 kg/m² and T2DM. Additionally, its effect on the liver was noticeable. The long-acting amylin receptor agonist cagrilintide combined with semaglutide can be another effective option for obesity treatment. Even in a small phase 1 trial with a short study period of 20 weeks, cagrilintide 2.4 mg/semaglutide 2.4 mg reduced by 17% of initial body weight in people with BMI 27–39.9 kg/m². In coming several years, semaglutide, tirzepatide, and cagrilintide/semaglutide will become available for obesity treatment in Korea.

Received May 15, 2022
Revised June 9, 2022
Accepted June 14, 2022

Corresponding author

Kyoung-Kon Kim
Department of Family Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, 38-13 Dokjeom-ro 3beon-gil, Namdong-gu, Incheon 21665, Korea
Tel: +82-32-458-2778
E-mail: zaduplum@aim.com

Keywords: Glucagon-like peptide 1 receptor, Gastric inhibitory polypeptide, Glucagon, Amylin receptor agonist

서론

우리가 사는 지금의 세상은 음식과 활동량 측면에서 비만을 심각하게 유발하는 환경이며, 그에 따라 우리나라 뿐만 아니라 전세계적으로 많은 사람들이 비만해졌고, 앞으로도 비만 유행률은 더욱 증가할 것이다. 지금은 이미 합병증을 동반한 비만인이 많아진 상태이기 때문에,

비만의 예방으로만 비만의 폐해를 억제할 수 있는 단계는 지났으며, 과거보다 비만 치료의 중요성이 상대적으로 높아진 시대이다.

인간의 섭식 행위는 많은 호르몬과 신경전달물질이 관여하는 정밀한 시스템에 의해 조절되는데, 이 시스템은 주로 시상하부와 뇌간에 존재하며, 서로 긴밀하게 연결된 항상성 기전(homeostatic mechanism)과 쾌락 기전(hedonic mechanism)으로 구성되어 있다. 항상성 기

전은 체내에 존재하는 에너지 수준을 파악하여 배고픔과 배부름 신호를 조절하고, 쾌락 기전은 이전에 먹었던 음식에 대한 맛과 구성 성분에 대한 기억을 통해 맛있고 열량이 높으며 영양가가 높은 음식을 선호하게 한다. 현재는 과거에 비해 맛있고, 칼로리가 높고, 고도로 정제되었으면서도 값이 싼 음식이 증가하였으며, 섭취 횟수와 1회 음식 제공량(portion size)이 모두 증가하였다. 인간 유전자에는 과거 수렵 채집 시대부터 기아에 대비하여 음식이 생겼을 때 폭식하는 경향이 새겨져 있어서, 음식이 충분히 지속적으로 제공되는 현대 사회에서도 달콤하거나 기름진 음식을 선호하고, 배가 불러도 맛있는 음식을 갈구하게 되어, 체내의 섭취 행위 조절 기전의 균형이 비만 쪽으로 기울어져 버린다. 현대의 비만화 과정은 맛있는 음식을 선호하는 인간의 내재적인 섭취 조절 시스템과 비만을 유발하는 갑작스러운 환경 변화가 복합적으

로 작용하여 발생한 것이어서, 의도적인 식사와 활동량에 대한 습관 조절을 통한 체중 감량 혹은 비만 예방만으로는 비만을 조절하기에 충분하지 않으며, 이보다 더욱 효과적인 생물학적 비만 치료법이 필요하다.

비만 치료에서 약물 치료는 수술 치료에 비해 가역적이고 심각한 부작용이 적으며 실행이 쉽기 때문에 많은 비만인들에게 적용되어 왔다. 그간 여러가지 비만 치료 약물이 개발되어 사용된 바 있는데, 현재까지의 비만 치료 약물의 가장 큰 한계점은 미약한 체중 감량 효과이며, 가장 좋은 체중 감량 성적을 보이는 phentermine-topiramate ER 제제가 초기 체중의 10% 남짓한 체중 감량을 유도할 뿐이고 그 외 다른 약물들은 모두 10% 미만의 만족스럽지 못한 체중 감량 효과를 보여준다.

다행스럽게도, 현재 개발 중이거나 가까운 미래에 사용이 가능해 질 것으로 예상되는 차세대 비만 치료 약물의 임상 시험 성적은 기존의 비

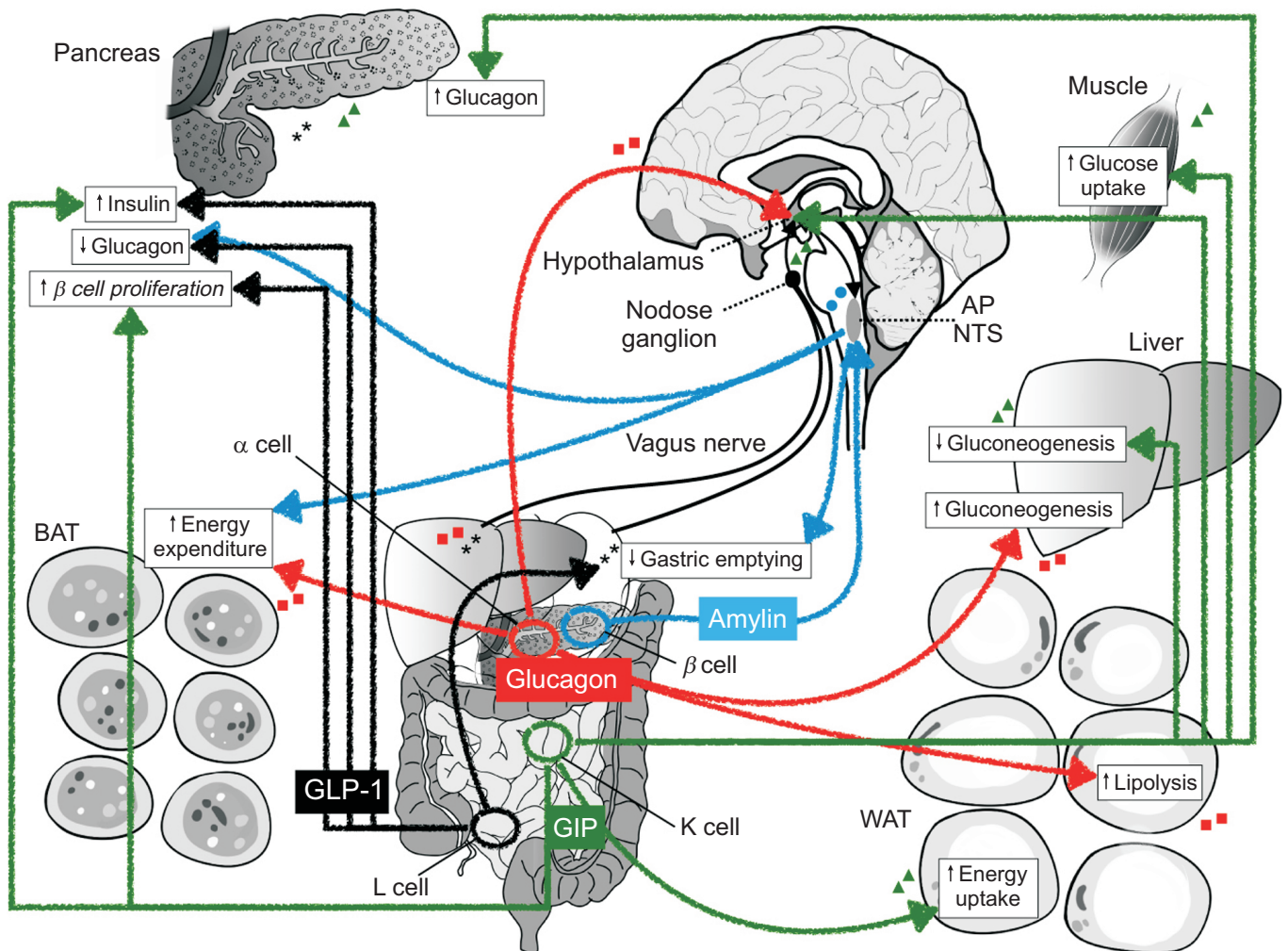


Fig. 1. Direct physiologic effects of endogenous GLP-1 (black arrows), GIP (green arrows), glucagon (red arrows) and amylin (blue arrows). The four peptides in target tissues are shown as black asterisk, green triangle, red rectangle, and blue circle, respectively. All of the four peptides have an effect on hypothalamus directly or indirectly through neuronal conduction, resulting in the reduction of food intake. Abbreviation; AP, area postrema; NTS, nucleus tractus solitarius.

만 치료 약제에 비해 더 뛰어난 체중 감량 성적을 보인다. 이들 중 상당수는 인간 및 다른 포유류의 체내에서 만들어지고 분비되는 펩타이드의 수용체를 길항하거나 자극하는 펩타이드 제제들이며, 이들을 이용함으로써 향후 비만과 그로 인한 합병증의 관리가 용이해 질 것으로 생각한다. 본 종설에서는 2022년 상반기 시점에서 가장 가까운 시일 내에 임상에서 사용 가능할 펩타이드 형태의 차세대 비만 약물의 개발 현황과 작용 기전 및 임상 시험 성적을 소개하고자 한다.

GLP-1 수용체 효현제

현재 비만 및 당뇨병 치료에서 가장 많이 사용되는 펩타이드 제제는 글루카곤양 펩티드 1 (glucagon like peptide-1, GLP-1) 수용체 효현제이다. 체내에서 생성되는 고유 GLP-1이 수용체에 작용하여 나타내는 직접적인 주요 생리 효과는 Figure 1에 설명된 바와 같다. 음식 섭취 신호에 의해 소장 L 세포에서 분비가 되며, 췌장의 랑게르한스 islet에서 베타 세포의 증식을 자극하고 인슐린 분비를 촉진하며 글루카곤 분비는 억제한다. 위에서는 위배출을 억제하고, 간과 위에서 미주신경을 통해 시상하부까지 신호가 전달되어 식욕을 억제시키는데, GLP-1의 농도가 충분히 높다면 직접적으로 시상하부와 기타 중추신경계에 작용하여 식욕을 억제할 수 있다. Liraglutide는 이미 국내에서 수년 간 비만 치료에 사용되고 있는 GLP-1 수용체 효현제인데, 최근 liraglutide보다 작용 시간과 체중 감량 효과가 더 우수한 semaglutide가 개발되어 일부 국가에서 사용되기 시작하였으며, semaglutide는 국내에서도 최근 당뇨병 치료에 대해서 식품의약품안전처에서 사용 승인을 받았고, 비만 치료에 대해서도 조만간 사용 가능해 질 것으로 예상된다. Semaglutide 역시 liraglutide와 마찬가지로 GLP-1 수용체 효현제이다.

Liraglutide의 체중 감량 및 당뇨병 개선 효과는 비교적 우수하지만, 매일 피하주사해야 한다는 점에서 많은 환자들이 꺼려하며 지속적인 사용을 포기하는 단점이 있으며, 체중 감량 성적 역시 다소 미흡하다고 할 수 있다. 이 때문에 체중 감량 효과가 더욱 강하면서도, 작용 시간이 길어서 매일 투여하지 않아도 되거나 경구로 복용할 수 있는 제제가 필요하다. Liraglutide는 사람 GLP-1 (7-37)과 아미노산 서열상 97% 상동성을 가지며, 34번 위치의 Lys이 Arg으로 대체된 반면, semaglutide는 여기에 추가적으로 8번 위치의 Ala을 Aib로 추가 치환하여 사람 GLP-1 (7-37)과 94%의 상동성을 가진다. Semaglutide는 26번의 Lys에 18개 탄소의 지방산을 붙여서 이를 통해 혈중 알부민과 가역적으로 결합하게 됨으로써 반감기가 매우 길어졌다. Semaglutide와 liraglutide의 작용 시간을 늘리기 위해 부착하는 지방산에 차이가 있는데, liraglutide의 경우 카복실기가 하나인 지방산인 반면 semaglutide의 경우 카복실기가 두개인 dicarboxylic acid 형태의 지방산

이며, 이 차이가 semaglutide의 효과가 더 강한 이유 중 하나인 것 같다.¹ 새로운 GLP-1 수용체 효현제인 semaglutide는 주 1회 투여하는 주사제 및 하루 1회 복용하는 경구용 약제의 형태로 개발되어 liraglutide의 임상적 단점을 개선하였다. Semaglutide 피하주사는 당뇨병 치료 시 주 1회 1.0 mg을 투여하는 반면, 체중감량을 목적으로 투여 할 때에는 그보다 고용량인 2.4 mg을 사용한다.

비만 및 당뇨병을 가지고 있는 사람들에서 semaglutide 피하주사의 체중 감량 효과는 여러 the Semaglutide Treatment Effect in People with obesity (STEP) program 연구를 통해 알 수 있으며, 이들의 주요 결과는 Table 1과 같다. STEP 1 연구에서는 BMI 27 kg/m² 이상인 1,900여명의 환자를 대상으로 semaglutide 2.4 mg을 주 1회 68주간 투여했는데, 그 결과 semaglutide는 위약 대비 12.4%, 총 14.9%로 15%에 가까운 체중감량 효과를 보였으며, 초기 체중의 20% 이상을 감량한 환자도 32%에 달해, liraglutide 3.0 mg에 비해 우월한 체중감량 성적을 보이는 것은 물론 위소매절제술의 체중감량 성적에 근접한 결과를 보였다.² STEP 2 연구에서는 당뇨병을 동반한 비만 환자 1,200여명을 대상으로 semaglutide 2.4 mg을 68주간 투여하였으며, semaglutide 2.4 mg은 투여 68주차에 위약 대비 6.2%, 총 9.6%의 체중감량 효과를 보여, 당뇨병이 있는 비만 환자에서도 liraglutide 3.0 mg에 비해 우수한 체중감량 효과를 보였다.³ 하지만, semaglutide의 증량에 따라 구토와 변비는 증가했다. STEP 3 연구에서는 BMI 27 kg/m² 이상인 600여명의 비만 환자를 대상으로 semaglutide 2.4 mg을 주 1회 68주간 투여하면서 초기 8주동안 저열량 식사를 함께 하고 전체 기간 동안 고강도 행동 치료를 함께 시행했는데, 그 결과 semaglutide는 위약 대비 10.3%, 총 16.0%의 체중감량 효과를 보였다.⁴ STEP 4 연구에서는 BMI 27 kg/m² 이상인 800여명의 환자를 대상으로 16주간의 증량 기간 이후 4주간 semaglutide 2.4 mg을 주 1회 투여한 이후, 한 군에서는 semaglutide 투여를 유지하고 다른 한 군에서는 위약으로 변경하여 총 68주의 임상 실험을 시행했는데, 20주차에서 68주차까지의 체중 변화를 보면 위약군에서 6.9%의 체중 증가가 발생한 반면 semaglutide 투여군에서는 7.9%의 추가 체중 감소가 발생했다.⁵ 합병증을 동반한 비만한 한국인과 일본인 400여명을 대상으로 semaglutide 2.4 혹은 1.7 mg을 주 1회 68주간 투여한 STEP 6 연구에서는 위약군에서 2.1%의 체중 감량을 보인 반면 1.7 mg 투여군은 9.6%, 2.4 mg 투여군에서는 13.2%의 체중 감량 성적을 보였다.⁶ STEP 6 연구에 따라 우리나라에서도 semaglutide 2.4 mg가 비만 치료에 대한 사용 허가를 받을 가능성이 높다. STEP 8 연구에서는 BMI 27 kg/m² 이상인 330여명의 비만인에게 semaglutide 2.4 mg 주 1회 투여와 liraglutide 3.0 mg 매일 투여를 총 68주간 시행하여 비교하였는데, semaglutide 투여군에서 liraglutide 대비 9.4%, 총 15.8%의 체중 감량 성적을 보였다.⁷ 현재 발표된 STEP 연

Table 1. Phase 3 trials of semaglutide and tirzepatide

Study name	Major comparator		Characteristics of study design	Blind	Number (randomized)	Participants	Duration	Body weight		HbA1c		AEs leading to discontinuation	
	Group 1	Group 2						Group 1	Group 2	Group 1	Group 2	Group 1	Group 2
STEP1	Semaglutide 2.4 mg	Placebo		Double-blind	1961	BMI ≥30 or ≥27 + comorbidities	68 wks	-14.90%	-2.40%	-0.45%	-0.15%	7.00%	3.10%
STEP2	Semaglutide 2.4 mg	Placebo	With other glucose lowering drugs	Double-blind	1210	BMI ≥27 + T2DM (HbA1c 7–10%)	68 wks	-9.64%	-3.42%	-1.60%	-0.40%	6.20%	3.50%
STEP3	Semaglutide 2.4 mg	Placebo	Intensive behavioral therapy; low-calorie diet for the first 8 weeks	Double-blind	611	BMI ≥30 or ≥27 + comorbidities	68 wks	-16.00%	-5.70%	-0.51%	-0.27%	5.90%	2.90%
STEP4	Semaglutide 2.4 mg	Placebo	20 wks lead-in with semaglutide 2.4 mg, 48 wks maintenance with semaglutide 2.4 mg or placebo	Double-blind	803	BMI ≥30 or ≥27 + comorbidities	68 wks	-7.90%	6.90%	-0.10%	0.10%	2.40%	2.20%
STEP6	Semaglutide 2.4 mg	Placebo	In Japan and South Korea	Double-blind	401	(BMI ≥35 + ≥1 CoMor) or (BMI ≥27 + ≥2 CoMor)	68 wks	-13.20%	-2.10%	-2.20%	0.30%	3.00%	1.00%
STEP8	Semaglutide 2.4 mg	Liraglutide 3.0 mg		Open-label	338	BMI ≥30 or ≥27 + comorbidities	68 wks	-15.80%	-6.40%	-0.20%	-0.10%	3.20%	12.60%
SURPASS-1	Tirzepatide 15 mg	Placebo		Double-blind	478	BMI ≥23 + T2DM (HbA1c 7.0–9.5%)	40 wks	-11.00%	-0.90%	-2.07%	0.04%	7.00%	3.00%
SURPASS-2	Tirzepatide 15 mg	Semaglutide 1.0 mg	With metformin +/- additional oral glucose lowering drugs	Open-label	1879	BMI ≥25 + T2DM (HbA1c 7.0–10.5%)	40 wks	-13.10%	-6.70%	-2.30%	-1.86%	8.50%	4.10%
SURPASS-3	Tirzepatide 15 mg	Degludec	With metformin +/- SGLT2i	Open-label	1444	BMI ≥25 + T2DM (HbA1c 7.0–10.5%)	52 wks (+2 wks lead-in)	-13.90%	2.44% ^a	-2.37%	-1.34%	11.00%	1.00%
SURPASS-4	Tirzepatide 15 mg	Glargine	With oral glucose lowering drugs +/- additional oral glucose lowering drugs	Open-label	2002	BMI ≥25 + T2DM (HbA1c 7.0–10.5%) + established CVD or high risk of CVD	52 wks (+2 wks lead-in)	-13.00%	2.20%	-2.58%	-1.44%	11.00%	5.00%
SURPASS-5	Tirzepatide 15 mg	Placebo	With glargine	Double-blind	475	BMI ≥23 + T2DM (HbA1c 7.0–10.5%) + insulin +/- metformin	40 wks	-9.17% ^a	1.70% ^a	-2.34%	-0.86%	10.80%	2.50%

^aAssumed by calculation due to the absence of percent change in the papers. AE, adverse event; BMI, body mass index; CoMor, comorbidities; CVD, cardiovascular disease; CVE, cardiovascular event; SGLT2i, sodium glucose co-transporter 2 inhibitor; T2DM, type 2 diabetes mellitus; ≥1 CoMor, one or more comorbidities; +/- means 'with or without'. Unit of BMI is kg/m². In STEP4, the percent changes of body weight and HbA1c are for the period of weeks 20–68.

구들에 의하면 semaglutide 2.4 mg을 투여받은 군에서의 부작용에 의한 투약 중단 건수는 2.4%에서 7%인데, 이는 liraglutide 3.0 mg을 이용한 SCALE 연구에서의 부작용에 의한 탈락률 6.4% (SCALE Obesity and Prediabetes) 및 9.2% (SCALE Diabetes)를 감안할 때 더 강력한 효과 대비 부작용은 상대적으로 심하지 않을 것 같다.

Semaglutide는 하루 1회 복용할 수 있는 경구용 제제도 개발되어 기존의 여러 GLP-1 수용체 효현제에 비해 당뇨병 및 비만 환자들이 사용하기에 훨씬 쉽다. 당뇨병 환자들에서 경구용 semaglutide의 효과를 알아보기 위해 다양한 형태의 연구 방법을 이용한 Peptide InnOvation for Early diabetes treatment (PIONEER) 임상연구들이 시행되었다. PIONEER 임상 연구 시리즈의 성적에 의하면, 경구용 semaglutide 14 mg의 경우 당뇨병 환자에서 대략 4% 정도의 체중 감량 성적을 보이며, 이는 liraglutide 1.8 mg 및 dulaglutide 0.75 mg에 비해 우수한 성적이다.⁸ 그러나 이들 연구의 주된 목표는 혈당조절이기 때문에, semaglutide 피하주사를 포함한 기존의 GLP-1 수용체 효현제의 체중 감량 효과에 관한 임상연구들을 감안한다면, 충분한 체중감량 효과를 얻기 위해서는 경구용 semaglutide도 당뇨병 치료 용량보다 더 높은 용량이 필요할 것이다. 또한, 경구용 semaglutide 역시 당뇨병이 있는 비만 환자보다 당뇨병을 동반하지 않은 비만 환자에서 더욱 우수한 체중감량 효과를 보일 가능성도 높다. 경구용 semaglutide는 체내 흡수율을 높이기 위해 복용 방법이 다소 까다로운데, 다른 약제와 별도로 공복 상태에서 복용해야 하며, 복용 후 30분 이내에는 물 이외에 다른 음료나 음식을 섭취해서는 안되며, 이는 신지로이드 복용 방법과 유사하다. 경구용 semaglutide의 체중감량 효과는, 이에 관한 경구용 semaglutide 50 mg의 여러 OASIS 연구가 진행 중이어서, 추후 이들 연구 결과를 보면 확실해 질 것이다.

GIP/GLP-1 수용체 이중 효현제

당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증, 악성 종양, 각종 감염병, 우울증, 조현병 등 여러 질환에서 약물 치료 시 작용 기전이 다른 여러 약제를 병합하여 투여하는 치료가 광범위하게 사용되고 있는데, 그 이유는 부작용은 줄이고 서로 다른 약제들의 시너지를 통한 유효성을 증대시키기 위해서이다. 펩타이드를 이용한 치료도 병용 요법이 가능하다. 특히 최근에는 펩타이드 공학이 발전하여, 여러 약제를 병용 투여하는 것에서 나아가 여러 수용체에 동시에 작용하는 한개의 펩타이드를 만들어서 하나의 펩타이드만으로 다제 병용 요법과 같은 효과를 끌어내는 것이 가능해졌다. 비만과 당뇨병 치료에도 이와 같은 접근이 시도되고 있는데, glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), 글루카곤 및 GLP-1 수용체는 서로 상동성이 있어서 이들 수용체에 대한 다중 효현제 개발이 가능하다.

GIP는 맨 처음 돼지에서 추출되었는데, 발견 당시에는 위산분비 억제 능력을 GIP의 주 작용으로 보고 gastric inhibitory polypeptide로 명명되었다.⁹ 하지만 그 이후 GIP가 혈당 의존성 인슐린 분비를 촉진하는 생리적 작용이 확인되면서¹⁰ glucose-dependent insulinotropic polypeptide로도 불리게 되었다. GIP는 소장의 K 세포에서 분비되며 특히 탄수화물과 지방이 풍부한 음식을 섭취할 때 분비된다.¹¹ GIP는 췌장 베타 세포의 성장, 분화, 증식을 자극하는 긍정적인 작용이 있어서 GIP 수용체 자극제가 2형 당뇨병에 대한 새로운 치료제로서의 가능성에 대한 기대가 있었다(Figure 1).

하지만 2형 당뇨병과 비만의 치료를 위해, GIP 수용체를 자극하는 것과 길항하는 것 중 어느 쪽이 더 나은 지 판단하기 쉽지 않았다. GIP 수용체 자극제가 비만과 당뇨병 치료제로 부적합할 것으로 보는 견해가 있었는데, 그 이유는 GIP가 지방 세포의 지방산과 당 흡수를 증가시켜서 지방 합성을 촉진하고 글루카곤 수용체 및 아드레날린성 수용체 활성을 통한 지방 분해를 억제하며, 고지방 식사와 비만이 혈중 GIP 농도를 상승시키고, 증가된 GIP가 지방조직을 증가시켜서 비만을 악화시킬 수 있기 때문이었다.^{11,12} 게다가 2형 당뇨병 환자에서는 베타 세포에 존재하는 GIP 수용체가 하향 조절되어 있기 때문에 GIP의 혈당 강화 효과가 약하고, GIP가 고혈당 상태에서도 알파 세포의 글루카곤 분비를 증가시키기 때문에 GLP-1에 비해 당뇨병 치료에 적합하지 않다고 간주되었다.¹³⁻¹⁵ 그 때문에 그간 당뇨병과 비만 치료에서 인크레틴 연구는 GLP-1에 집중되었다. 반면, GIP 수용체 자극이 당뇨병과 비만 치료에 도움이 될 개연성도 있는데, 고혈당 상태에서 하향 조절된 췌장 베타 세포의 GIP 수용체가 혈당이 정상화되면 GIP에 대한 반응이 좋아지고,^{16,17} 중추 신경계의 GIP 수용체가 음식 섭취와 체중에 관여한다는 점에서 그러하다.¹⁸

GIP 자체만 보면 고혈당 및 비만을 개선하기 위해서 수용체의 자극과 길항 중 어느 전략으로 가는 것이 나은 지 불확실하지만, GLP-1 수용체와 함께 본다면 두가지 수용체를 함께 자극하는 편이 나아 보인다. GLP-1 수용체와 GIP 수용체를 함께 자극하면 GLP-1 수용체의 활성화에 따라 고혈당이 개선되어 GIP 수용체 자극을 통한 추가 혈당 개선의 효과를 기대할 수 있으며, GIP 수용체 자극을 통한 글루카곤 분비 증가 효과가 GLP-1 수용체 자극으로 인해 상쇄될 수 있어서, 두가지 수용체에 의한 시너지 효과를 기대할 수 있다. GIP/GLP-1 이중 효현제의 전임상 연구에서 각각의 단일 효현제에 비해 이중 효현제가 고혈당 개선, 인슐린 분비 촉진 및 체지방 감소에서 우월한 효과를 보인 반면,¹⁹ 건강한 성인에서 이 두가지 수용체를 동시에 길항하면, 각각의 수용체를 개별적으로 길항한 것보다 더 뚜렷하게 식후 혈당이 상승하고 식후 인슐린 분비가 감소하는 것을 볼 때,²⁰ 이들 수용체 동시 자극에 대한 시너지는 뚜렷하다.

조만간 미국 FDA에서 사용 허가를 받을 것으로 예상되는 tirzepatide

tide는 GIP와 GLP-1 수용체에 대한 이중 효현제로서, GLP-1 보다는 GIP 활성화에 좀 더 치우쳐서 GIP 수용체에는 체내 고유 GIP와 비슷한 강도의 친화성과 효과를 보이지만, GLP-1 수용체에는 고유 GLP-1에 비해 훨씬 낮은 결합력과 자극 효과를 보인다.²¹ GLP-1 수용체에 대한 활성을 높이면 그에 따라 구역, 구토가 심해지지만, GIP의 경우 활성을 높여도 소화기계 부작용이 심해지지 않는 장점이 있다. Tirzepatide는 liraglutide 및 semaglutide와 유사하게 20개 탄소의 아실 사슬을 함유하고 있어서 반감기가 길어서 주 1회 투여가 가능하다.²¹

2형 당뇨병을 가지고 있는 사람들에서 tirzepatide 피하주사의 체중 감량 효과는 여러 SURPASS 3상 연구를 통해 알 수 있다(Table 1). SURPASS 연구는 2형 당뇨병 개선 효과에 대해 tirzepatide 5 mg, 10 mg, 15 mg 주 1회 투여로 9개의 임상 연구가 있고 심혈관 이벤트에 대해서 tirzepatide 15 mg을 주 1회 투여하는 1개의 연구가 있는데, 9개의 당뇨병 임상 연구 중 2개는 일본, 1개는 아시아 태평양 지역 환자를 대상으로 시행되고 있다. 이 중 2022년 4월 현재 5개의 임상 연구 결과가 게재되었다.

SURPASS-1 연구는 HbA1c 7.0–9.5%이면서 BMI 23 kg/m² 이상인 2형 당뇨병을 가지고 있는 470여 명의 사람들에서 tirzepatide와 위약을 주 1회 씩 40주간 투여하여 효과를 비교하였는데, HbA1c는 위약군의 경우 초기 대비 0.04% 상승한 반면 tirzepatide 15 mg군은 2.07% 하강하였고, 체중은 tirzepatide 15 mg군은 위약 대비 9.5 kg의 추가 체중 감량(초기 평균 체중 85.9 kg)이 발생하였다.²² SURPASS-2 연구는 metformin 1,500 mg 이상 투여받으며 HbA1c 7.0–10.5% 이면서 BMI 25 kg/m² 이상인 2형 당뇨병을 가지고 있는 1,800여 명의 사람들에서 tirzepatide와 semaglutide 1 mg을 주 1회 씩 개방 표지(open label) 방식으로 40주간 투여하여 효과를 비교하였는데, HbA1c는 semaglutide군의 경우 초기 대비 1.86%, tirzepatide 15 mg군은 2.30% 하강하였고, 체중은 tirzepatide 15 mg군은 semaglutide군 대비 5.5 kg의 추가 체중 감량(초기 평균 체중 93.8 kg)이 발생하였다.²³ SURPASS-3 연구는 metformin 단독 혹은 SGLT2 억제제와 병용 투여 받으며 HbA1c 7.0–10.5%이면서 BMI 25 kg/m² 이상인 2형 당뇨병을 가지고 있는 1,400여 명의 사람들에서 tirzepatide 주 1회 투여와 인슐린 degludec 하루 1회를 개방 표지(open label) 방식으로 52주간 투여하여 효과를 비교하였는데, HbA1c는 tirzepatide 15 mg군의 경우 초기 8.21%에서 2.37% 감소하여 인슐린 degludec군에 비해 1.04% 더 감소하였고, 체중은 tirzepatide 15 mg군은 초기 94.9 kg에서 81.9 kg으로 감소하였으며, 이는 인슐린 degludec군 대비 15.2 kg의 체중이 감소한 것이다.²⁴ SURPASS-4 연구는 metformin, 설폰요소제, SGLT2 억제제를 단독 혹은 병용 투여받으며 HbA1c 7.5–10.5% 이면서 BMI 25 kg/m² 이상인 2형 당뇨병을 가지고 있는 2,000 명 정도의 사람들에서 tirzepatide 주 1회 투여와 인슐린 glargine 하루 1회

를 개방 표지(open label) 방식으로 52주간 투여하여 효과를 비교하였는데, HbA1c는 tirzepatide 15 mg군의 경우 초기 8.52%에서 2.58% 감소하여 인슐린 degludec군에 비해 1.14% 더 감소하였고, 체중은 tirzepatide 15 mg군은 초기 90.0 kg에서 78.9 kg으로 감소하였으며, 이는 인슐린 glargine군 대비 13.5 kg의 체중이 감소한 것이다.²⁵ SURPASS-5 연구는 하루 1회 인슐린 glargine을 단독 혹은 metformin과 병용 투여받으며 HbA1c 7.0–10.5%이면서 BMI 23 kg/m² 이상인 2형 당뇨병을 가지고 있는 400여 명의 사람들에서 40주 간 tirzepatide 주 1회 병용 투여하였는데, HbA1c는 tirzepatide 15 mg군의 경우 초기 8.22%에서 2.34% 감소하여 위약군에 비해 1.47% 더 감소하였고, 체중은 tirzepatide 15 mg군은 초기 96.0 kg에서 8.8 kg으로 감소하여 위약 대비 10.5 kg의 추가 체중 감량이 발생하였다.²⁶

Tirzepatide의 현재까지 발표된 3상 임상 연구는 2형 당뇨병 환자 에게만 시행되었는데, 2형 당뇨병 환자에서 tirzepatide 단독 투여나 다른 약제와의 병용 투여에서 혈당 강하 효과가 매우 우수하여 혈당이 정상화 되는 환자의 비율도 높으며, 대상자들의 초기 체중이 다른 비만 치료 임상 연구보다는 약간 낮기는 하지만 체중 감량 효과도 매우 우수하여, 비만한 2형 당뇨병 환자에서 비만 치료 용도로 사용이 가능할 것이다. 하지만 tirzepatide는 약제 부작용에 의해 투약을 중단한 경우가 현재 발표된 SURPASS 연구에서 적게는 7% 많게는 11%로, semaglutide 2.4 mg에 비해 더 많을 수 있다. 따라서 tirzepatide 사용 시 부작용 때문에 약제를 지속해서 투여 받지 못하는 환자들이 있을 수 있다는 점을 감안해야 할 것이다. 당뇨병이 없는 비만인에서의 tirzepatide의 체중 감량 효과를 확인하는 SURMOUNT 연구 시리즈가 진행 중인데, 이중 일부의 성적이 곧 발표될 것으로 보인다.

GLP-1/글루카곤 수용체 이중 효현제

글루카곤은 29개의 아미노산으로 구성된 펩타이드로서, proglucagon 유전자에서 생성된 전구체가 전사 후 과정을 통해 분해되어 만들어지며, 글루카곤 수용체에 결합하여 생리적으로 인슐린의 반대 작용을 한다. 글루카곤은 공복 상태라는 신호에 의해 췌장의 알파 세포에서 분비되어 간세포에서 포도당 신생성이 일어나도록 한다(Figure 1). 여태까지 개발되어 사용된 비만 치료 약제는 모두 식욕을 억제하거나 지방의 흡수를 억제함으로써 섭취하는 에너지 양을 줄이는 것에 초점이 맞추어져 있을 뿐, 이미 체내에 저장된 에너지를 소모하는 과정을 촉진하는 작용은 미미했다. 하지만 글루카곤은 저장된 에너지, 즉, 글리세롤, 글리코겐, 단백질, 지방 등을 포도당으로 변환하여 에너지 소모를 유발한다는 특징이 있다.

글루카곤은 체중 감량에 긍정적인 두가지 생리적 효과를 가지고 있다(Figure 1). 첫째로, 글루카곤은 공복 신호에 의해서 분비됨에도 불구하고

구하고 포만감을 유발하고 식욕을 억제한다.²⁷ 글루카곤은 간세포의 글루카곤 수용체에 결합하여 미주신경을 통해 뇌간으로 신호를 전달하여 여기에서 시상하부로 다시 신호가 전달되어 식욕을 억제하거나, 혈중 글루카곤이 직접적으로 혈뇌 장벽을 통과하여 시상하부의 공상핵의 수용체에 결합하여 식욕을 억제하는 것 같다.²⁷ 둘째로, 글루카곤은 식욕과 무관하게 갈색 지방 조직을 활성화하여 열생성을 높이고, 지방 조직에서 지방 생성은 억제하고 지방 분해는 증가시켜서 지방산 산화 작용을 촉진하여 체중을 감량시키는 효과가 있다.²⁷

하지만 글루카곤의 가장 기본적인 효과가 혈당을 높이는 것이기 때문에 그간 혈당 개선을 위해 글루카곤 수용체 길항제를 2형 당뇨병 치료제로 사용하려는 여러가지 시도가 있었다. 이들 글루카곤 수용체 길항제들에 대한 2상 임상 연구 결과들을 보면, 이들의 혈당 개선 효과는 뚜렷했지만, 다소의 간효소 상승, 혈압 상승, 지질 악화, 체중 증가를 유발하는 문제점을 보였다.²⁸⁻³⁰

글루카곤 수용체 효현제의 혈당 상승 효과는 상쇄하면서 이의 식욕 억제 및 에너지 소모 효과를 이용하는 한 방법으로 글루카곤 수용체와 GLP-1 수용체와의 이중 효현제를 생각할 수 있으며, 이는 이론적으로 합당한 비만, 2형 당뇨병 및 지방간 치료의 한 방법이다. Oxyntomodulin은 proglucagon 유전자에서 생성된 전구체가 전사 후 과정을 통해 분해되어 만들어지는 또 하나의 펩타이드이며, 혈당 조절, 인슐린 분비, 섭취량 감소, 에너지 소모 증가 등의 효과가 있고, 글루카곤 수용체 및 GLP-1 수용체에 대한 이중 효현제로 작용할 수 있다.³¹ 하지만 체내에서 생성되는 oxyntomodulin은 효능이 약하고 반감기가 짧으며 신장을 통해 배설이 되기 때문에, 임상적으로 의미 있는 치료 효과를 얻기 위해서는 효과가 더 강하고 오래 지속되는 유사체가 필요하다. JNJ-64565111, SAR425899 등이 개발되었으나 이들은 GLP-1 단독 수용체 효현제보다 위장관계 부작용이 더 심하거나 글루카곤 수용체에 대한 효과가 미미하다는 한계점이 있다.³² GLP-1/글루카곤 이중 효현제 중 cotadutide가 비교적 기대할 만한 성적을 보여준다(Table 2), metformin을 투여 받으며 HbA1c 7.0–10.5% 이면서 BMI 25 kg/m² 이상인 2형 당뇨병 환자 800여 명에서 54주간 cotadutide를 하루 1회 투여하며 liraglutide 1.8 mg 및 위약 투여와 비교한 2상 연구 결과를 보면, cotadutide 300 µg 투여군의 경우 HbA1c는 초기 8.1%에서 1.19% 감소하였으며, 체중은 초기 100.8 kg에서 5.02% 감소하였는데, 이는 liraglutide 1.8 mg군에 비해 HbA1c는 거의 유사한 감소 효과를 보이고 체중은 더 우수한 감량 효과를 보인 것이지만,³³ 앞서 언급한 semaglutide 및 tirzepatide에 비해 체중 감량 성적은 약하다. 그러나 cotadutide의 2상 연구는 비만이 나 2형 당뇨병을 목표로 시행한 게 아니라 비알코올성 지방간을 목표 질환으로 실행한 연구이며, cotadutide는 liraglutide 1.8 mg 투여군에 비해 매우 우수한 지방간 관련 지표의 개선 효과를 보였다.³³ GLP-

Table 2. Clinical trials of cotadutide and combination of cagrilintide/semaglutide

1st author, year	Phase	Major comparator		Characteristics of study design	Blind	Number (randomized)	Participants	Duration	Body weight		HbA1c		AEs leading to discontinuation	
		Group 1	Group 2						Group 1	Group 2	Group 1	Group 2	Group 1	Group 2
Nahra, 2021	2b	Cotadutide 300 µg	Placebo	With metformin	Double-blind	834	BMI ≥ 25 + T2DM (HbA1c 7.0–10.5%)	54 weeks (+2 weeks lead-in)	-5.02%	-0.68%	-1.19%	-0.45%	21.50%	4.50%
Enebo, 2021	1b	Cagrilintide 2.4 mg + semaglutide 2.4 mg	Semaglutide 2.4 mg		Double-blind	96	BMI 27–39.9	20 weeks	-17.10%	-9.80%	-0.30%	-0.20%	0.00%	0.00%

AE, adverse event; BMI, body mass index; T2DM, type 2 diabetes mellitus. Unit of BMI is kg/m².

1/글루카곤 수용체 이중 효현제가 비만 치료에서도 자리를 잡을 수 있을지는 아직까지는 불확실하다.

아밀린 수용체 효현제/GLP-1 수용체 효현제 병용 요법

비만은 다양한 호르몬들이 개입하는 섬세한 체중 조절 기전이 무너진 복잡한 병태생리에 의해 발생한 질병으로 이해해야 한다. 비만 치료를 위한 약물 요법의 한 전략으로, 상동성이 적은 여러 수용체들을 통해 효과를 유도하기 위해 기존에 개발된 서로 다른 펩타이드를 병합하여 투여하는 방법을 생각해 볼 수 있다. 비만 치료에서 펩타이드 복합 투여에 대한 목표 수용체로 아밀린 수용체와 GLP-1 수용체가 있다.

아밀린은 췌장의 베타 세포에서 식사 자극에 의해 인슐린과 일정한 비율로 분비되는 37개의 아미노산으로 구성된 펩타이드 호르몬이다. 아밀린의 기본적인 특성과 과거의 기초 연구 및 임상 연구 결과에 대해 Hay 등이 리뷰한 바 있으며,³⁴ Figure 1에 고유 아밀린의 생리 작용이 표현되어 있다. Hay 등의 리뷰에 의하면 아밀린은 식사에 의해 췌장 베타 세포에서 분비되며, 분비된 아밀린은 뇌간의 area postrema에 작용하여 생리 작용을 나타내는데, 식후 글루카곤 분비를 억제하고 음식 섭취량을 감소시키기 위해 배출을 억제함과 더불어 교감신경계를 통해 갈색 지방 조직을 활성화시켜서 에너지 소모를 증가시킴으로써, 궁극적으로 혈당을 낮추고 체중을 감량하는 반면, 아밀린 수용체의 길항제는 체지방을 증가시키는데, 아밀린이 이들 조직에 직접적으로 작용하는 것보다는 area postrema를 통한 자율신경계 활성화를 통해 효과를 유발하는 것 같다.

Pramlintide는 아밀린 수용체 효현제로서, 사람의 아밀린의 아미노산 중 3개의 아미노산을 Pro로 치환하여 만들어졌으며, 미국에서 1형 및 2형 당뇨병 치료에 대한 승인을 받아 사용중인 약제이다. Dunican 등³⁵이 시행한 사람에서 pramlintide의 체중 감량 효과에 대한 문헌 고찰에 의하면, 1형 당뇨병에서 pramlintide 60 µg 하루 3회 투여하는 경우 위약 대비 최대 1.7 kg의 체중이 감소하였고, 2형 당뇨병에서 pramlintide 120–240 µg 하루 3회 투여하는 경우 위약 대비 최대 3.7 kg의 체중이 감소하였으며, 당뇨병이 없는 비만인에서는 1년에 위약 대비 최대 8 kg의 체중이 감소하였다. Pramlintide 단독 투여 외에도 체중 감량을 위한 목적으로 metreleptin (20주 투여에 초기 체중의 12.7% 감량), phentermine (24주 투여에 초기 체중의 11.3% 감량, 위약 2.2% 감량), sibutramine (24주 투여에 초기 체중의 11.1% 감량, 위약 2.2% 감량) 등과 병용 투여한 임상 결과들이 있으며, 이들 병용 투여는 pramlintide 단독 투여보다 체중 감량 성적이 우수하였다.^{36,37} 하지만 pramlintide는 최대 혈중 농도에 다다른 시간이 20분이며 반감기는 대략 50분이므로 작용 시간이 짧은 주사제여서 하루에 여러차례 투여해야 하는 단점이 있다.³⁴

Pramlintide의 짧은 반감기와 잦은 피하 투여의 단점을 개선한 약물로 주 1회 피하 투여가 가능한 cagrilintide 등 다른 아밀린 수용체 효현제들이 개발되었다. Cagrilintide는 사람 아밀린 구조 중 6개의 아미노산이 치환되었으며 1번 아미노산인 Lys에 semaglutide와 마찬가지로 카복실기가 두개인 dicarboxylic acid 형태의 지방산이 붙어있어 반감기가 길어져서 주 1회 피하투여요법으로 약리 효과를 나타낼 수 있다.¹

여러가지 아밀린 수용체 효현제 중 cagrilintide의 경우 GLP-1 수용체 효현제인 semaglutide와의 병용 요법에 대한 1상 임상 연구 결과가 발표된 바 있다.³⁸ 이 연구는 약물역동학 등을 함께 평가하기 위한 목표 용량 유지 기간이 매우 짧은 1상 임상 연구였음에도 체중 감량 성적이 매우 우수하였다. Cagrilintide 2.4 mg + semaglutide 2.4 mg 군의 경우 용량 증량 기간 포함 20주만에 초기 체중의 17.1%이 감량되어 이 둘의 병용 요법이 비만 치료의 다른 전략으로 기대해 볼 만하다.

결론

머지 않은 시일 내에 비만의 약물 요법은 비약적인 발전을 이룰 것으로 예상할 수 있으며, 이들 약물 중 펩타이드 제제가 주류를 이룰 것이다. 향후 수년 간 비만 약물 요법의 선두 주자는 semaglutide, tirzepatide, cagrilintide/semaglutide로 이어질 것으로 예상된다. 본고에서 다루어지지 않은 펩타이드들도 현재 비만 치료에 대해 다양한 연구들이 이루어지고 있음도 함께 고려할 필요가 있다.

이해충돌

저자는 노보 노디스크로부터 강연과 자문에 대한 재정적 지원을 받은 바 있으며 임상 연구에 참여하고 있음.

연구비 수혜

없음.

감사의 글

Figure 1의 제작을 도와준 김종호 님에게 감사드립니다.

ORCID

Kyoung-Kon Kim <https://orcid.org/0000-0003-0374-2571>

참고문헌

- Kruse T, Hansen JL, Dahl K, et al. Development of cagrilintide, a long-acting amylin analogue. *J Med Chem* 2021;64:11183–94.
- Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021;384:989–1002.
- Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;397:971–84.
- Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, et al. Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity: the STEP 3 randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325:1403–13.
- Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325:1414–25.
- Kadowaki T, Isendahl J, Khalid U, et al. Semaglutide once a week in adults with overweight or obesity, with or without type 2 diabetes in an east Asian population (STEP 6): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10:193–206.
- Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, et al. Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: the STEP 8 randomized clinical trial. *JAMA* 2022;327:138–50.
- Bucheit JD, Pamulapati LG, Carter N, Malloy K, Dixon DL, Sisson EM. Oral semaglutide: a review of the first oral glucagon-like peptide 1 receptor agonist. *Diabetes Technol Ther* 2020;22:10–8.
- Brown JC, Pederson RA, Jorpes E, Mutt V. Preparation of highly active enterogastrone. *Can J Physiol Pharmacol* 1969;47:113–4.
- Pederson RA, Schubert HE, Brown JC. Gastric inhibitory polypeptide. Its physiologic release and insulinotropic action in the dog. *Diabetes* 1975;24:1050–6.
- Cho YM, Kieffer TJ. K-cells and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in health and disease. *Vitam Horm* 2010;84:111–50.
- Irwin N, Flatt PR. Therapeutic potential for GIP receptor agonists and antagonists. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:499–512.
- Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7–36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993;91:301–7.
- Chia CW, Carlson OD, Kim W, et al. Exogenous glucose-dependent insulinotropic polypeptide worsens post prandial hyperglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes* 2009;58:1342–9.
- El K, Campbell JE. The role of GIP in α -cells and glucagon secretion. *Peptides* 2020;125:170213.
- Piteau S, Olver A, Kim SJ, et al. Reversal of islet GIP receptor down-regulation and resistance to GIP by reducing hyperglycemia in the Zucker rat. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;362:1007–12.
- Højberg PV, Vilsbøll T, Rabøl R, et al. Four weeks of near-normalisation of blood glucose improves the insulin response to glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:199–207.
- Zhang Q, Delessa CT, Augustin R, et al. The glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) regulates body weight and food intake via CNS-GIPR signaling. *Cell Metab* 2021;33:833–44.e5.
- Finan B, Ma T, Ottaway N, et al. Unimolecular dual incretins maximize metabolic benefits in rodents, monkeys, and humans. *Sci Transl Med* 2013;5:209ra151.
- Gasbjerg LS, Helsted MM, Hartmann B, et al. Separate and combined glucometabolic effects of endogenous glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide 1 in healthy individuals. *Diabetes* 2019;68:906–17.
- Willard FS, Douros JD, Gabe MB, et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. *JCI Insight* 2020;5:e140532.
- Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398:143–55. Erratum in: *Lancet* 2021;398:212.
- Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:503–15.
- Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398:583–98.
- Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, mul-

- ticentre, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398:1811–24.
26. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, et al. Effect of subcutaneous tirzepatide vs placebo added to titrated insulin glargine on glycemic control in patients with type 2 diabetes: the SURPASS-5 randomized clinical trial. *JAMA* 2022;327:534–45.
27. Al-Massadi O, Fernø J, Diéguez C, Nogueiras R, Quiñones M. Glucagon control on food intake and energy balance. *Int J Mol Sci* 2019;20:3905.
28. Kazda CM, Ding Y, Kelly RP, et al. Evaluation of efficacy and safety of the glucagon receptor antagonist LY2409021 in patients with type 2 diabetes: 12- and 24-week phase 2 studies. *Diabetes Care* 2016;39:1241–9. Erratum in: *Diabetes Care* 2017;40:808.
29. Kazierad DJ, Chidsey K, Somayaji VR, Bergman AJ, Calle RA. Efficacy and safety of the glucagon receptor antagonist PF-06291874: a 12-week, randomized, dose-response study in patients with type 2 diabetes mellitus on background metformin therapy. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:2608–16.
30. Pettus JH, D'Alessio D, Frias JP, et al. Efficacy and safety of the glucagon receptor antagonist RVT-1502 in type 2 diabetes uncontrolled on metformin monotherapy: a 12-week dose-ranging study. *Diabetes Care* 2020;43:161–8.
31. Ma T, Huo S, Xu B, et al. A novel long-acting oxyntomodulin analogue eliminates diabetes and obesity in mice. *Eur J Med Chem* 2020;203:112496.
32. Spezani R, Mandarim-de-Lacerda CA. The current significance and prospects for the use of dual receptor agonism GLP-1/ Glucagon. *Life Sci* 2022;288:120188.
33. Nahra R, Wang T, Gadde KM, et al. Effects of cotadutide on metabolic and hepatic parameters in adults with overweight or obesity and type 2 diabetes: a 54-week randomized phase 2b study. *Diabetes Care* 2021;44:1433–42.
34. Hay DL, Chen S, Lutz TA, Parkes DG, Roth JD. Amylin: pharmacology, physiology, and clinical potential. *Pharmacol Rev* 2015;67:564–600.
35. Dunican KC, Adams NM, Desilets AR. The role of pramlintide for weight loss. *Ann Pharmacother* 2010;44:538–45.
36. Ravussin E, Smith SR, Mitchell JA, et al. Enhanced weight loss with pramlintide/metreleptin: an integrated neurohormonal approach to obesity pharmacotherapy. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:1736–43.
37. Aronne LJ, Halseth AE, Burns CM, Miller S, Shen LZ. Enhanced weight loss following coadministration of pramlintide with sibutramine or phentermine in a multicenter trial. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:1739–46.
38. Enebo LB, Berthelsen KK, Kankam M, 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. *Lancet* 2021;397:1736–48.