الجمهورية العربية السورية

الجامعة السورية الخاصة

كلية الصيدلة

علاج تيرزيباتيد(مونجارو) لمرضى السكري والسمنة: تدبير ثوري

Tirzepatide(Mounjaro)Treatment for Diabetes and Obesity: A Revolutionary Approach

مشروع أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية :

إعداد الطلاب :

محمد غيث ماهر حويشان **محمد صالح الأحمد**

محمود محمد رضوان سكر

إشراف الدكتور :

حسام الدين شحرور

2025-2024 م

الفهرس:

العنوان	رقم الصفحة
1. الداء السكري :	6
2. أسباب السكري :	7
3.وبائيات داء السكري:	9
4. الفيزيولوجيا المرضية:	10
5. التشخيص :	11
1.5 القصة السريرية والفحص السريري :	11
2.5 الفحوص المخبرية:	12
6. التدبير والعلاج:	14
7. البدانة:	15
8. تصنيف البدانة:	17
9. الأمراض المصاحبة للسمنة:	18
1.9. توزيع الدهون:	19
2.9. محيط الخصر:	19
3.9. سن بداية البدانة:	19
4.9. الضغط داخل البطن:	20
10. الفيزيولوجيا المرضية:	24
1.10. البدانة الضخامية بالمقارنة مع البدانة مفرطة الخلايا:	24
2.10. الخلايا الدهنية:	25
3.10. الاستقلاب:	26
4.10. التأثيرات الهرمونية على الشهية:	27

الفهرس:

العنوان	رقم الصفحة
5.10. عتبة الكشف عن الرائحة:	27
6.10. اللبتين:	28
11. المسببات:	29
1.11. علم الوراثة:	30
2.11. العوامل الالتهابية:	31
12. الوبائيات:	32
1.12. إحصائيات الولايات المتحدة:	32
2.12. الإحصائيات الدولية:	33
13.العلاج الحالي لمرضى السكري :	35
14.Insulinotropic Peptides:	37
15. تيرزيباتيد Tirzepatide:	38
1.15. البنية والتأثير:	38
2.15. التطور السريري:	40
16. تيرزباتيد في تجارب SURPASS:	42
17. تيرزباتيد والسمنة: تجربة SURMOUNT-1	43
18. إعطاء الدواء:	44
19. الآثار الجانبية:	45
الخلاصة والاستنتاجات	48
القسم العملي	49
المراجع	51

جدول الاختصارات والمصطلحات:

باللغة الإنكليزية	المصطلح	باللغة العربية
Diabetes Mellitus	DM	الداء السكري
Maturity-onset diabetes of the young	MODY	مرض السكري عند الشباب اليافعين
type 1 diabetes Mellitus	T1DM	الداء السكري من النمط الأول
type 2 diabetes Mellitus	T2DM	الداء السكري من النمط الثاني
Major histocompatibility complex	MHC	معقد التوافق النسيجي الرئيسي
Human leukocyte antigens	HLA	مستضد الكريات البيض البشرية
genome-wide association study	GWAS	دراسة الارتباط على مستوى الجينوم
Hemoglobin A1C	HbA1c	الخضاب السكري
Diabetic ketoacidosis	DKA	الحماض الكيتوني السكري
Oral glucose tolerance test	OGTT	اختبار تحمل الجلوكوز عن طريق الفم
American Diabetes Association	ADA	الجمعية الأمريكية للسكري
dipeptidyl peptidase 4	DPP-4	ديبيبتيديل ببتيداز
Sodium-glucose cotransporter-2	SGLT-2	ناقل الغلوكوز– الصوديوم 2
Glucagon-like peptide-1	GLP-1	البيبتيد 1 الشبيه بالغلوكاغون
low-density lipoprotein cholesterol	LDL-C	البروتين الدهني منخفض الكثافة
high-density lipoprotein	HDL	البروتين الدهني عالي الكثافة
American Association of Clinical Endocrinology	AACE	الجمعية الأمريكية لأطباء الغدد الصماء
Body Mass Index	BMI	مؤشر كتلة الجسم
dual-energy x-ray absorptiometry	DXA	الامتصاص الشعاعي ثنائي الطاقة
Centers for Disease Control and Prevention	CDC	مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية
Chronic kidney disease	CKD	مرض الكلى المزمن
Gastric inhibitory polypeptide	GIP	عديد الببتيد المعدي المثبط

فهرس الجداول:

الجدول	رقم الصفحة
الجدول 1. نتائج تجربة SURPASS-1 بعد 40 أسبوعًا .	42
الجدول 2. نتائج تجربة SURMOUNT-1 بعد 72 أسبوعًا.	44

فهرس الأشكال:

الشكل	رقم الصفحة
الشكل 1. دور GLP-1 في عملية استقلاب الغلوكوز.	36
الشكل 2. الخصائص البنيوية للتيرزيباتيد،الأحماض الأمينية موضحة برموز مكونة من حرف واحد.	39
الشكل 3. آليات عمل التيرزيباتيد.	41

1. الداء السكري:

مرض السكري مأخوذ من الكلمة اليونانية Diabetes، والتي تعني سيفون(دلالة على كثرة التبول) ، والكلمة اللاتينية Mellitus التي تعني الحلو. تظهر المراجعة التاريخية أن مصطلح "السكري" استخدم لأول مرة من قبل أبولونيوس من ممفيس حوالي 250 إلى 300 قبل الميلاد. اكتشفت الحضارات اليونانية والهندية والمصرية القديمة طبيعة البول الحلوة في هذه الحالة، ومن هنا ظهر انتشار كلمة مرض السكري. اكتشف ميرينغ ومينكوفسكي في عام 1889 دور البنكرياس في التسبب في مرض السكري. في عام 1922، قام بانتنج وبست وكوليب بتنقية هرمون الأنسولين من بنكرياس الأبقار في جامعة تورنتو، مما أدى إلى توفر علاج فعال لمرض السكري في عام 1922. وعلى مر السنين، حدث تطور استثنائي، واكتشافات متعددة، و تم إنشاء استراتيجيات علاجية، لتدبير هذه المشكلة المتنامية. يعد مرض السكري حتى يومنا هذا ، لسوء الحظ، أحد أكثر الأمراض المزمنة شيوعًا في بلدنا وفي جميع أنحاء العالم. و هو السبب الرئيسي للوفاة، ، في الولايات المتحدة.

داء السكري (DM) هو مرض استقلابي، يتضمن ارتفاعًا غير طبيعي في مستويات الغلوكوز في الدم. يحتوي DM على عدة فئات، بما في ذلك النوع 1، والنوع 2، ومرض السكري عند الشباب اليافعين (MODY)، والسكري الحملي، ومرض السكري عند الأطفال حديثي الولادة، والداء السكري الثانوي الناجم عن بعض الاضطرابات مثل اعتلال الغدد الصماء، واستخدام الستيروئيدات، بالإضافة إلى الأنواع الأخرى . الأنواع الفرعية الرئيسة لمرض السكري هي داء السكري من النوع 1 داء السكري (T1DM) وداء السكري من النوع 2 (T2DM)، والذي ينتج بشكل أساسي عن خلل في إفراز الأنسولين (T1DM) أو وجود خلل في الاستفادة منه (T2DM). يظهر الداء السكري من النوع الأول عند الأطفال أو المراهقين، بينما يُعتقد أن الداء السكري من النوع الثاني يؤثر على البالغين في منتصف العمر وكبار السن الذين يعانون من ارتفاع السكر في الدم لفترة طويلة بسبب سوء نمط الحياة والخيارات الغذائية. تختلف مسببات T1DM و T2DM اختلافًا جذريًا، وبالتالي فإن كل نوع له مسببات وتظاهرات وعلاجات مختلفة.

2. أسباب السكري :

في جزر لانجرهانس في البنكرياس، هناك فئتان فرعيتان رئيسيتان من خلايا الغدد الصماء: خلايا بيتا المنتجة للأنسولين وخلايا ألفا المفرزة للغلوكاغون. تقوم خلايا بيتا وألفا بتغيير مستويات إفرازاتها الهرمونية باستمرار بناءً على نسبة الغلوكوز في الدم. وبدون التوازن بين الأنسولين والغلوكاغون، تصبح مستويات الغلوكوز منحرفة بشكل كبير عن المستويات الطبيعية. في حالة الداء السكري، إما أن يكون الأنسولين غائبًا و/أو يكون عمله ضعيفًا (مقاومة الأنسولين)، وبالتالي يحدث ارتفاع السكر في الدم. يتميز T1DM بتدمير خلايا بيتا في البنكرياس، وعادةً ما يكون ذلك نتيجة ثانوية لتأثيرات المناعة الذاتية. والنتيجة هي التدمير الكامل لخلايا بيتا، وبالتالي غياب الأنسولين أو انخفاضه الشديد. يتضمن T2DM بداية أكثر خطورة حيث يؤدي عدم التوازن بين مستويات الأنسولين وحساسية الأنسولين إلى عجز وظيفي وعدم الاستفادة من الأنسولين . مقاومة الأنسولين لها العديد من العوامل ولكنها تتطور عادة نتيجة للسمنة والشيخوخة. تعد الأسباب الجينية عامل خطورة بالغ الأهمية لكلا النوعين [1] . مع مواصلة استكشاف الجينوم البشري، تم العثور على مواقع مختلفة تزيد خطورة الإصابة بمرض السكري. من المعروف أن تعدد الأشكال يؤثر على خطورة الإصابة بـ T1DM، بما في ذلك معقد التوافق النسيجي الرئيسي (MHC) ومستضد الكريات البيض البشرية (HLA). يتضمن T2DM تفاعلًا أكثر تعقيدًا بين المسببات الوراثية ونمط الحياة. هناك أدلة واضحة تشير إلى أن الأسباب الوراثية لها دور أكبر في حالة T2DM مقارنة بـ T1DM. غالبية المرضى الذين يعانون من T2DM يكون لديهم أحد الوالدين على الأقل مصاب بـ T2DM [2] . التوائم أحادية الزيجوت مع وجود توأم مصاب لديهم احتمال بنسبة 90% لإصابة التوأم الآخر بداء السكري من النوع الثاني (T2DM) خلال حياته[3]. تم وصف حوالي 50 شكلًا جينياً حتى الآن تساهم في زيادة خطورة أو الوقاية من T2DM. تقوم هذه الجينات بتشفير البروتينات المشاركة في مسارات مختلفة تؤدي إلى الداء السكري، بما في ذلك تطور البنكرياس، وتخليق الأنسولين، وإفرازه ، وترسب الأميلويد في خلايا بيتا، ومقاومة الأنسولين، وضعف تنظيم الغلوكوز.

وجدت دراسة الارتباط على مستوى الجينوم (GWAS) مواضع جينية لجين عامل النسخ (TCF7L2)، الذي يزيد من خطر الإصابة ب T2DM [4,5] . وتشمل المواقع الأخرى التي لها آثار في تطوير T2DM هي NOTCH2، JAZF1، KCNQ1، و WFS1.

MODY هو اضطراب غير متجانس يندرج تحت تصنيف مرض السكري غير المعتمد على الأنسولين والذي يتم تشخيصه في سن مبكرة (عادةً أقل من 25 عامًا). وهو يحمل أليل جسمي سائد ولا يتضمن أجسام مضادة ذاتية كما هو الحال في T1DM [6–8]. تؤثر العديد من الجينات في هذا المرض، بما في ذلك الطفرات في العامل النووي لخلايا الكبد –1 ألفا (HNF1A) وجين الغلوكوكيناز (GCK)، حيث تحدث الطفرتين السابقتين في 52 إلى 65 و15 إلى 32 بالمائة من حالات MODY، على التوالي [9] . لا تزال العوامل الوراثية لهذا المرض غير واضحة، حيث أن بعض المرضى لديهم طفرات ولكنهم لا يصابون بالمرض مطلقًا، بينما يظهر لدى آخرين أعراض سريرية لـ MODY ولكن ليس لديهم طفرة يمكن تحديدها.

سكري الحمل هو في الأساس مرض السكري الذي يظهر أثناء الحمل. ولا يزال من غير المعروف سبب تطوره؛ ومع ذلك، يتوقع البعض أن مستضدات HLA قد تلعب دورًا، وتحديدًا HLA DR2، 3، و4. ويعتقد أيضًا أن فرط الأنسولين يلعب دورًا في سكري الحمل، ويشير البعض إلى أن البرو أنسولين قد يحفز إجهاد خلايا بيتا. ويعتقد آخرون أن التراكيز العالية من الهرمونات مثل البروجسترون والكورتيزول والبرولاكتين واللاكتوجين المشيمي البشري والإستروجين قد تؤثر على وظيفة خلايا بيتا وحساسية الأنسولين المحيطية [10].

ارتبطت العديد من اعتلالات الغدد الصماء، بما في ذلك ضخامة الأطراف، ومتلازمة كوشينغ، الورم الغلوكاغوني، وفرط نشاط الغدة الدرقية، وفرط الألدوستيرون، والأورام الجسدية، مع عدم تحمل الغلوكوز ومرض السكري، وذلك بسبب عمل الأحماض الأمينية المنتجة للغلوكوز المرتبط بالهرمونات الداخلية المفرزة بشكل مفرط في هذه الحالات. ترتبط حالات مثل داء ترسب الأصبغة الدموية مجهول السبب بمرض السكري بسبب ترسب الحديد الزائد في البنكرياس وتدمير خلايا بيتا.

3.وبائيات داء السكري:

على الصعيد العالمي، يعاني واحد من كل 11 بالغًا من مرض السكري (90% منهم مصابون بمرض السكري من النوع الثاني). تزداد بداية الإصابة بال T1DM تدريجيًا منذ الولادة وتصل إلى ذروتها في سن 4 إلى 6 سنوات ثم مرة أخرى تزداد من 10 إلى 14 عامًا.[11] حوالي 45% من الأطفال يصابون قبل سن العاشرة [12]. يبلغ معدل الانتشار لدى الأشخاص الذين تقل أعمارهم عن 20 عامًا حوالي 2.3 لكل 1000. في حين أن معظم أمراض المناعة الذاتية أكثر شيوعًا عند الإناث، لا توجد فروق واضحة بين الجنسين في حدوث مرض T1DM في مرحلة الطفولة. في بعض المجموعات السكانية، مثل الذكور الأكبر سنًا من أصل أوروبي (أكثر من 13 عامًا)، قد يكونون أكثر عرضة للإصابة بمرض T1DM مقارنة بالإناث (نسبة الذكور إلى الإناث 3:2) [13]. تزايدت حالات الإصابة بـ T1DM في جميع أنحاء العالم. وفي أوروبا وأستراليا والشرق الأوسط، ترتفع المعدلات بنسبة 2% إلى 5% سنويًا [15–14] . في الولايات المتحدة، ارتفعت معدلات الإصابة بمرض T1DM في معظم المجموعات العمرية والعرقية بحوالي 2% سنويًا، وكانت المعدلات أعلى لدى الشباب من أصل إسباني [17]. السبب الدقيق لهذا النمط من الإصابة لا يزال مجهولا. ومع ذلك، فإن بعض المقاييس، مثل بيانات النظام الصحي العسكري بالولايات المتحدة، وجدت استقرارًا خلال الفترة من 2007 إلى 2012 مع معدل انتشار يبلغ 1.5 لكل 1000 ومعدل إصابة 20.7 إلى 21.3 لكل 1000[18]. عادة ما تكون بداية الإصابة بال T2DM في وقت لاحق من الحياة، على الرغم من أن السمنة لدى المراهقين أدت إلى زيادة في T2DM لدى السكان الأصغر سنا. يبلغ معدل انتشار مرض T2DM حوالي 9% من إجمالي سكان الولايات المتحدة، ولكن يبلغ معدل حوالي 25% في الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 65 عامًا. يقدر الاتحاد الدولي للسكري أن 1 من كل 11 شخصًا بالغًا تتراوح أعمارهم بين 20 و79 عامًا مصاب بالسكري على مستوى العالم في عام 2015. ويتوقع الخبراء أن يزيد معدل انتشار مرض السكري من 415 إلى 642 مليونًا بحلول عام 2040 [19] .

يختلف معدل انتشار ال T2DM بين المجموعات العرقية وهو أكثر انتشارًا بنسبة 2 إلى 6 مرات بين السود والأمريكيين الأصليين وهنود بيما (قبيلة هندية في أمريكا الشمالية ومنطقتها تمتد من جنوب أريزونا إلى شمال المكسيك) والأمريكيين من أصل اسباني مقارنة بالبيض في الولايات المتحدة[20,21] . في حين أن العرق وحده يلعب دورًا أساسياً في حدوث مرض T2DM، فإن العوامل البيئية أيضًا تزيد بشكل كبير من خطر الإصابة بالمرض. على سبيل المثال، هنود بيما في المكسيك أقل عرضة للإصابة بمرض السكري من النوع الثاني مقارنة بهنود بيما في الولايات المتحدة (6.9% مقابل 38%) [22].

4. الفيزيولوجيا المرضية:

يمكن أن تكون الفيزيولوجيا المرضية لمرض السكري غير واضحة نظرًا لأن العديد من العوامل يمكن أن تساهم في كثير من الأحيان في الإصابة بالمرض. ارتفاع السكر في الدم وحده يمكن أن يضعف وظيفة خلايا بيتا البنكرياسية ويساهم في ضعف إفراز الأنسولين. ونتيجة لذلك، هناك حلقة مفرغة من ارتفاع السكر في الدم مما يؤدي إلى ضعف حالة التمثيل الغذائي. غالبًا ما تعتبر مستويات الغلوكوز في الدم التي تزيد عن 126 ملغ / ديسيلتر دليل على الإصابة بالداء السكري مع العلم أن العتبة الكلوية هي 180 ملغ/ديسيلتر ، على الرغم من عدم وجود نقطة واضحة لبداية الفيزيولوجية المرضية بسبب تنوع الآليات التي تؤدي لظهور الأعراض على المرضى . يعاني المرضى من إدرار البول الأسموزي بسبب تشبع ناقلات الغلوكوز في النيفرون عند ارتفاع مستويات الغلوكوز في الدم. على الرغم من أن التأثير متغير، إلا أن مستويات الغلوكوز في الدم التي تزيد عن 250 ملغم/ديسيلتر من المحتمل أن تسبب أعراض البوال والعطاش. تعزى مقاومة الأنسولين إلى زيادة الأحماض الدهنية والسيتوكينات المسببة للالتهابات، مما يؤدي إلى ضعف نقل الغلوكوز وزيادة تحلل الشحوم[23]. نظرًا لوجود استجابة أو إنتاج غير كافٍ للأنسولين، يستجيب الجسم عن طريق زيادة الغلوكاغون بشكل غير مناسب، مما يساهم في زيادة ارتفاع السكر في الدم.

في حين أن مقاومة الأنسولين هي أحد عناصر T2DM، فإن السبب الكامن للمرض ينتج عندما يكون لدى المريض إنتاج غير كافي من الأنسولين للتعويض عن مقاومة الأنسولين. يسبب الارتفاع المزمن للغلوكوز في الدم أيضًا الارتباط بالغلوكوزيل (إضافة غلوكوز) غير إنزيمي للبروتينات والشحوم. ويمكن قياس مدى ذلك عن طريق اختبار الهيموجلوبين السكري (HbA1c). يؤدي الارتباط بالغلوكوزيل إلى تلف الأوعية الدموية الصغيرة في شبكية العين والكلى والأعصاب الطرفية و ارتفاع مستويات الغلوكوز يسرع من هذه العملية. يؤدي هذا الضرر إلى مضاعفات مرض السكري الكلاسيكية مثل اعتلال الشبكية السكري، واعتلال الكلية، والاعتلال العصبي، بالإضافة إلى مضاعفات أشد يمكن الوقاية منها مثل العمى، وغسيل الكلى، وبتر الأطراف [24].

5. التشخيص :

1.5 القصة السريرية والفحص السريري :

خلال معرفة تاريخ المريض، تعد الأسئلة حول التاريخ العائلي وأمراض المناعة الذاتية ومقاومة الأنسولين أمرًا بالغ الأهمية لتشخيص مرض السكري. غالبًا يكون المرض بدون أعراض في بدايته، ولكن عادة ما يعاني المرضى ،عند ظهور الأعراض، من بوال، عطاش، وفقدان الوزن. عند الفحص البدني لشخص يعاني من ارتفاع السكر في الدم، قد يكون هناك تورم في الجلد (بسبب الجفاف) ورائحة فاكهية مميزة في أنفاسه (في المرضى الذين يعانون من الحالة الكيتونية). في حالة الحماض الكيتوني السكري (DKA)، قد يلاحظ الأطباء تنفس كوسماول (نمط تنفّس جهدي عميق يرتبط غالباً بالحمّاض الاستقلابي الشديد، وخاصةً الحماض الكيتوني السكري)، والتعب، والغثيان، والقيء. قد يظهر الفحص بالمنظار لدى المريض المصاب بمرض السكري نزيفًا أو إفرازات على البقعة. في اعتلال الشبكية السكري، قد تظهر أوردة الشبكية متوسعة أو مسدودة. يعد تكون أوعية دموية جديدة أيضًا مصدر قلق لأطباء العيون ويمكن أن يسرع من نزيف الشبكية والوذمة البقعية، مما يؤدي في النهاية إلى العمى.

في حين أن T1DM وT2DM يمكن أن يظهرا بشكل مشابه، إلا أنه يمكن تمييزهما بناءً على التاريخ السريري والفحص. عادةً ما يعاني مرضى T2DM من زيادة الوزن/السمنة وتظهر عليهم علامات مقاومة الأنسولين، بما في ذلك الشواك الأسود، وهي بقع مخملية مفرطة التصبغ على جلد الرقبة أو الطيات الإبطية أو الأربية. قد يعاني المرضى الذين يعانون من ارتفاع السكر في الدم لفترة أطول من رؤية ضبابية، أو عدوى الفطور المتكررة، أو الخدر، أو آلام الأعصاب. يجب على الأطباء أن يسألوا المريض عن أي تغيرات جلدية حديثة في أقدامهم خلال كل زيارة. يجب أن يكون فحص القدم السكري، بما في ذلك اختبار الشعيرات الأحادية (monofilament test)، جزءًا من الفحص البدني الروتيني.

2.5 الفحوص المخبرية:

يتم تشخيص T1DM عادة من خلال تاريخ مميز من ارتفاع مستويات الغلوكوز في الدم (الغلوكوز الصيامي أكبر من 126 ملغ / ديسيلتر، الغلوكوز العشوائي أكثر من 200 ملغ / ديسيلتر، أو الهيموجلوبين A1C (نسبة HbA1c تتجاوز 6.5٪) مع أو بدون وجود أجسام مضادة لحمض الجلوتاميك ديكاربوكسيلاز (GAD) والأنسولين. تعتبر مستويات الغلوكوز الصيامي واختبار HbA1c مفيدة في التعرف المبكر على T2DM. إذا كانت القيم ضمن الحد الفاصل، فإن اختبار تحمل الغلوكوز يعد خيارًا لتقييم مستويات الغلوكوز أثناء الصيام واستجابة المصل لاختبار تحمل الجلوكوز عن طريق الفم (OGTT). تظهر حالة ما قبل السكري، والتي غالبًا ما تسبق T2DM، عندما يكون مستوى الغلوكوز في الدم أثناء الصيام من 100 إلى 125 ملغ / ديسيلتر أو مستوى الغلوكوز بعد ساعتين من اختبار تحمل الغلوكوز عن طريق الفم (ما بعد OGTT) من 140 إلى 200 ملغ / ديسيلتر [25]. وفقًا للجمعية الأمريكية للسكري (ADA)، يتم تشخيص مرض السكري من خلال أي مما يلي: مستوى HbA1c بنسبة 6.5% أو أعلى؛ مستوى الغلوكوز في البلازما أثناء الصيام يبلغ 126 ملغ/ديسيلتر (7.0 مليمول/لتر) أو أعلى (يجب عدم تناول السعرات الحرارية لمدة 8 ساعات على الأقل)؛

مستوى الغلوكوز في البلازما لمدة ساعتين يبلغ 11.1 مليمول/لتر أو 200 ملغ/ديسيلتر أو أعلى عند إعطاء 75 غرام خلال اختبار OGTT؛ نسبة الغلوكوز العشوائية في البلازما تبلغ 11.1 مليمول/لتر أو 200 ملغ /ديسيلتر أو أعلى في مريض يعاني من أعراض ارتفاع السكر في الدم (تعدد البول، العطاش، كثرة البلع، فقدان الوزن) أو أزمة ارتفاع السكر في الدم. توصي ADA (American Diabetes Association) بفحص البالغين الذين تتراوح أعمارهم بين 45 عامًا فما فوق بغض النظر عن وجود عوامل الخطر للإصابة، بينما تقترح فرقة العمل المعنية بالخدمات الوقائية بالولايات المتحدة فحص الأفراد الذين تتراوح أعمارهم بين 40 إلى 70 عامًا والذين يعانون من زيادة الوزن[26]. لاختبار سكري الحمل، يتم فحص جميع المرضى الحوامل خلال الفترة ما بين 24 إلى 28 أسبوعًا من الحمل من خلال اختبار تحدي الغلوكوز أثناء الصيام لمدة ساعة واحدة. إذا تجاوزت مستويات الجلوكوز في الدم 140 ملجم/ديسيلتر، يخضع المرضى لاختبار تحدي الغلوكوز أثناء الصيام لمدة 3 ساعات لتأكيد التشخيص. يتم إجراء اختبار OGTT الإيجابي لمدة 3 ساعات عندما تكون هناك قيمة غير طبيعية واحدة على الأقل (أكبر من أو تساوي 180 و155 و140 ملغم/ديسيلتر لتركيز الجلوكوز في البلازما لمدة ساعة وساعتين و3 ساعات على التوالي [27]. العديد من الفحوص المخبرية مفيدة في تدبير مرض السكري المزمن. يمكن أن يعطي اختبار الغلوكوز المنزلي فكرة عن وجود فرط أو نقص السكر في الدم. يشير اختبار HbA1c إلى مدى الارتباط بالغلوكوزيل الناتج عن ارتفاع الغلوكوز في الدم على مدار ثلاثة أشهر (عمر خلية الدم الحمراء). يمكن لاختبار ألبومين البول تحديد المراحل المبكرة من اعتلال الكلية السكري. وبما أن المرضى الذين يعانون من مرض السكري معرضون أيضًا لأمراض القلب والأوعية الدموية، فمن المستحسن مراقبة نسبة الشحوم في الدم في وقت التشخيص. وبالمثل، يوصي البعض بمراقبة حالة الغدة الدرقية عن طريق الحصول على المستويات الدموية للهرمون المحفز للغدة الدرقية سنويًا بسبب ارتفاع معدل الإصابة بقصور الغدة الدرقية[24–25].

6. التدبير والعلاج:

تعد فيزيولوجيا وعلاج الداء السكري معقدان ويتطلبان العديد من التدخلات لتدبير المرض بنجاح. يعد التثقيف حول مرض السكري وإشراك المرضى أمرًا بالغ الأهمية في العلاج. يحصل المرضى على نتائج أفضل إذا تمكنوا من ضبط نظامهم الغذائي (الكربوهيدرات والحد من السعرات الحرارية بشكل عام)، وممارسة الرياضة بانتظام (أكثر من 150 دقيقة أسبوعيًا)، ومراقبة الغلوكوز بشكل مستمر. غالبًا ما يكون العلاج مدى الحياة ضروريًا لمنع المضاعفات غير المرغوب فيها. من الناحية المثالية، ينبغي الحفاظ على مستويات الجلوكوز عند 90 إلى 130 ملغ/ديسيلتر ومستوى HbA1c أقل من 7%. في حين أن السيطرة على الغلوكوز أمر بالغ الأهمية، فإن العلاج المفرط قد يؤدي إلى نقص السكر في الدم، الأمر الذي يمكن أن يكون له نتائج سلبية أو مميتة [28]. نظرًا لأن T1DM مرض يرجع أساسًا إلى غياب الأنسولين، فإن إعطاء الأنسولين عن طريق الحقن اليومية أو مضخة الأنسولين هو الدعامة الأساسية للعلاج. في T2DM، قد يكون النظام الغذائي وممارسة الرياضة علاجات كافية، خاصة في البداية. قد تستهدف العلاجات الأخرى حساسية الأنسولين أو تزيد من إفراز البنكرياس للأنسولين. تشمل الفئات الفرعية المحددة للأدوية البيجوانيدات (الميتفورمين)، والسلفونيل يوريا، والميجليتينيدات، ومثبطات ألفا غلوكوزيداز، والثيازوليدين ديون، ومنبهات الغلوكاغون مثل الببتيد −1، ومثبطات ديبيبتيديل ببتيداز (DPP−4)، ومحاكيات الأميلين الانتقائية، ومثبطات ناقل الغلوكوز− الصوديوم 2 (SGLT−2). الميتفورمين هو الخط الأول من أدوية السكري الموصوفة ويعمل عن طريق خفض نسبة الغلوكوز الأساسية في البلازما وبعد الأكل أيضاً. قد يكون إعطاء الأنسولين ضروريًا أيضًا لمرضى T2DM، خاصة الأشخاص الذين يعانون من عدم كفاية ضبط الغلوكوز في المراحل المتقدمة من المرض. في المرضى الذين يعانون من السمنة المفرطة، جراحة السمنة هي وسيلة ممكنة لضبط مستويات الغلوكوز و يوصى بها للأفراد الذين لم يستجيبوا للعلاجات الأخرى والذين لديهم أمراض مصاحبة خطيرة [29].

ترتبط منبهات GLP-1 ليراغلوتايد وسيماغلوتيد بتحسن نتائج القلب والأوعية الدموية. أظهرت مثبطات SGLT-2، إمباغليفلوزين وكاناغليفلوزين، أيضًا أنها تعمل على تحسين نتائج القلب والأوعية الدموية إلى جانب ضبط نمو الخلايا وتكوين الأورام بالإضافة إلى الوقاية من تطور قصور القلب. توصي ADA أيضًا بإجراء فحص منتظم لضغط الدم لمرضى الداء السكري، بهدف الوصول إلى 130 ملم زئبقي لضغط الدم الانقباضي و85 ملم زئبقي لضغط الدم الانبساطي.[30] يتضمن العلاج الدوائي لمرضى السكر المصابين بارتفاع ضغط الدم عادةً مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين، ومدرات البول، وحاصرات بيتا، و/أو حاصرات قنوات الكالسيوم. توصي ADA بمراقبة الشحوم لدى مرضى السكري بهدف أن يكون كوليسترول البروتين الشحمي منخفض الكثافة (LDL-C) أقل من 100 ملغ / ديسيلتر في حالة عدم وجود أمراض القلب والأوعية الدموية وأقل من 70 ملغ / ديسيلتر إذا كان المريض يعاني من مشاكل في القلب والأوعية الدموية مثل تصلب الشرايين [30]. الستاتينات هي خط العلاج الأول لإدارة ارتفاع الشحوم لدى مرضى السكري. تقترح ADA أن جرعة منخفضة من الأسبرين قد تكون مفيدة أيضًا لمرضى السكري المعرضين لخطر كبير للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية. ومع ذلك، فإن دور الأسبرين في الحد من مشاكل القلب والأوعية الدموية لدى مرضى السكري لا يزال غير واضح [31-33].

7. البدانة:

تعتبر البدانة أزمة صحية عامة وخطيرة منشرة في جميع أنحاء العالم. ويتزايد انتشار المرض بسرعة في العديد من الدول الصناعية في جميع أنحاء العالم. ويمثل هذا المعدل المتزايد مشكلة تحتاج إلى اهتمام عاجل إذا أردنا تجنب الخسائر المحتملة التي تخلفها البدانة من حيث ارتفاع معدلات الإصابة بالأمراض، والوفيات، وآثارها المدمرة على الاقتصاد. تشير إحدى الدراسات إلى أن التكلفة السنوية للتخلص من آثار البدانة في الولايات المتحدة وحدها تبلغ حوالي 190.2 مليار دولار سنويًا، أو 20.6% من النفقات الصحية الوطنية [34].

يحتاج الشخص الذي يعاني من البدانة المفرطة ، بالمقارنة مع شخص لا يعاني من البدانة، 2741 دولارًا إضافيًا في التكاليف الطبية سنويًا. بالإضافة إلى ذلك، تبلغ التكلفة السنوية للإنتاجية المفقودة بسبب البدانة حوالي 73.1 مليار دولار، [35] ويتم إنفاق ما يقرب من 121 مليار دولار سنويًا على منتجات وخدمات إنقاص الوزن [36]. في بيان عام 2016، اقترحت الجمعية الأمريكية لأطباء الغدد الصماء السريريين (AACE) والكلية الأمريكية للغدد الصماء حلولاً جديدةً للتخلص من البدانة وتقليل الأمراض المزمنة المرتبطة بها كوسيلة لمساعدة المجتمع الطبي على التركيز على التأثير الفيزيولوجي المرضي للوزن الزائد [37] تعتبر البدانة حالة من التخزين الزائد للدهون في الجسم. تبلغ نسبة الدهون في الجسم لدى الرجال الأصحاء ما بين 15 إلى 20%، في حين تبلغ النسبة لدى النساء الأصحاء حوالي 25 إلى 30% [38]. ومع ذلك، نظرًا لأن الاختلافات في الوزن بين الأفراد هي نتيجة جزئية فقط للاختلافات في دهون الجسم، فإن وزن الجسم يعد مؤشرًا محدودًا للسمنة، على الرغم من سهولة الحصول عليه. يُستخدم مؤشر كتلة الجسم(BMI) ، المعروف أيضًا باسم مؤشر كويتيليت، بشكل أكثر شيوعًا بكثير من نسبة الدهون في الجسم لتحديد البدانة. بشكل عام، يرتبط مؤشر كتلة الجسم ارتباطًا وثيقًا بدرجة الدهون في الجسم في معظم الأماكن؛ ومع ذلك، فإن هذا الارتباط يكون أضعف عند انخفاض مؤشر كتلة الجسم. يتم حساب مؤشر كتلة الجسم للفرد على أنه الوزن/مربع الطول، حيث يكون الوزن بالكيلوجرام والطول. يمكن تقدير نسبة الدهون في جسم الشخص بشكل غير مباشر باستخدام معادلة ديورينبيرج، كما يلي: نسبة الدهون في الجسم = 1.2 (مؤشر كتلة الجسم) + 0.23 (العمر) − 10.8 (الجنس) − 5.4 مع تحديد العمر بالسنوات والجنس على أنه 1 للذكور و0 للإناث. تحتوي هذه المعادلة على خطأ معياري قدره 4% وتمثل حوالي 80% من التباين في نسبة الدهون في الجسم. على الرغم من أن مؤشر كتلة الجسم يرتبط عادةً بشكل وثيق بنسبة الدهون في الجسم، إلا أن هناك بعض الأمور يجب أخذها بعين الاعتبار. في الأشخاص ذوي البنية العضلية، قد تكون مؤشرات كتلة الجسم التي تشير عادةً إلى زيادة الوزن أو البدانة الخفيفة زائفة، بينما في بعض الأشخاص المصابين بالضمور العضلي (مثل كبار السن والأشخاص المنحدرين من أصول آسيوية، خاصة من جنوب آسيا)، قد يخفي مؤشر كتلة الجسم الطبيعي عادةً حالة البدانة , حيث أن البدانة تتميز بزيادة نسبة كتلة الدهون وانخفاض كتلة

العضلات. وفي ضوء هذه القيود، تدعو بعض المنظمات إلى تعريف البدانة على أساس نسبة الدهون في الجسم. بالنسبة للرجال، فإن نسبة الدهون في الجسم التي تزيد عن 25% تعني البدانة، و النسبة 21–25% تعتبر قيمة حدية. بالنسبة للنساء، أكثر من 33% تعني البدانة، و 31–33% هي القيمة الحدية. تشمل المؤشرات الأخرى المستخدمة لتقدير درجة وتوزيع البدانة قياس سماكات الجلد القياسية الأربعة (تحت الكتف، العضلة ثلاثية الرؤوس، العضلة ذات الرأسين، فوق الحرقفة) بالإضافة لقياس محيط الخصر والورك وهي الأكثر أهمية وأيضاً قياس ثنيات الجلد وهي أقل الوسائل دقة لتقييم البدانة. يستخدم الباحثون قياس الامتصاص الشعاعي ثنائي الطاقة (DXA) في المقام الأول لقياس تكوين الجسم بدقة، وخاصة كتلة الدهون والكتلة الخالية من الدهون. وله ميزة إضافية تتمثل في قياس توزيع الدهون على مستوى الجسم. ومع ذلك، لا يمكن. [39] ومع ذلك، تقتصر هذه الأساليب على البحوث السريرية.

8. تصنيف البدانة:

على الرغم من قبول العديد من التصنيفات والتعاريف لدرجات البدانة، إلا أن التصنيفات الأكثر قبولًا على نطاق واسع هو التصنيف الصادر عن منظمة الصحة العالمية ، استنادًا إلى مؤشر كتلة الجسم. تشمل تسميات منظمة الصحة العالمية ما يلي:

- الوزن الزائد من الدرجة الأولى (يُطلق عليه عادةً الوزن الزائد) – مؤشر كتلة الجسم يتراوح بين 25–29.9 كجم/م2
- زيادة الوزن من الدرجة الثانية (وتسمى عادة البدانة) – مؤشر كتلة الجسم يتراوح بين 30–39.9 كجم/م2
- زيادة الوزن من الدرجة الثالثة (وتسمى عادة البدانة المفرطة أو المرضية) – مؤشر كتلة الجسم أكبر من أو يساوي 40 كجم/م2

يختلف الحد الأقصى لكل درجة وفقًا للخلفية العرقية للفرد. على سبيل المثال، مؤشر كتلة الجسم الذي يبلغ 23 كجم/م2 أو أعلى قد يحدد زيادة الوزن من الدرجة الأولى و27.5 كجم/م2 أو أعلى قد يحدد زيادة الوزن من الدرجة الثانية (البدانة) في العديد من السكان الآسيويين، حيث تبين أن المخاطر مرتفعة ومرتفعة للغاية بالنسبة للأشخاص الذين يعانون من زيادة الوزن من الدرجة الأولى والثانية عند هذه المستويات، على التوالي [40] .

غالبًا ما تستخدم الأدبيات الجراحية تصنيفًا مختلفًا للتعرف على البدانة الشديدة و الفئات هي كما يلي:

- البدانة الشديدة – مؤشر كتلة الجسم أكبر من 40 كجم/م2
- البدانة المرضية – مؤشر كتلة الجسم 40–50 كجم/م2
- البدانة المفرطة – مؤشر كتلة الجسم أكبر من 50 كجم/م2

9. الأمراض المصاحبة للسمنة:

ترتبط البدانة بمجموعة من الأمراض المصاحبة المحتملة التي تزيد بشكل كبير من خطر الإصابة بالأمراض والوفيات لدى الأفراد الذين يعانون من البدانة المفرطة. على الرغم من عدم إثبات وجود علاقة سبب ونتيجة بشكل واضح لجميع هذه الأمراض المصاحبة، فإن تحسن هذه الحالات بعد فقدان الوزن بشكل كبير يشير إلى أن البدانة ربما تلعب دورًا مهمًا في تطورها.

وبصرف النظر عن إجمالي كتلة الدهون في الجسم، فقد ارتبطت الجوانب التالية من البدانة بزيادة حدوث الأمراض:

- توزيع الدهون
- محيط الخصر
- سن بداية البدانة
- الضغط داخل البطن.

1.9. توزيع الدهون:

تشير الدراسات المتتالية إلى أن توزيع الدهون في الجسم يؤثر بشكل كبير على حدوث الأمراض المصاحبة المرتبطة بالبدانة [41] ترتبط البدانة المفرطة، والتي تكون فيها البدانة في الغالب في البطن (بما في ذلك الحشوية، وبدرجة أقل، تحت الجلد)، ارتباطًا وثيقًا بتفاقم المشاكل الاستقلابية والسريرية.

2.9. محيط الخصر:

تشير العتبات المستخدمة في تعريف اللجنة الثالثة للبرنامج الوطني لعلاج ارتفاع الكوليسترول ومتلازمة التمثيل الغذائي [42] إلى وجود زيادة كبيرة في خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية لدى الرجال الذين يزيد محيط خصرهم عن 94 سم (37 بوصة) .وفي النساء ذوات محيط الخصر الأكبر من 80 سم (31.5 بوصة)، وكذلك عندما تكون نسبة الخصر إلى الورك أكبر من 0.95 عند الرجال وأكثر من 0.8 عند النساء. يشير محيط الخصر 102 سم (40 بوصة) عند الرجال و88 سم (35 بوصة) عند النساء إلى زيادة ملحوظة في المخاطر والتي تتطلب تدخل علاجي عاجل. هذه العتبات أقل بكثير في السكان الآسيويين. بعد تحليل نتائج المسح التي أجريت على مجموعات من الصينيين والماليزيين والآسيويين الهنود، خلص تان وزملاؤه إلى أن محيط الخصر الذي يزيد عن 90 سم عند الرجال و 80 سم عند النساء كان معيارًا أكثر ملاءمة للسمنة في هذه المجموعات العرقية [43].

3.9. سن بداية البدانة:

يرتبط ارتفاع مؤشر كتلة الجسم خلال فترة المراهقة ارتباطًا وثيقًا بخطر الإصابة بالإضطرابات المرتبطة بالبدانة في وقت لاحق من الحياة، بغض النظر عن مؤشر كتلة الجسم لدى البالغين [44]. ترتبط الزيادات في مؤشر كتلة الجسم خلال مرحلة البلوغ المبكر (العمر 25–40 سنة) بتظاهرات أسوأ في المؤشرات الحيوية المرتبطة بالبدانة مقارنة بزيادة مؤشر كتلة الجسم خلال المرحلة اللاحقة

من البلوغ [45]. وهذا يتوافق مع معظم الأبحاث التي قامت بدراسة توقيت التغيرات في مؤشر كتلة الجسم والعواقب الصحية اللاحقة.

4.9. الضغط داخل البطن:

بصرف النظر عن المضاعفات الاستقلابية المرتبطة بالبدانة، فقد تم التعرف على زيادة الضغط داخل البطن. يكون تأثير الضغط هذا أكثر وضوحًا في حالة البدانة الملحوظة (مؤشر كتلة الجسم ≤ 50 كجم/م2) [46].

تشير نتائج جراحة البدانة إلى أن ارتفاع الضغط داخل البطن قد يلعب دورًا (يحتمل أن يكون رئيسيًا) في التسبب في أمراض البدانة المصاحبة، مثل ما يلي [47] :

- ❖ الورم الدماغي الكاذب
- ❖ ركود الدورة الدموية في الأطراف السفلية
- ❖ قرحة المعدة
- ❖ التهاب الوريد الخثاري
- ❖ ارتجاع المريء
- ❖ فتق البطن
- ❖ ارتفاع ضغط الدم والمتلازمة الكلوية.

ومن الأمراض الأخرى المرتبطة بالبدانة:

1.4.9. الفصال العظمي:

وجدت دراسة أجراها لوسينا وزملاؤها أن البدانة المصحوبة بالتهاب مفاصل الركبة أدت إلى تدهور الحالة وانخفاض العمر المتوقع –وانخفاض جودة الحياة. وكان الارتباط أكثر وضوحًا بين النساء السود واللاتينيات [48] .

2.4.9. تصلب الكبيبات البؤري:

تشير بعض التقارير، بما في ذلك تلك التي أعدها أدلمان وزملاؤه وكاسيسكي وجينيت، إلى وجود علاقة بين البدانة المفرطة وتصلب الكبيبات البؤري. [49–51] هذه المضاعفات، على وجه الخصوص، تتحسن بشكل كبير أو تختفي بعد فترة وجيزة من جراحة علاج البدانة.

3.4.9.متلازمة بيكويك:

إن ما يسمى بمتلازمة بيكويك هي متلازمة لنقص التهوية المرتبط بالبدانة وانقطاع التنفس أثناء النوم. سميت على اسم رواية "أوراق بيكويك" للكاتب تشارلز ديكنز، والتي تتحدث عن شخصية بدينة تنام باستمرار خلال النهار. ينجم نقص التهوية في متلازمة بيكويك عن قيود تنفسية ميكانيكية شديدة بسبب انحراف الصدر، الناجم عن البدانة المفرطة. قد يكون انقطاع التنفس أثناء النوم نتيجة لآليات انسدادية و/أو مركزية. يعد انقطاع التنفس الانسدادي أثناء النوم أمرًا شائعًا بين الرجال الذين يزيد حجم الرقبة عن 17 بوصة (43 سم) والنساء الذين يزيد حجم الرقبة عن 16 بوصة (41) سم

4.4.9.زيادة وانخفاض مدة النوم:

ارتبطت مدة النوم التي تقل عن 5 ساعات أو أكثر من 8 ساعات بزيادة الدهون الحشوية وتحت الجلد في الجسم، وذلك في دراسة أجريت على الشباب الأمريكيين من أصل أفريقي والأمريكيين من أصل إسباني [52]. يرتبط هذا الارتباط في الغالب بانخفاض هرمون اللبتين وزيادة مستويات هرمون الجريلين [53].

5.4.9.كوفيد–19:

تُدرج مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها (CDC) البدانة في قائمة الحالات التي تزيد من احتمالية الإصابة بمضاعفات شديدة لدى الأشخاص المصابين بـCOVID–19 [54] ذكر تقرير صدر في مارس 2021 عن الاتحاد العالمي للسمنة أن خطر الوفاة بسبب مرض فيروس كورونا 2019 (كوفيد–19) أعلى بحوالي 10 مرات في البلدان التي يصنف فيها أكثر من 50٪ من

السكان البالغين على أنهم يعانون من زيادة الوزن. من بين الوفيات الناجمة عن كوفيد-19 في جميع أنحاء العالم والتي تم الإبلاغ عنها بحلول نهاية فبراير 2021، تبين أن ما يقرب من 90% منها حدثت في البلدان التي يعاني فيها غالبية البالغين من زيادة الوزن [55، 56] .أفادت دراسة أنه من بين 178 مريضًا بالغًا تم إدخالهم إلى المستشفى بسبب كوفيد-19، لوحظ وجود اضطراب صحي واحد على الأقل لدى 89.3%، وكانت أكثر الاضطرابات الصحية شيوعاً مايلي : ارتفاع ضغط الدم (49.7%) والبدانة (48.3%) وأمراض الرئة المزمنة (34.6%). داء السكري (28.3%)، وأمراض القلب والأوعية الدموية (27.8%). بالإضافة لذلك، كانت البدانة هي الحالة الأساسية الأكثر انتشارًا بين المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 18 و64 عامًا [57] . كما أشار تقرير أعده لايتر وزملاؤه، استنادًا إلى بيانات من نظام مستشفيات أكاديمي كبير في مدينة نيويورك، إلى أنه لدى الأشخاص الذين تقل أعمارهم عن 60 عامًا، تزيد البدانة من خطر دخول المستشفى بسبب كوفيد-19 بمقدار الضعف، كما أنهم أكثر عرضة للحاجة إلى العناية المركزة [58-59]. أشارت دراسة أجراها كاس وزملاؤه إلى أنه من بين المرضى الذين يعانون من كوفيد-19 الذين تم إدخالهم إلى وحدة العناية المركزة ، هناك ميل أكبر لدى الأفراد الأصغر سنًا إلى الإصابة بالبدانة، حيث يرتبط العمر عكسًا بمؤشر كتلة الجسم. [60، 61] . كما شوهدت علاقة بين البدانة وتطور شديد في حالة كوفيد-19 في الدراسات التي أجراها كاي وزملاؤه وجاو وزملاؤه، حيث أشارت دراسة كاي إلى أن غالبية المرضى الذين يعانون من البدانة تتطور الحالة لديهم إلى مرض شديد ، و وجدت دراسة جاو أن التطور إلى حالة كوفيد-19 الشديدة يكون أكبر بثلاثة أضعاف لدى المرضى الذين يعانون من البدانة [62، -64] . أشارت دراسة أجراها فولكس وزملاؤه إلى أن نتائج كوفيد-19 الشديدة لدى الأشخاص الذين يعانون من البدانة يمكن ربطها بالالتهاب الجهازي المرتبط بالبدانة، خاصة في المرضى الذين تقل أعمارهم عن 65 عامًا. وبحسب ما ورد تم إثبات هذه النتائج من خلال قياس مستويات البروتين التفاعلي c لدى الأفراد الذين يعانون من البدانة [65]. أفادت دراسة أجراها مركز السيطرة على الأمراض في البالغين المصابين بكوفيد-19 أن مؤشر كتلة الجسم له علاقة غير خطية مع شدة كوفيد-19.

وفيما يتعلق بالدخول إلى وحدة العناية المركزة، فقد تمت الإشارة إلى أن الخطر أكبر بنسبة 6% في المرضى الذين لديهم مؤشر كتلة الجسم يتراوح بين 40-44.9 كجم/م2، ويرتفع إلى 16% أكبر بالارتباط مع مؤشر كتلة الجسم البالغ 45 كجم/م2 أو أعلى. كان خطر الوفاة لدى البالغين الذين يعانون من البدانة أكبر بنسبة 8% في المرضى الذين لديهم مؤشر كتلة الجسم 30-34.9 كجم/م2، ويرتفع إلى 61% أعلى مع مؤشر كتلة الجسم 45 كجم/م2 أو أكثر. وأشارت النتائج أيضًا إلى أن المرضى الذين تقل أعمارهم عن 65 عامًا والذين يعانون من البدانة معرضون بشكل خاص لخطر دخول المستشفى والوفاة بسبب كوفيد-19. بالإضافة إلى ذلك، وجدت الدراسة أن الأشخاص الذين يعانون من نقص الوزن لديهم أيضًا خطر أكبر لدخول المستشفى بسبب كوفيد-19، مع احتمال أن يكون أعلى بنسبة 20% في الأشخاص الذين لديهم مؤشر كتلة الجسم أقل من 18.5 كجم / م2، مقارنة بالأفراد ذوي مؤشر كتلة الجسم الصحي [66].

تشمل الأمراض المصاحبة الإضافية مايلي :

يتعرض الأشخاص الذين يعانون من زيادة الوزن والبدانة لخطر متزايد للإصابة بالحالات الصحية التالية:

- المتلازمة الاستقلابية
- داء السكري من النوع 2
- ارتفاع ضغط الدم
- اضطراب شحميات الدم
- أمراض القلب الإكليلية
- السكتة الدماغية
- الاكتئاب
- العقم (النساء) وضعف الانتصاب (الرجال)
- خطر ولادة جنين ميت [67، 68] .
- أمراض المرارة

- بعض أنواع السرطان (مثل بطانة الرحم والثدي والقولون) .
- الربو

أشارت دراسة أجراها كاميرون وزملاؤه إلى أنه في الولايات المتحدة بين عامي 2013 و2016، كانت البدانة مسؤولة عن ظهور مرض السكري لدى 41% من البالغين. أعلى معدل يُعزى لمرض السكري المرتبط بالبدانة كان بين النساء البيض غير اللاتينيات (53٪)؛ أظهر الرجال السود غير اللاتينيين أدنى معدل، حيث بلغت النسبة المنسوبة 30% [69، 70] . أشارت دراسة أجراها عبد الله وزملاؤه إلى أنه ليس فقط شدة سمنة المريض ولكن مدتها أيضًا ترتبط بخطر إصابة الفرد بداء السكري من النوع الثاني. واستنادا إلى متابعة أكثر من أربعة عقود لـ 5132 مشاركا في دراسة فرامنغهام للنسل، وجد الباحثون ارتفاعا كبيرا في خطر الإصابة بالسكري من النوع الثاني مع زيادة سنوات البدانة [71] . تشير الأبحاث إلى أن احتمال الإصابة بمرض السكري من النوع الثاني ليس نفسه لدى جميع الأشخاص الذين يعانون من زيادة الوزن أو البدانة. تم تحديد أربعة عشر متغيرًا وراثيًا يقول الباحثون إنها تؤدي إلى تخزين الدهون الزائدة تحت الجلد بدلاً من تراكم الدهون حول أعضاء مثل الكبد، مما يقلل من خطر الإصابة بالسكري[72] .وجدت دراسة كورية أجراها إيفانجليستا وزملاؤه، ارتفاع معدل انتشار البدانة العامة وسمنة البطن لدى الأشخاص الذين يعانون من بعض مراحل مرض الكلى المزمن (CKD) مقارنة بأولئك الذين لا يعانون من مرض الكلى المزمن. تم العثور على أكبر انتشار لهذه الأشكال من البدانة لدى المرضى الذين يعانون من المرحلة الثانية من مرض الكلى المزمن [73].

10. الفيزيولوجيا المرضية:

1.10. البدانة الضخامية بالمقارنة مع البدانة مفرطة الخلايا:

قد يزداد حجم أو عدد الخلايا الشحمية، وهي الأساس الخلوي للسمنة، لدى الأشخاص الذين يعانون من البدانة المفرطة. البدانة الضخامية، التي تتميز بتضخم الخلايا الدهنية، هي سمة نموذجية لسمنة البطن. تعتبر البدانة مفرطة الخلايا أكثر انتشاراً من البدانة الضخامية وتحدث عادةً عند الأشخاص

الذين يصابون بالبدانة في مرحلة الطفولة أو المراهقة، ولكنها موجودة دائمًا أيضًا في الأشخاص الذين يعانون من البدانة المفرطة بأي عمر. تبدأ البدانة الضخامية عادة في مرحلة البلوغ، وترتبط بزيادة خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، وتستجيب بسرعة لتدابير خفض الوزن. في المقابل، قد يجد المرضى الذين يعانون من البدانة مفرطة الخلايا صعوبة في إنقاص الوزن من خلال التدخلات غير الجراحية.

2.10. الخلايا الدهنية:

أشارت العديد من الدراسات إلى أن الخلية الشحمية هي خلية معقدة ونشطة استقلابياً. يُنظر في الوقت الحاضر، إلى الخلية الشحمية على أنها غدة صماء نشطة تنتج العديد من الببتيدات والمستقلبات التي قد تكون ذات صلة بالتحكم في وزن الجسم؛ وتجرى دراسات مكثفة حول هذا الأمر[74] .

العديد من السيتوكينات الشحمية التي تفرزها الخلايا الدهنية تكون مسببة للالتهابات أو تلعب دورًا في تخثر الدم. وتشارك أيضاً في حساسية الأنسولين وتنظيم الشهية. ومع ذلك، فإن وظيفة العديد من هذه السيتوكينات التي يتم دراستها لا تزال غير معروفة أو غير واضحة. تشمل المنتجات المسببة للالتهابات التي تفرزها الخلايا الدهنية ما يلي [75] .

- عامل نخر الورمي ألفا
- الانترلوكين 6
- بروتين جاذب كيميائي وحيد الخلية 1-(MCP-1)

تشمل منتجات الخلايا الدهنية الأخرى ما يلي [75] .

- ليبوترانسين
- مثبط البلازمينوجين 1- (PAI-1) الذي يرتبط بمخاطر القلب والأوعية الدموية
- بروتين تحفيز الأسيل
- البروستاغلاندين (له دور في التخثر)

- الأديبسين
- اللاكتات
- اللبتين (منظم الشهية)
- الأديبونيكتين (يملك دور رئيسي في حساسية الأنسولين).

3.10. الاستقلاب:

تشمل الإنزيمات المهمة المشاركة في استقلاب الخلايا الشحمية ووظيفتها ما يلي:

- الليباز البروتين الشحمي المشتق من البطانة (تخزين الدهون)
- الليباز الحساس للهرمونات (تكوين الدهون وإطلاقها من مستودعات الخلايا الدهنية)
- Acyl–coenzyme A (تخليق الأحماض الدهنية)

بالإضافة إلى ذلك، تشارك سلسلة من الإنزيمات في أكسدة بيتا واستقلاب الأحماض الدهنية. الدراسات المستمرة التي تهدف لفهم تعقيدات استقلاب الخلايا الدهنية لم تحسن فهمنا للتسبب في البدانة فحسب، بل قدمت أيضًا العديد من الأهداف المحتملة للعلاج. هناك مجال آخر للبحث النشط وهو دراسة الإشارات الخاصة بالتمايز بين سلائف الخلايا الشحمية والخلايا الشحمية. إن إدراك أن هذه العملية تحدث في الأنسجة الدهنية البيضاء والبنية، حتى عند البالغين، قد زاد من أهميتها المحتملة في تطور البدانة والانتكاس إلى البدانة بعد فقدان الوزن.

من بين العناصر المحددة في هذه العملية عوامل النسخ التالية:

- مستقبل البيروكسيسوم المنشط – جاما(PPAR–gamma)
- مستقبلات الريتينويد
- البيريليبين
- البروتين المرتبط بتمايز الخلايا الشحمية .

تزيد منبهات PPAR-gamma من تشكيل وانتشار وتمايز الخلايا الدهنية (الدهون الصحية) وتتسبب في موت الخلايا المبرمج للخلايا الدهنية المتضخمة والمختلة وظيفياً (بما في ذلك الدهون الحشوية). يؤدي هذا إلى تحسين وظيفة الدهون وتحسين العمليات الاستقلابية المرتبطة بأمراض التمثيل الغذائي ، بما في ذلك داء السكري من النوع 2 وارتفاع ضغط الدم واضطراب شحوم الدم. [76] .

4.10. التأثيرات الهرمونية على الشهية:

بالإضافة إلى الناقلات العصبية والإشارات العصبية، تؤثر العديد من الهرمونات على الشهية وتناول الطعام. تعمل Endocannabinoids ، من خلال تأثيرها على مستقبلاتendocannabinoid ، على زيادة الشهية، وتعزيز امتصاص العناصر الغذائية، وتحفيز تكوين الدهون. يعمل هرمون الميلانوكورتين، من خلال تأثيره على مستقبلات الميلانوكورتين المختلفة، على تعديل الشهية. تلعب العديد من هرمونات الأمعاء أدوارًا مهمة في تحفيز الشبع، بما في ذلك الببتيد الشبيه بالغلوكاجون – 1(GLP-1) ، والببتيد العصبي(PYY) ، والكوليسيستوكينين. اللبتين والأميلين البنكرياسي من هرمونات الشبع القوية الأخرى. من ناحية أخرى، يعد الجريلين، الذي يفرز من قاع المعدة، أحد هرمونات الجوع الرئيسية.

5.10. عتبة الكشف عن الرائحة:

تلعب الرائحة دورًا مهمًا في سلوك التغذية. تم العثور على اختلافات في عتبة اكتشاف الرائحة (أي أقل تركيز للمادة يمكن اكتشافه بواسطة حاسة الشم البشرية) في دراسة قامت بقياس العتبات لدى 8 أفراد صائمين هزيلين قبل وبعد إفراز الأنسولين في الدم بساعتين. أدت زيادة الأنسولين إلى انخفاض القدرة على الشم، مما قد يقلل من متعة تناول الطعام.

ولذلك، فإن عمل الأنسولين في البصلة الشمية قد يكون له دور في عملية الشبع وقد يكون ذا أهمية سريرية كعامل محتمل في التسبب في البدانة [77] .

6.10. اللبتين:

اكتشف فريدمان وزملاؤه الليبتين (من الكلمة اليونانية ليبتوس، التي تعني النحافة) في عام 1994 وكان حدثاً مهماً ومقدمة أبحاث عديدة أدت لزيادة كبيرة في المعرفة حول تنظيم دورة التغذية والشبع البشرية. اللبتين هو بروتين ذو 16 كيلو دالتون يتم إنتاجه بشكل رئيسي في الأنسجة الدهنية البيضاء تحت الجلد، وبدرجة أقل، في المشيمة والعضلات الهيكلية وقاع المعدة .يمتلك الليبتين عددًا لا يحصى من الوظائف على الكربوهيدرات، والعظام، والتمثيل الغذائي والتي لا تزال غير معروفة حتى الآن، ولكن دوره في تنظيم وزن الجسم هو السبب الرئيسي في زيادة الأبحاث حوله. الدور الرئيسي لليبتين في تنظيم وزن الجسم هو زيادة إشارة الشبع في منطقة ما تحت المهاد وبالتالي تقليل تناول الطعام وتخزين الدهون مع تعديل صرف الطاقة واستقلاب الكربوهيدرات، مما يمنع زيادة الوزن. على عكس نموذج الفأر الذي تم فيه تشخيص هذا الببتيد لأول مرة، فإن معظم البشر الذين يعانون من البدانة المفرطة لا يعانون من نقص هرمون الليبتين ولكنهم بدلاً من ذلك يعانون من المقاومة تجاهه. ولذلك، لديهم مستويات مرتفعة من هرمون الليبتين في الدورة الدموية. مستويات اللبتين أعلى لدى النساء عنها لدى الرجال وترتبط بقوة بمؤشر كتلة الجسم [78].المرضى الذين يعانون من متلازمة الأكل الليلي لديهم ضعف في الارتفاع الليلي في مستويات الميلاتونين والليبتين في البلازما وارتفاع مستويات الكورتيزول في البلازما على مدار الساعة. يعاني هؤلاء الأفراد من فقدان الشهية في الصباح والأرق في المساء. في إحدى الدراسات، بلغ متوسط معدل استيقاظ المرضى الذين يعانون من متلازمة الأكل أثناء الليل 3.6 استيقاظًا في الليلة؛ ارتبطت 52% من هذه الاستيقاظات بتناول الطعام، حيث بلغ متوسط تناول الطعام لكل وجبة 1134 سعرة حرارية. . [79]

قد تحدث طفرات تؤدي إلى عيوب في مستقبلات الليبتين في منطقة ما تحت المهاد. تؤدي هذه الطفرات إلى بداية مبكرة للسمنة على الرغم من مستويات الليبتين الطبيعية أو المرتفعة، إلى جانب قصور الغدد التناسلية وقصور الغدد التناسلية وإفراز الثيروتروبين الشاذ. أبلغ موراي وزملاؤه لأول مرة عن متغير تسلسلي (sequence variant) داخل جين الليبتين الذي يعزز النشاط الحيوي للليبتين، ولكنه كان مرتبطًا بانخفاض الوزن بدلاً من البدانة[80]. ويرتبط هذا التسلسل المتغير داخل جين اللبتين أيضًا بتأخر البلوغ.

11. المسببات:

تعتبر مسببات البدانة أكثر تعقيدًا بكثير من مجرد عدم التوازن بين استهلاك الطاقة وإنتاجها. على الرغم من أن هذا الرأي يتيح تصورًا سهلاً لمختلف الآليات المشاركة في تطور البدانة، إلا أن البدانة هي أكثر بكثير من مجرد نتيجة تناول الكثير من الطعام و/أو ممارسة القليل من الرياضة تشمل العوامل المحتملة في تطور البدانة ما يلي:

- العوامل الاستقلابية
- العوامل الوراثية
- مستوى النشاط
- عوامل مرتبطة بالغدد الصماء
- عوامل متعلقة بالعرق والجنس والعمر
- العوامل الثقافية
- الوضع الاجتماعي والاقتصادي
- الإقلاع عن التدخين
- الحمل وانقطاع الطمث
- عوامل نفسية.

ومع ذلك، فإن معدل انتشار الخمول في البلدان الصناعية كبير ويرتبط بارتفاع معدلات البدانة. في الولايات المتحدة، يلتزم أقل من نصف البالغين بالمبادئ التوجيهية الفيدرالية للنشاط البدني لعام 2008، ويمارس أقل من 3 من كل 10 طلاب بالمدارس الثانوية ما لا يقل عن 60 دقيقة من النشاط البدني يوميًا [81] . أشارت دراسة أجراها ماريبو وزملاؤه إلى أن فرط الكورتيزول المرتبط بالاضطرابات العاطفية المتكررة يزيد من خطر الاضطرابات الاستقلابية وعوامل الخطر القلبية الوعائية مثل البدانة وزيادة الوزن والخصر الكبير وارتفاع مستويات البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL)وانخفاض مستويات البروتين الدهني عالي الكثافة (HDL) شملت الدراسة 245 مريضاً يعانون من الاكتئاب المتكرر أو الاضطراب ثنائي القطب و258 مريضاً من مجموعة الشاهد [82] . وجدت دراسة أجراها تيستر وزملاؤه أن الأطفال الذين يعانون من البدانة المفرطة الذين تتراوح أعمارهم بين 2 و 5 سنوات كانوا يملكون الخواص التالية[83] .

- أمريكيًا من أصل أفريقي (نسبة الأرجحية: 1.7) أو من أصل إسباني (نسبة الأرجحية: 2.3)
- البقاء أكثر من 4 ساعات أمام شاشة التلفاز أو على الهاتف المحمول
- الأسر التي تتميز بمستوى منخفض من التحصيل العلمي (نسبة الأرجحية: 2.4)
- الأسر ذات والد واحد (نسبة الأرجحية: 2.0)
- الأسر التي تعيش في فقر (نسبة الأرجحية: 2.1)

بالإضافة إلى ذلك، كان الأطفال في هذه الفئة العمرية الذين لم يرضعوا رضاعة طبيعية من قبل أكثر عرضة لخطر الإصابة بالبدانة الشديدة (نسبة الأرجحية: 1.9).

1.11. علم الوراثة:

هناك مجموعتان رئيسيتان من العوامل، الوراثية والبيئية، تلعب أدوار مختلفة في تطور البدانة. من المفترض أن العوامل الوراثية تفسر 40–70% من التباين في البدانة، ضمن نطاق محدود من مؤشر كتلة الجسم (18–30 كجم/م2) .

وجدت دراسة شملت التوائم أحادية اللواقح والذين تم إعطائهم 1000 سعرة حرارية زائدة في اليوم، 6 أيام في الأسبوع، على مدى 100 يوم، أن مقدار زيادة الوزن يختلف بشكل كبير بين التوائم (4.3 إلى 13.3 كجم). ومع ذلك، كان التشابه بين التوأم الواحد كبيرًا فيما يتعلق بوزن الجسم، ونسبة الدهون، وكتلة الدهون، والدهون المقدرة تحت الجلد، مع وجود تباين بين مجموعات التوائم أكبر بثلاث مرات تقريبًا من التوأم الواحد [84] تشير هذه الملاحظة إلى أن العوامل الوراثية لها دور كبير وقد تتحكم في الميل إلى تخزين الطاقة. لقد تم إثبات الارتباطات الوراثية القوية للسمنة في العديد من دراسات التوائم ، حيث اتبع الأفراد الذين يعانون من البدانة المفرطة والذين نشأوا بشكل منفصل نفس نمط الوزن الذي اتبعه آباؤهم البيولوجيون وتوأمهم المتطابق. ومن الواضح أن معدل الاستقلاب، والنشاط البدني، والاستجابة للطعام يمكن توريثها بدرجات متفاوتة. وجدت دراسة أجراها فريمان وزملاؤه أن وجود أب يعاني من زيادة الوزن أو البدانة وكانت الأم ذات وزن صحي يزيد بشكل كبير من احتمالات البدانة لدى الأطفال. ومع ذلك، فإن وجود أم بدينة وأب يتمتع بوزن صحي لم يرتبط بزيادة خطر الإصابة بالبدانة في مرحلة الطفولة [85]. يشير هذا التناقض إلى دور العوامل اللاجينية أيضاً. في حالات نادرة، قد تكون البدانة ناجمة عن جين واحد، ولكن الأكثر شيوعًا هو وجود تفاعل معقد بين مواقع الجينية والعوامل البيئية. وجدت دراسات الارتباط على مستوى الجينوم (GWAS)عددًا كبيرًا من المواقع الوراثية المرتبطة بالبدانة. على الرغم من اكتشاف العديد من المواقع الجينية المرتبطة بالبدانة، إلا أن تأثير المواقع المحددة صغير، وهي تفسر جزءًا فقط من التباين في مؤشر كتلة الجسم بين الأفراد. قيمتها التنبؤية غير المرتفعة تعني أن قيمتها محدودة في الطب السريري [86]. بالإضافة لذلك، فإن حقيقة أن الزيادات في معدل البدانة خلال العقود القليلة الماضية تزامنت مع التغيرات في العادات الغذائية والنشاط تشير إلى دور مهم للعوامل البيئية.

2.11. العوامل الالتهابية:

تشير دراسات عديدة إلى احتمال وجود مسببات التهابية ملحوظة، وقد تكون معدية. من المعروف أن الأنسجة الدهنية هي مستودع للسيتوكينات المختلفة، وخاصة الإنترلوكين 6 وعامل النخر الورمي ألفا. أظهرت إحدى الدراسات وجود علاقة بين البدانة والمستوى المرتفع من البروكالسيتونين في

البلازما، وهو متغير يعكس حالة من الالتهاب [87] . أظهرت البيانات أن الإصابة بالفيروس الغدي ترتبط بالبدانة لدى الدجاج والفئران. في الدراسات البشرية، يبلغ معدل انتشار العدوى بالفيروس الغدي 20–30% لدى الأشخاص الذين يعانون من البدانة المفرطة، مقابل 5% لدى الأشخاص الذين لا يعانون من البدانة المفرطة. وعلى الرغم من هذه النتائج ، فإن دور العدوى والالتهابات في التسبب في البدانة لا يزال غير واضح.

12. الوبائيات:

1.12. إحصائيات الولايات المتحدة:

يعاني حوالي 78 مليون بالغ فوق سن ال 20 عامًا (37.5 مليون رجل و40.6 مليون امرأة) و12.5 مليون طفل ومراهق (5.5 مليون فتى و7 ملايين فتاة) في الولايات المتحدة من البدانة. ذكر تقرير صادر عن المركز الوطني للإحصاءات الصحية أنه في الأفراد الأمريكيين الذين تبلغ أعمارهم 20 عامًا أو أكثر، ارتفع معدل انتشار البدانة بشكل مطرد من 19.4٪ في عام 1997 إلى 31.4٪ في عام 2017 [88، 89] . وبين عامي 2017 و 2020، بلغ معدل البدانة في الولايات المتحدة لدى الأطفال والمراهقين الذين تتراوح أعمارهم بين 2 و19 عامًا 19.7%. بلغ معدل الانتشار حسب العمر للبالغين الذين تزيد أعمارهم عن 20 عامًا 41.9% . ارتبطت زيادة الوزن والبدانة بحوالي من 1 من كل 5 حالات وفاة (18.2%) بين البالغين في الولايات المتحدة من عام 1986 حتى عام 2006، وفقًا لدراسة نشرت في المجلة الأمريكية للصحة العامة. ويبدو أن للسمنة تأثير قوي بشكل خاص بين النساء السود، حيث ارتبط 26.8% من الوفيات بمؤشر كتلة جسم يبلغ 25 كجم/م2 أو أعلى [90، 91]. أما في النساء البيض، ارتبط 21.7٪ من الوفيات بزيادة الوزن أو البدانة. بين الرجال السود، ارتبط 5.0% من الوفيات بزيادة الوزن أو البدانة، وبين الرجال البيض، كانت النسبة 15.6% وتظهر البيانات أيضًا أنه كلما كانت سنة الميلاد أحدث، زاد تأثير البدانة على معدلات الوفيات [90، 91] .

وجدت تجربة عشوائية أجراها لودفيغ وزملاؤه أن الأشخاص ذوي الدخل المنخفض الذين انتقلوا للعيش في الأحياء ذات الدخل المرتفع اكتسبوا وزنًا أقل بمرور الوقت وكان لديهم خطر أقل للإصابة بمرض السكري مقارنة بالأشخاص ذوي الدخل المنخفض الذين بقوا في الأحياء ذات الدخل المنخفض . الآليات الكامنة وراء هذا الارتباط غير واضحة، وتحتاج إلى مزيد من الدراسات [92].

2.12. الإحصائيات الدولية:

يتزايد انتشار البدانة في جميع أنحاء العالم، وخاصة في الدول الصناعية في نصف الكرة الشمالي، مثل الولايات المتحدة وكندا ومعظم دول أوروبا. تشير البيانات المتاحة إلى أن ما لا يقل عن 15٪ من الرجال و 22٪ من النساء في أوروبا يعانون من البدانة المفرطة. [93، 94] . ويتم الإبلاغ عن بيانات مماثلة في أجزاء أخرى من العالم، بما في ذلك من العديد من الدول النامية. وقد أشارت التقارير الواردة من دول مثل ماليزيا واليابان وأستراليا ونيوزيلندا والصين إلى ازدياد البدانة خلال العقدين أو الثلاثة عقود الماضية. وتشير البيانات الواردة من دول الشرق الأوسط مثل البحرين والمملكة العربية السعودية ومصر والأردن وتونس ولبنان، إلى نفس الاتجاه المقلق، حيث تتجاوز مستويات البدانة في كثير من الأحيان 40%. وعلى الصعيد الدولي، ترتفع معدلات البدانة لدى النساء أكثر من الرجال. وتسلط المعلومات الواردة من منطقة البحر الكاريبي ومن أمريكا الجنوبية الضوء على نتائج مماثلة. على الرغم من أن البيانات الواردة من أفريقيا شحيحة، فقد لوحظ وجود اتجاه واضح لزيادة مؤشر كتلة الجسم بشكل كبير عندما يهاجر الناس من أفريقيا إلى المناطق الشمالية الغربية من العالم. وتظهر المقارنات بين هذه المؤشرات بين النيجيريين والغانيين المقيمين في بلدانهم الأصلية ومؤشرات المهاجرين الجدد إلى الولايات المتحدة. في عام 2016، أشارت دراسة إلى أن 124 مليون طفل ومراهق في جميع أنحاء العالم يعانون من البدانة المفرطة، مقارنة بـ 11 مليون في عام 1975. ووفقا للدراسة، فإن 73٪ من هذا التغيير ناتج عن زيادة انتشار البدانة وعوامل أخرى، مثل النمو السكاني.

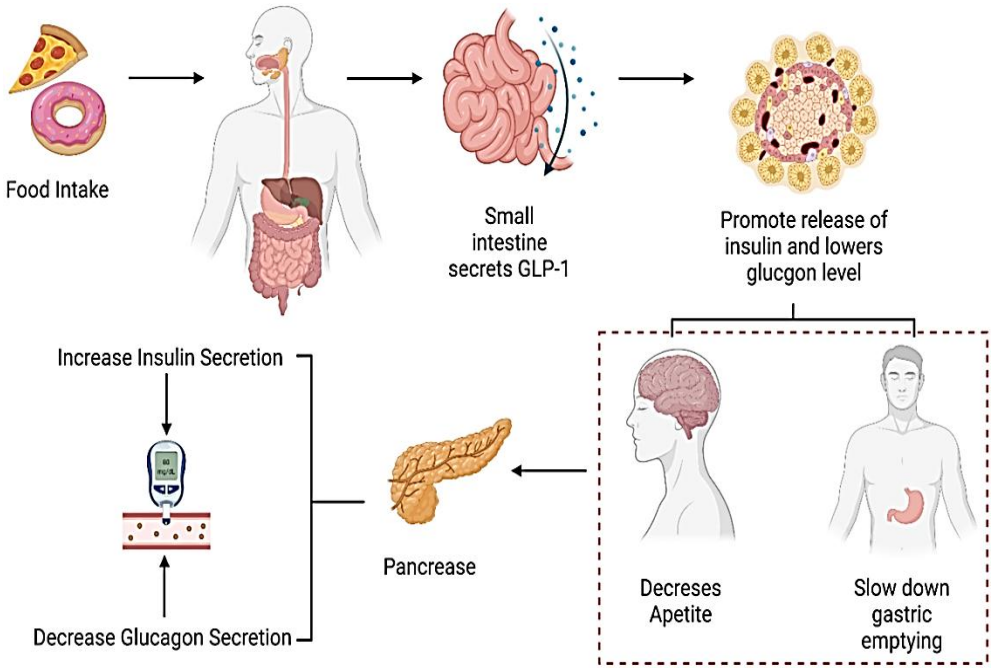
وذكرت الدراسة أيضًا أنه بين عامي 1975 و2016، ارتفع عدد البالغين الذين يعانون من البدانة المفرطة في جميع أنحاء العالم من 100 مليون إلى 671 مليونًا. بلغت أرقام الأطفال / المراهقين والبالغين الذين يعانون من زيادة الوزن، ولكن لا يعانون من البدانة المفرطة، 213 مليونًا و 1.3 مليار، على التوالي، في عام 2016. [95، 96] . توقع تقرير صادر عن الاتحاد العالمي للسمنة أنه بحلول عام 2035، سيعاني أكثر من 4 مليارات شخص (51٪ من سكان العالم) من زيادة الوزن أو البدانة. وأشار التقرير إلى أن معدلات البدانة تتزايد بشكل خاص بين الأطفال وفي البلدان منخفضة الدخل، مع احتمال أن يتضاعف عدد الأطفال الذين يعانون من البدانة بين عامي 2020 و 2035. وتشير التقديرات أيضا إلى أن الأمراض المرتبطة بزيادة الوزن ستكلف، على مستوى العالم، أكثر من 4 تريليون دولار سنويًا بحلول عام 2035[97] . على الرغم من أن العوامل الاجتماعية والاقتصادية والبدانة يرتبطان سلبا في معظم البلدان الصناعية، بما في ذلك الولايات المتحدة، فإن هذا الارتباط يظهر بشكل واضح في العديد من المناطق غير المتطورة نسبيا، بما في ذلك الصين وماليزيا وأجزاء من أمريكا الجنوبية ومنطقة جنوب الصحراء الكبرى في أفريقيا [98]. على الرغم من أن البدانة مرض عالمي يصيب جميع الأجناس في جميع أنحاء العالم. مع ذلك، يبدو أن بعض المجموعات العرقية معرضة بشكل خاص لهذا المرض. يعاني هنود البيما في أريزونا وغيرهم من المجموعات العرقية الأصلية في أمريكا الشمالية من ارتفاع معدل انتشار البدانة. بالإضافة إلى ذلك، فإن سكان جزر المحيط الهادئ (مثل البولينيزيين، والميكرونيزيين، والماوريين)، والأمريكيين من أصل أفريقي، والسكان من أصل إسباني في أمريكا الشمالية لديهم أيضًا استعدادات عالية بشكل خاص لتطور البدانة. تؤكد الاتجاهات العالمية بوضوح على أهمية العوامل البيئية (وخاصة العادات الغذائية) في تطور البدانة. في العديد من المجموعات المتشابهة وراثيا من المجموعات العرقية المعرضة للخطر، يكون معدل انتشار البدانة في بلدانهم الأصلية منخفضا ولكنه يرتفع بشكل كبير عندما يهاجر أفراد هذه المجموعات إلى البلدان الصناعية في نصف الكرة الشمالي، حيث يغيرون عاداتهم الغذائية و أنشطتهم [99] . الأطفال، وخاصة المراهقين، الذين يعانون من البدانة المفرطة لديهم احتمالية كبيرة لأن يصبحوا بالغين يعانون من البدانة المفرطة؛ يميل الأطفال الأطول عمومًا إلى أن يكونوا أكثر سمنة من أقرانهم قصار القامة، ويكونون أكثر

مقاومة للأنسولين، وترتفع لديهم مستويات هرمون الليبتين [100] . تشكل البدانة لدى المراهقين خطرًا كبيراً خلال مرحلة البلوغ المبكر، خاصة عند النساء السود غير اللاتينيين. وهذا يدعو إلى تركيز كبير على خفض الوزن خلال مرحلة المراهقة المبكرة، واستهداف المجموعات الأكثر عرضة للخطر على وجه التحديد[101].

13.العلاج الحالي لمرضى السكري :

يشمل علاج مرض السكري من النوع الثاني القيام بتغييرات في نمط الحياة مثل النظام الغذائي وممارسة الرياضة، بالإضافة إلى إعطاء أدوية مثل الميتفورمين. تم تطوير أدوية مختلفة ومستحضرات عشبية لدعم عمل خلايا بيتا وتثبيط الاستجابات الالتهابية الضارة لكن هناك العديد من الآثار الجانبية المرتبطة بكل مجموعة علاجية [102]. تشمل الآثار الجانبية الشائعة التي لوحظت عند تناول أدوية السلفونيل يوريا الإغماء والدوار والعصبية والقلق والاكتئاب والإسهال. التأثير الضار الأكثر ارتباطًا بالميتفورمين هو اضطراب الجهاز الهضمي، ويؤدي استخدام الريباغلينيد إلى نقص سكر الدم لفترات طويلة [103،104]. عند استخدام العلاجات السابقة، تصل كمية صغيرة فقط من الدواء إلى الخلايا. يمكن تحسين التأثير العلاجي لمثل هذه الأنواع من الأدوية بسرعة من خلال توصيلها بشكل مستهدف إلى خلايا لانغرهانس في البنكرياس أو عن طريق خفض الجرعة المستهلكة، وكذلك عن طريق تقليل الآثار الجانبية [105]. تقليديًا، تم استخدام نوعين من العوامل العلاجية لعلاج مرض السكري من النوع 2: الأنسولين أو نظائره، مثل الأنسولين ليسبرو، والأنسولين أسبارت، والعلاجات الفموية مثل غليبيزيد، غليميبريد، ميتفورمين، أكاربوز، بيوغليتازون، ساكساغليبتين [106]. بالإضافة إلى العلاجات السابقة، تمت الموافقة على الأنسولين قصير المفعول الذي يمكن استنشاقه قبل تناول الطعام – إكسوبيرا® – من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (US FDA) في يناير 2006 للاستخدام العلاجي [108,107].

بالإضافة لذلك تم اكتشاف عوامل يتم إنتاجها في جسم الإنسان والتي تحفز خلايا بيتا على إفراز الأنسولين، والتي يطلق عليها "إنكريتين"، والمعروفة أيضًا باسم "هرمونات إنكريتين"، في أوائل سبعينيات القرن العشرين. يتم إفراز هذه العوامل في الأمعاء، مما يؤثر على عمل خلايا بيتا (الشكل 1). تشمل الإنكريتينات الأكثر شيوعًا الببتيد الشبيه بالجلوكاجون-1 (GLP-1) عديد الببتيد المعدي المثبط GIP [109,110].



الشكل 1. دور GLP-1 في عملية استقلاب الغلوكوز.

ملف التفاعلات الدوائية الضارة للتيرزيباتيد مماثل لمستقبلات GLP-1، فهو منبه مزدوج لمستقبلات GIP/GLP-1. الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا المرتبطة بالتيرزيباتيد مرتبطة بالجهاز الهضمي مثل الغثيان والإقياء والإسهال [112,111]. لكن من الناحية المقابلة فإنَ التيرزيباتيد نادراً ما يسبب هبوط السكر في الدم لدى الأشخاص الذين يستخدمونه.

14. Insulinotropic Peptides:

يُطلق على التأثير الناتج عن ببتيدات الإنسولينوتروبيك اسم "تأثير الإنكريتين". يتميز هذا التأثير بزيادة الاستجابة للغلوكوز عن طريق تناول الغلوكوز عن طريق الفم مقارنة بالإعطاء الوريدي. يُطلق الاسم السابق لأنه يُعتقد أنه يحدث بسبب العناصر الغذائية التي تحفز إطلاق هرمونات الإنكريتين وتعمل أيضًا على خلايا بيتا البنكرياسية بطريقة إنسولينوتروبيكية (الشكل 1) [113]. GLP-1 و GIP هما هرمونان ببتيديان يتم إفرازهما لاستهداف خلايا معوية تسمى الخلايا الصماء المعوية استجابة لاستهلاك العناصر الغذائية، ولهما وظيفة مهمة في تنظيم عملية الاستقلاب بعد تناول الوجبات. يبدأ تأثير الإنكريتين، في تحسين إفراز الأنسولين استجابة للغلوكوز من البنكرياس. يعتبر GIP هرمون الإنكريتين الأساسي المسؤول عن هذا التأثير، ، عند تناول مجموعتي ال GIP و DPP-4بشكل متزامن فإنهما يظهران تأثيرًا تآزريًا [114]. تعمل مثبطات ثنائي ببتيديل ببتيداز-4 (DPP-4) عن طريق تقليل التحلل السريع الذي يتوسطه DPP-4 لـ GLP-1 وGIP الداخلي، مما يعزز فعاليتها. وفي الوقت نفسه، تظهر منبهات مستقبلات GLP-1 ، والتي تتمتع بإمكانية تغيير بنيتها، مقاومة ضد تحلل DPP-4 [115] تساعد مثبطات مستقبلات GLP-1 أيضًا في تقليل إفراز الغلوكاجون في البنكرياس من خلال خلايا ألفا، مما يقلل من وقت إفراغ المعدة ويقلل الشهية وبالتالي تقليل تناول العناصر الغذائية، وبالتالي يحفز فقدان الوزن بطريقة مختلفة عن التحفيز المعتمد على الغلوكوز. على عكس GLP-1 الذي يتم إعطاؤه خارجيًا، والذي يستعيد جزئيًا عمل الإنكريتين في مرضى السكري من النوع 2، فإن تسريب GIP لا يؤدي لإفراز الأنسولين بكميات كبيرة، حتى عندما يتم إعطاؤه بجرعات علاجية. تم تحقيق تقدم ملحوظ في هذه الفئة العلاجية في عام 2005 عندما حصلت حقنة Exenatide، التي تنتجها Amylin Pharmaceuticals Inc و Eli Lilly and Company، والتي يتم تسويقها تحت اسم Byetta®، وهي مثبطات انتقائية لـ GLP-1، على الموافقة لعلاج داء السكري من النوع 2. في الوقت الحاضر، يوجد أدوية مختلفة تثبط بشكل انتقائية GLP-1 ويتم استخدامها في علاج داء السكري من النوع 2.

تساعد هذه الأدوية أيضًا في إنقاص الوزن وتقليل خطر الإصابة بنقص السكر في الدم وتساهم في التأثيرات الوقائية للقلب والكلى جنبًا إلى جنب مع توفير تحكم جيد في نسبة السكر في الدم [116]. يستخدم لعلاج مرض السكري من النوع الثاني، على نطاق واسع دواء سيماجلوتيد (أوزيمبيك)، وهو أيضًا مثبط GLP-1. وقد وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية ووكالة أوروبا والشرق الأوسط وأفريقيا على إعطاء سيماجلوتيد تحت الجلد كعلاج إضافي مع الميتفورمين. كما يتوفر أيضًا شكل فموي من سيماجلوتيد يتم إعطاؤه مرة واحدة في الأسبوع [117].

15. تيرزيباتيد Tirzepatide:

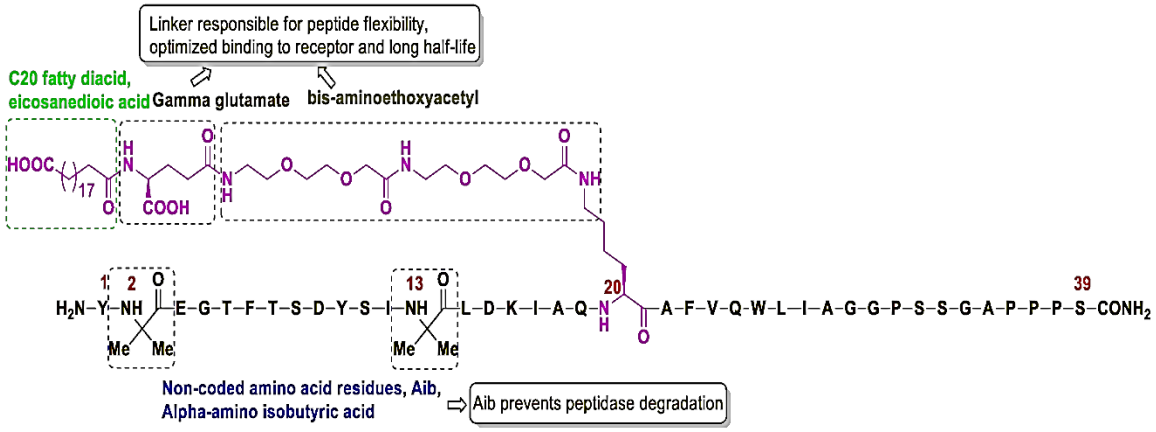
في أوائل عام 2016، طبقت شركة إيلي ليلي (إنديانابوليس، إنديانا، الولايات المتحدة الأمريكية) لأول مرة طريقة للتحكم في نسبة السكر في الدم باستخدام تيرزباتيد [118]. في 14 مايو 2022، حققت شركة إيلي ليلي إنجازًا آخر من خلال الحصول على موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على عقار Mounjaro® المضاد للسكري . التيرزيباتيد هو ببتيد يتم إنتاجه صناعيًا ويعمل على مستقبلات GIP و GLP-1 كمحفز للمستقبلات. ونظرًا لخاصية النشاط المزدوج الفريدة، يُشار إليه أيضًا باسم "تواينكريتين"، ويكفي إعطاؤه تحت الجلد مرة واحدة في الأسبوع ، حيث يمتلك عمر نصف يبلغ حوالي 5 أيام [119].

1.15. البنية والتأثير:

التيرزيباتيد هو ببتيد خطي صنعي يحتوي على 39 حمضًا أمينيًا. وهو مشتق من GLP-1 وGIP والسيماغلوتيد، وبعض المجموعات الفعالة الفريدة من نوعها [120]. بشكل أكثر تحديدًا، يعتمد الهيكل على تسلسل GIP الأصلي ويتضمن مجموعة حمض دهني C20 (حمض إيكوسانيديويك) مرتبطة عبر روابط محبة للماء (γ-Glu-2xAdo وجاما غلوتامات و أمينودي توكسي أسيتيل) متصلة بثمالات اللايسين في الموقع C20 [121].

يحتوي تسلسل الببتيد في التيرزباتيد على ثمالات حمض أميني غير مشفرة (Aib وحمض ألفا أمينو إيزوبيوتريك) في الموضعين 2 و13، وهما المسؤولان عن نصف عمره الطويل وألفته العالية للألبومين [122]. الطرف الكربوكسيلي للببتيد مُضاف إليه أميد (الشكل 2) [123]. الصيغة الجزيئية للتيرزيباتيد هي C225H348N48O68 والوزن الجزيئي هو 4813.45. التيرزيباتيد هو أول عقار يعمل كمضاد مزدوج لهرموني GLP-1 و GIP الرئيسيين لدى البشر، وهو عقار واعد لعلاج مرض السكري من النوع الثاني والسمنة [124]. حيث يتمتع بفعالية مميزة في الحفاظ على استتباب السكر في الدم.

بالإضافة لذلك، فهو أول عقار فعّال سبب فقدانًا ملحوظًا لوزن الجسم في دراسة المرحلة الثالثة لدى مرضى السكري من النوع الثاني .



الشكل 2. الخصائص البنيوية للتيرزيباتيد،الأحماض الأمينية موضحة برموز مكونة من حرف واحد.

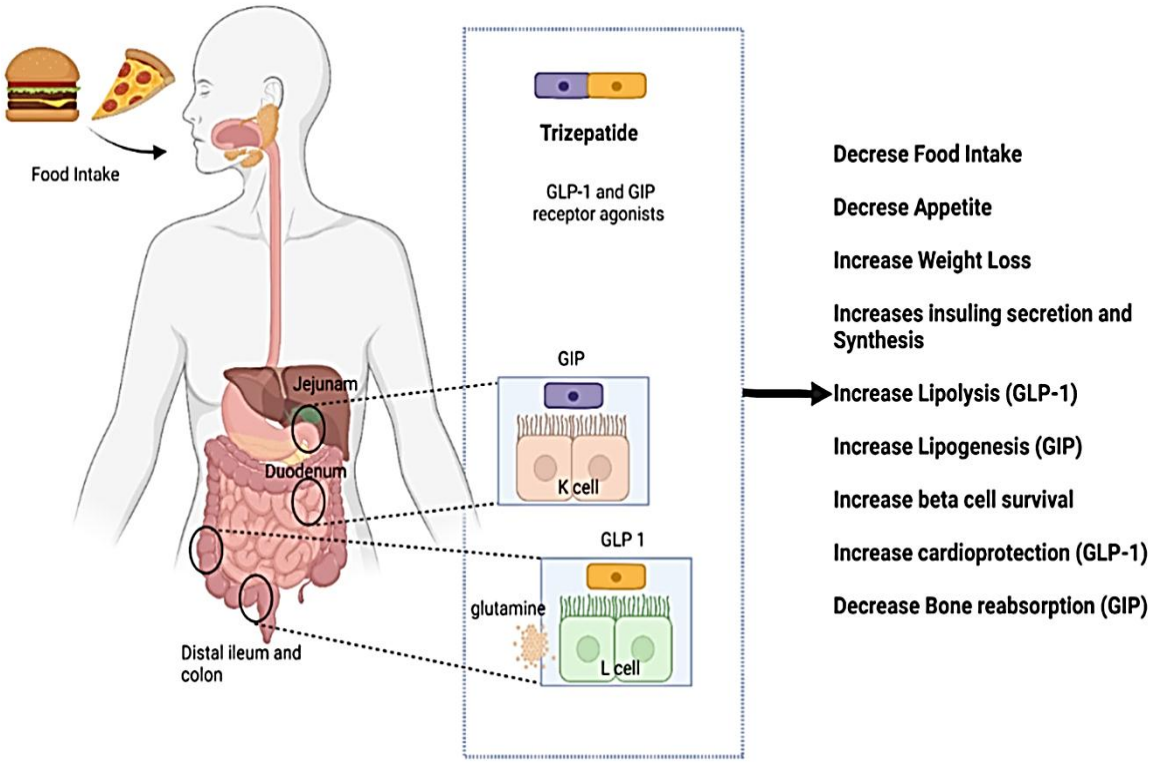
يتمتع التيرزيباتيد بفعالية علاجية أفضل من الأدوية الحالية بشكل ملحوظ. وهو متفوق على السيماغلوتيد والأنسولين ديجلوديك (الأنسولين طويل المفعول الذي يبدأ في العمل بعد عدة ساعات من الحقن, تصل مستوياته إلى الذروة بعد تسع ساعات ويظل فعالاً لمدة 24 ساعة)

وتم وصف آلياته الفسيولوجية في مرض السكري من النوع 2 [125]. تمت مقارنة التيرزيباتيد بالسيماغلوتيد والدواء الوهمي في التجربة السريرية (NCT03951753) فيما يتعلق باستجابات مرضى السكري من النوع 2 لمستويات السكر في الدم بعد تناول الوجبات الغذائية حيث استمرت التجربة لمدة تزيد عن 28 أسبوعًا. وقد لوحظ أن التيرزيباتيد يحسن بشكل ملحوظ من مستويات السكر في الدم عند مقارنته بكل من السيماغلوتيد والدواء الوهمي. حيث لوحظ تحسن كبير في معدل إفراز الأنسولين الكلي وحساسية الأنسولين عند إعطاء التيرزيباتيد . وعند اختبار تحمل الوجبة، لوحظ أيضًا أن التيرزيباتيد يبطئ من ارتفاع الغلوكوز عند مقارنته بالدواء الوهمي. وبالتالي، وجد أن التيرزيباتيد فعال في علاج داء السكري من النوع 2 [126].

2.15. التطور السريري:

وجدت التجارب السريرية في المرحلة الأولى، والتي استمرت لمدة 4 أسابيع، تلاها 4 أسابيع من التحقيق في سلامة الدواء انخفاضًا ملحوظًا في الخضاب السكري ، كما وجد أن مستويات الغلوكوز بعد الوجبات قد انخفضت بشكل ملحوظ. وأظهرت تجربة سريرية في المرحلة الثانية استمرت 26 أسبوعًا، والتي تضمنت أيضًا مجموعة قامت بتناول دواء دولاجلوتيد(يسمى تجارياً أوزمبيك وهو دواء تابع لمجموعة glucagon–like peptide–1)، أن التيرزيباتيد يملك فعالية أفضل من الدولاجلوتيد. كما ساهمت في تقليل الوزن وتقليل الشهية لدى الأشخاص. في التجارب السريرية من المرحلة الثالثة SURPASS–1، والتي شملت ست دول حول العالم، تضمنت الدراسة المرضى الذين تلقوا علاجًا مستمرًا بمثبطات SGLT2 (على سبيل المثال، داباجليفلوزين). تضمنت بعض التجارب الإعطاء اللاحق للتيرزيباتيد مع الداباجليفلوزين، مما أدى إلى انخفاض أعلى في الخضاب السكري وفقدان الوزن [127]. بالإضافة إلى ذلك، في التجربة السريرية في المرحلة 3 من SURPASS–2، والتي قارنت بين تيرزباتيد والميتفورمين وبين سيماجلوتيد، لوحظ أن تناول جرعة 1 ملغ مرة واحدة في الأسبوع قد عززت من تأثير الميتفورمين [128].

ولوحظت بعض التأثيرات الإضافية الأخرى للتيرزباتيد، مثل خفض تراكيز البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة والدهون الثلاثية، بالإضافة إلى انخفاض ضغط الدم، وأيضاً ارتفاع تركيز البروتينات الدهنية عالية الكثافة. وكانت التأثيرات السلبية الأكثر شيوعًا هي الغثيان والإقياء والإسهال، والتي كانت خفيفة إلى معتدلة وحدثت في الغالب خلال فترة زيادة الجرعة [129]. بالإضافة لذلك، في دراسة سريرية بشرية من المرحلة 2 شملت استخدام التيرزباتيد بالتزامن مع التغذية المنظمة ونمط الحياة مع أو بدون ميتفورمين، لوحظ تأثير يعتمد على الجرعة على الخضاب السكري وفقدان الوزن، والذي كان أكبر من تأثير دولاجلوتيد GLP–1 . وفي الوقت نفسه، في تجربة المرحلة الثانية التي استمرت 12 أسبوعًا ، تحسنت قدرة الجهاز الهضمي على التحمل عند البدء بجرعة أقل وزيادتها ببطء إلى أعلى جرعات فعالة [130,131]. يوضح الشكل 4 آلية عمل تريزيباتيد .



الشكل 3. آليات عمل التيرزيباتيد.

16. تيرزباتيد في تجارب SURPASS:

تم تصميم التجارب السريرية لدراسة تيرزباتيد لدى المشاركين المصابين بمرض السكري من النوع 2 الذين لم يستطيعوا السيطرة على نسبة السكر في الدم من خلال النظام الغذائي والتمارين الرياضية لإثبات فعالية وأمان تيرزباتيد كدواء خافض لسكر الدم لدى المرضى المصابين بمرض السكري من النوع 2. وكانت النتائج الأساسية التي تمت دراستها هي متوسط التغير في الخضاب السكري (HbA1c) من خط الأساس. كانت SURPASS-1 تجربة سريرية معشاة مزدوجة التعمية لتقييم فعالية تيرزباتيد (حقن تحت الجلد مرة واحدة أسبوعيًا) مقارنةً بالدواء الوهمي لدى المرضى المصابين بمرض السكري من النوع 2 [132]. أظهرت هذه التجربة أن التيرزباتيد متفوق على الدواء الوهمي في تحسين السيطرة على نسبة السكر في الدم وتقليل وزن الجسم [133]. في الواقع، كان تيرزباتيد، بكل الجرعات التي تم اختبارها، أفضل من الدواء الوهمي في إحداث تغييرات من خط الأساس في الخضاب السكري، وسكر الدم الصيامي، ووزن الجسم، وتم تخفيض الخضاب السكري إلى أقل من 7.0% (<53 مليمول/مول) وأقل من 5.7% (<39 مليمول/مول) بعد 40 أسبوعًا. تم توزيع المشاركين عشوائيًا على التيرزباتيد بجرعة 5 ملغ (n = 121)، أو التيرزباتيد بجرعة 10 ملغ (n= 121)، أو التيرزباتيد بجرعة 15 ملغ (n = 120)، أو الدواء الوهمي (n = 113) (الجدول 1).

الجدول 1. نتائج تجربة SURPASS-1 بعد 40 أسبوعًا .

Outcomes		Tirzepatide 5 mg (n = 121)	Tirzepatide 10 mg (n = 121)	Tirzepatide 15 mg (n = 120)	Placebo (n = 113)
HbA1c (%)	Baseline	7.97	7.88	7.88	8.08
	From baseline	−1.87 *	−1.89 *	−2.07 *	0.04 **
	Versus placebo	−1.91 *	−1.93 *	−2.11 *	-
Weight (Kg)	From baseline	−7.0 *	−7.8 *	−9.5 *	−0.7 ***
	Versus placebo	−6.3 *	−7.1 *	−8.8 *	-

17. تيرزباتيد والسمنة: تجربة SURMOUNT-1

في تجارب SURPASS 1-5، كان هناك انخفاض واضح في الوزن بعد العلاج باستخدام التيرزباتيد؛ تم تحليل مؤشر كتلة الجسم ومحيط الخصر ولوحظ انخفاضًا كبيرًا في هذه المؤشرات، مما يشير إلى تحسن الحالة الاستقلابية وصحة الجسم استجابة للعلاج بالتيرزباتيد. هذه النتائج مشجعة للغاية لاستخدام تيرزباتيد لعلاج المرضى المصابين بالسمنة مع أو بدون مرض السكري من النوع الثاني. كشفت دراسة لدى المشاركين الذين يعانون من السمنة أو زيادة الوزن (SURMOUNT-1)، وهي تجربة سريرية مزدوجة التعمية ومعشاة وخاضعة للرقابة من المرحلة الثالثة، أن المشاركين الذين تم تشخيص إصابتهم بالسمنة بشكل مؤكد، والذين تناولوا 5 ملغ أو 10 ملغ أو 15 ملغ من التيرزباتيد مرة واحدة في الأسبوع لمدة 72 أسبوعًا، قد حققوا انخفاض كبير ومستدام في وزن الجسم [134]. كما أدى التيرزباتيد إلى تحسين حالة القلب والاستقلاب، مثل محيط الخصر. وكانت معايير الاستبعاد من المشاركة في هذه التجربة هي : مرض السكري، وتغير وزن الجسم بما يزيد عن 5 كغ في غضون 90 يومًا قبل الفحص، والعلاج الجراحي السابق أو المخطط له للسمنة، والعلاج بدواء يعزز فقدان الوزن في غضون 90 يومًا قبل الفحص. وبعد الالتزام بالعلاج لوحظ انخفاض الوزن بنسبة 5٪ أو أكثر. تم اختيار المشاركين عشوائيًا لتناول تيرزباتيد تحت الجلد بجرعة 5 ملغ (n = 630)، أو 10 ملغ (n = 636)، أو 15 ملغ (n = 636) أو دواء وهمي (n = 643) مرة واحدة في الأسبوع لمدة 72 أسبوعًا. للحصول على تأثير مفيد يجب أن يكون هناك انخفاض في وزن الجسم بنسبة 5٪ أو أكثر [135]. في تجربة SURMOUNT-1، كانت النسبة المئوية المتوسطة للتغيرات في الوزن في نهاية الدراسة 15.0٪، -19.5٪، -20.9٪ عند استخدام تيرزباتيد بجرعة 5 ملغ، 10 ملغ، و 15 ملغ، على التوالي، و -3.1٪ عند استخدام الدواء الوهمي. كانت نسب المشاركين الذين انخفض وزنهم بنسبة 5% أو أكثر 85% و89% و91% عند استخدام التيرزباتيد بجرعة 5 ملغ و10 ملغ و15 ملغ على التوالي، و35% عند استخدام الدواء الوهمي؛ وكان هناك انخفاض في وزن الجسم لدى 50% من المشاركين في مجموعة 10 ملغ و57% من المشاركين في مجموعة 15 ملغ بنسبة 20% أو أكثر، مقارنة بنسبة 3% في مجموعة الدواء الوهمي [136].

كما لوحظ انخفاض في محيط الخصر: في المجموعة التي تناولت التيرزباتيد، كان هناك انخفاض متوسط في محيط الخصر بمقدار −14 سم عند استخدام 5 ملغ، و−17.7 عند استخدام 10 ملغ، و18.5 سم عند استخدام 15 ملغ وكان الانخفاض بمقدار 4 سم عند استخدام الدواء الوهمي. كانت الاختلافات المقدرة بين مجموعات تيرزيباتيد 5 ملغ، و10 ملغ، و15 ملغ ومجموعة الدواء الوهمي −10.1 سم، و−13.8 سم، و−14.5 سم، على التوالي (الجدول 6).

الجدول 2. نتائج تجربة SURMOUNT−1 بعد 72 أسبوعًا.

Outcomes		Tirzepatide 5 mg (n = 630)	Tirzepatide 10 mg (n = 636)	Tirzepatide 15 mg (n = 630)	Placebo (n = 643)
Body Weight (Kg)	Baseline	102.9	105.8	105.6	104.8
	From baseline (%)	−15	−19.5	−20.9	−3.1
	Versus placebo (%)	−11.9 *	−16.4 *	−17.8 *	
Waist circumference (cm)	From baseline	−14	−17.7	−18.5	−4
	Versus placebo	−10.1 *	−13.8 *	−14.5 *	

18. إعطاء الدواء:

يتم إعطاء تيرزباتيد تحت الجلد ولا يتوفر حتى الآن بشكل فموي.

يتوفر التيرزباتيد بتراكيز 2.5 ملغ/0.5 مل، و5 ملغ/0.5 مل، و7.5 ملغ/0.5 مل، و10 ملغ/0.5 مل، و12.5 ملغ/0.5 مل، و15 ملغ/0.5 مل.

الجرعة القياسية هي مرة واحدة أسبوعيًا؛ ويمكن زيادة الجرعات الموصوفة في زيارات المتابعة بناءً على الفعالية، وبناءً على مستويات الخضاب السكري، ووزن الجسم، والآثار الجانبية. تلعب قدرة المريض على تحمل الآثار الجانبية دورًا مهمًا في تحديد الجرعة.

الجرعة الأولية من التيرزباتيد عند بدء العلاج هي 2.5 ملغ تُعطى تحت الجلد مرة واحدة أسبوعيًا، والهدف الأساسي هو البدء في العلاج وليس التحكم في نسبة السكر في الدم. بعد 4 أسابيع، تتم زيادة الجرعة إلى 5 ملغ مرة واحدة أسبوعيًا. ومن أجل التحكم في نسبة السكر في الدم، تتم زيادة الجرعة بمقدار 2.5 ملغ بعد 4 أسابيع على الأقل من الجرعة الحالية. الجرعة القصوى من التيرزباتيد هي 15 ملغ مرة واحدة أسبوعيًا [137].

19. الآثار الجانبية:

بناءً على البيانات المتاحة، لا يعاني معظم المستخدمين من تفاعلات جانبية كبيرة للدواء. الآثار الجانبية الأولية متعلقة بالجهاز الهضمي، ولكن تم الإبلاغ أيضًا عن آثار جانبية أخرى لكن بشكل نادر.

- الجهاز الهضمي: غالبًا ما يتم الإبلاغ عن انخفاض الشهية. قد يحدث الغثيان والإسهال في حوالي 10٪ من المرضى، بالإضافة إلى نسبة قليلة من المرضى تعاني من الإقياء والارتجاع الحمضي. وقد يعاني بعض المرضى من الإمساك [138].
- القلب والأوعية الدموية: تم الإبلاغ عن تسرع طفيف في القلب ولكن يتم تدبير هذع الحالة إذا كانت شديدة عن طريق المشاركات الدوائية [139].
- الكلى: تم الإبلاغ عن حالات نادرة من إصابة الكلى الحادة، والتي من المحتمل أن تكون ثانوية للتجفاف الناجم عن اضطرابات الجهاز الهضمي. قد تحدث الإصابة في المرضى الأصحاء والمرضى المصابين بأمراض الكلى المزمنة. يمكن تجنب الإصابة من خلال تعويض السوائل ومراقبة حالة الكلى بشكل دوري.
- الأمراض الجلدية: نادرًا ما تم الإبلاغ عن تفاعلات فرط الحساسية في موقع الحقن. ومعدلات الإصابة بفرط الحساسية مماثل لمعدلات إصابة المرضى الذين يستخدمون منبهات GLP-1.

- التهاب البنكرياس: أدوية GLP-1 هي عامل خطر معروف لالتهاب البنكرياس الحاد. مستوى الخطر لـ tirzepatide مماثل لمنبهات GLP-1. يجب نصح المرضى بالبحث عن الرعاية الطبية فورًا إذا أصيبوا بألم شديد في البطن أثناء العلاج بـ tirzepatide. قد يُرى ارتفاع غير عرضي في مستويات الليباز والأميلاز لدى بعض المرضى[140].
- العين: يجب تثقيف المرضى الذين يعانون من اعتلال الشبكية السكري السابق بأن الأعراض قد تتفاقم مؤقتًا إذا تحسنت السيطرة على نسبة السكر في الدم بسرعة. يجب مناقشة أي تغييرات في الرؤية مع الطبيب[141].
- الغدد الصماء: يوجد خطر ضئيل لانخفاض سكر الدم (يعتمد على الجرعة). هذا الخطر أكبر عند المرضى الذي يستخدمون الأنسولين أو أدوية السلفونيل يوريا. يجب تثقيف المرضى حول الأعراض المحتملة لانخفاض سكر الدم[142].

تشير مراجعة منهجية حديثة، تتألف من 9 تجارب تحكم معشاة شملت 9818 مريضًا، إلى أن بيانات السلامة العامة لتيرزباتيد مماثلة لتلك الخاصة بمستقبلات GLP-1، باستثناء انخفاض سكر الدم عند استخدام جرعات أعلى من 10 ملغ[143].

1.19. التفاعلات الدوائية المحتملة:

لا ينبغي وصف تيرزباتيد للمرضى الذين يستخدمون علاجات GLP-1 الأخرى، مثل سيماجلوتيد أو ليراجلوتيد. يمكن البدء في علاج المرضى الذين يتلقون الأنسولين بالبتيرزباتيد وتقليل جرعة الأنسولين بحذر لتقليل خطر الإصابة بنقص سكر الدم[144]. تنخفض فعالية موانع الحمل الهرمونية الفموية عند إعطاء البتيرزباتيد ، لذلك يجب نصح المرضى باستخدام وسائل منع الحمل غير الفموية أو إضافة وسيلة منع حمل حاجزية لمدة 4 أسابيع بعد البدء في العلاج وزيادة الجرعة موانع الحمل عند استخدام التيرزباتيد. يؤخر تيرزباتيد إفراغ المعدة، مما يؤثر على امتصاص الأدوية الفموية التي يتم تناولها في نفس الوقت.

هذا الأمر مهم بشكل خاص لدى الأشخاص الذين يعانون سابقاً من تأخر إفراغ المعدة ، لأنه يمكن أن يؤدي إلى تفاقم هذه الأعراض. يُنصح بالحذر عند استخدام الأدوية ذات المؤشر العلاجي الضيق (TI) بالتزامن مع التيرزباتيد[145].

2.19. المراقبة Monitoring :

يجب مراقبة مستوى الخضاب السكري ووزن الجسم لدى المرضى أثناء زيارات المتابعة. وتختلف فترات المتابعة وفقًا للمعايير المحلية للرعاية. وعادة ما يتم قياس مستوى الخضاب السكري كل 3 أشهر، اعتمادًا على المريض و الهدف الذي يجب الوصول عليه[146]. ويمكن أيضًا مراقبة الغلوكوز بشكل مستمر لتقييم استجابة المريض[147]. يمكن أن يؤدي فقر الدم الانحلالي ونقص إنزيم الغلوكوز 6 فوسفات دي هيدروجيناز (G6PD) والحمل إلى تناقضات بين نتيجة A1c والحالة السكرية الحقيقية للمريض. ونظرًا للتحسن الكبير في حساسية الأنسولين عند استخدام التيرزباتيد، فيجب توجيه المرضى الذين يستخدمون الأنسولين لمراقبة مستويات سكر الدم بشكل دقيق. قد يكون من الضروري مراقبة الآثار الجانبية، مثل الأعراض المرتبطة بالجهاز الهضمي، وخاصة عند زيادة الجرعات الموصوفة. بالإضافة إلى ذلك، كما قد يحدث ارتفاع في مستويات الليباز والأميلاز بدون ظهور أعراض عند استخدام التيرزباتيد. ومع ذلك، لا تشير البيانات السريرية لوجود فائدة لمراقبة هذه العلامات في حال لم تظهر أية أعراض.

الجدول. الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا التي تم الإبلاغ عنها عند استخدام تيرزيباتيد في التجارب السريرية .

	Nausea (%)	Diarrhea (%)	Vomiting (%)
SURPASS-1	12–18	12–14	2–6
SURPASS-2	17–22	13–16	6–10
SURPASS-3	12–24	15–17	6–10
SURPASS-4	12–23	13–22	5–9
SURPASS-5	13–18	12–21	7–13
SURMOUNT-1	25–33	19–23	8–12

الخلاصة والاستنتاجات:

يعد مرض السكري من النوع الثاني والسمنة من الأمراض واسعة الانتشار التي لا يوجد لها علاج محدد حتى الآن، ولكن يمكن السيطرة عليها من خلال الالتزام بالعلاج، وإجراء تعديلات في نمط الحياة. الزيادة الكبيرة في عدد المرضى المصابين بالداء السكري من النوع الثاني والبدانة على مستوى العالم خلق حاجة لتطوير علاجات حديثة من أجل تسهيل طريقة الإعطاء، وتقليل وتيرة تناول الجرعات، والتقليل من الآثار الجانبية بشكل عام. وقد أظهر تيرزباتيد نتائج واعدة من حيث خفض مستويات الخضاب السكري وتقليل وزن الجسم في العديد من التجارب السريرية. كما أعطت التجارب السريرية البشرية SURPASS-1 إلى SURPASS-5 نتائج واعدة بالمقارنة مع مجموعات مماثلة مثل سيماجلوتيد ودولاجلوتيد. وقد وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على تيرزباتيد تحت الاسم التجاري Mounjaro، والذي أصبح عاملًا ثوريًا لإدارة وعلاج مرض السكري من النوع الثاني بالإضافة لإنقاص وزن الجسم. كما أن الدواء يملك ميزة مهمة وهي زيادة التزام المريض بالجرعة ، لإن إعطاء الجرعة يكون مرة واحدة في الأسبوع. وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على استخدام عقار تيرزيباتيد لإنقاص الوزن لدى المرضى الذين لا يعانون من مرض السكري. وعلى وجه التحديد، حصلت العلامة التجارية زيباوند على موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية اعتبارًا من نوفمبر 2023 لهذا الغرض.

وبالتالي، قد يكون التيرزيباتيد نقلة نوعية في علاج مرض السكري من النوع الثاني والبدانة. وعلى هذا النحو، سوف تكتسب الأبحاث الإضافية في مجال العلاج بالببتيدات الصنعية اهتماماً متزايدًا من الآن فصاعدًا.

القسم العملي:

الحالة السريرية الأولى:

تم إحالة امرأة تبلغ من العمر 23 عامًا مصابة بداء السكري من النوع الأول منذ سن 10 سنوات إلى عيادة الغدد الصماء للحصول على رعاية متخصصة لتدبير مرض السكري بسبب زيادة الحاجة لجرعات أعلى من الأنسولين وتطور المقاومة نحوه. في البداية، كان وزن المريضة (86.64 كغ)، زاد وزن المريضة بشكل كبير في العام الماضي ووصل ل (88.43 كغ)، وكان مؤشر كتلة الجسم 38 كجم/م2 ومستوى الخضاب السكري 7.4 (HbA1c)٪. تستخدم المريض في المتوسط 55.4 وحدة من الأنسولين القاعدي basal insulin و26.5 وحدة يوميًا من أنسولين ما قبل الوجبات bouls insulin (الجرعة اليومية الإجمالية، 81.9 وحدة) . بدأ المريض بتناول تيرزباتيد بجرعة 2.5 ملغ أسبوعيًا وتمت زيادتها إلى 7.5 ملغ أسبوعيًا وتم الجرعة جرعة كل 4 أسابيع. بعد 12 أسبوعًا، لم تعاني المريضة من تقلب مستويات الغلوكوز الذي كانت تعاني منه في السابق، وانخفضت جرعة الأنسولين التي تحتاجها المريضة إلى 57.6 وحدة يوميًا، وانخفض الخضاب السكري (HbA1c) إلى 6.9%، وانخفض وزن المريضة إلى 85.26 كيلوغرام .

الحالة السريرية الثانية:

مريضة تبلغ من العمر 81 عامًا تعاني من مرض السكري من النمط الثاني منذ 18 عامًا ، وقد أبلغت عن تاريخ من ارتفاع ضغط الدم واضطراب شحميات الدم وفرط حمض البول وهشاشة العظام. خطة العلاج الحالية هي الجليمبيريد بجرعة 1 ملغ/يوم والأكاربوز بجرعة 300 ملغ/يوم، وفي الفترة الأخيرة تم إدخال التيرزيباتيد لخطة العلاج . تم تخفيض جرعة الجليمبيريد بنجاح إلى 0.5 ملغ/يوم بعد 36 يومًا وتم إيقاف الدواء نهائياً بعد 64 يومًا.

	7 Days before the First Injection	23 Days after the First Injection	36 Days after the First Injection
HbA1c (%)	12.1	-	9.8
LDL/HDL/TG (mg/dL)	84/52/171	78/53/147	94/68/126
eGFRcr (mL/min/1.73 m^2)	40.2	34.9	34.2
AST/ALT (IU/L)	38/44	24/44	25/46
Body weight (kg)	75.6	73.9	-

الحالة السريرية الثالثة:

مريض يبلغ من العمر 87 عامًا يعاني من مرض السكري من النمط الأول منذ 13 عامًا , عانى المريض مؤخراً من أعراض الذبحة الصدرية والتهاب العضلات قام المريض بتناول بريدنيزولون بجرعة 3 ملغ / يوم لتدبير التهاب العضلات. يتم التعامل مع مرض السكري لديه حاليًا باستخدام جليمبيريد بجرعة 0.5 ملغ / يوم، وإمباغليفلوزين بجرعة 10 ملغ / يوم، وإيميجليمين بجرعة 2000 ملغ / يوم، ودولاجلوتيد بجرعة 0.75 ملغ / أسبوع. كان الحصول على دواء الدولاجلوتيد صعباً. وبالتالي، تم استبدال تيرزيباتيد بدولاجلوتيد. تم إيقاف الإيميجليمين بنجاح بعد 38 يومًا (الجدول 2). بالإضافة لذلك، تم إيقاف التيرزيباتيد أيضًا بسبب فقدان الوزن.

	4 Days before the First Injection	23 Days after the First Injection	38 Days after the First Injection
HbA1c (%)	7.8	-	7.3
LDL/HDL/TG (mg/dL)	82/51/99	-	63/52/103
eGFRcr (mL/min/1.73 m^2)	70.7	-	73.8
AST/ALT (IU/L)	17/10	-	16/9
Body weight (kg)	54.0	52.7	-

REFERENCES

1. Rajaei E, Jalali MT, Shahrabi S, Asnafi AA, Pezeshki SMS. HLAs in Autoimmune Diseases: Dependable Diagnostic Biomarkers? Curr Rheumatol Rev. 2019;15(4):269-276. [PubMed]
2. Klein BE, Klein R, Moss SE, Cruickshanks KJ. Parental history of diabetes in a population-based study. Diabetes Care. 1996 Aug;19(8):827-30. [PubMed]
3. Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA. Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. Diabetologia. 1981 Feb;20(2):87-93. [PubMed]
4. Diabetes Genetics Initiative of Broad Institute of Harvard and MIT, Lund University, and Novartis Institutes of BioMedical Research. Saxena R, Voight BF, Lyssenko V, Burtt NP, de Bakker PI, Chen H, Roix JJ, Kathiresan S, Hirschhorn JN, Daly MJ, Hughes TE, Groop L, Altshuler D, Almgren P, Florez JC, Meyer J, Ardlie K, Bengtsson Boström K, Isomaa B, Lettre G, Lindblad U, Lyon HN, Melander O, Newton-Cheh C, Nilsson P, Orho-Melander M, Råstam L, Speliotes EK, Taskinen MR, Tuomi T, Guiducci C, Berglund A, Carlson J, Gianniny L, Hackett R, Hall L, Holmkvist J, Laurila E, Sjögren M, Sterner M, Surti A, Svensson M, Svensson M, Tewhey R, Blumenstiel B, Parkin M, Defelice M, Barry R, Brodeur W, Camarata J, Chia N, Fava M, Gibbons J, Handsaker B, Healy C, Nguyen K, Gates C, Sougnez C, Gage D, Nizzari M, Gabriel SB, Chirn GW, Ma Q, Parikh H, Richardson D, Ricke D, Purcell S. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. Science. 2007 Jun 01;316(5829):1331-6.
5. Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, Shen L, Serre D, Boutin P, Vincent D, Belisle A, Hadjadj S, Balkau B, Heude B, Charpentier G, Hudson TJ, Montpetit A, Pshezhetsky AV, Prentki M, Posner BI, Balding DJ, Meyre D, Polychronakos C, Froguel P. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. Nature. 2007 Feb 22;445(7130):881-5. [PubMed]
6. Yasuda K, Miyake K, Horikawa Y, Hara K, Osawa H, Furuta H, Hirota Y, Mori H, Jonsson A, Sato Y, Yamagata K, Hinokio Y, Wang HY, Tanahashi T, Nakamura N, Oka Y, Iwasaki N, Iwamoto Y, Yamada Y, Seino Y, Maegawa H, Kashiwagi A, Takeda J, Maeda E, Shin HD, Cho YM, Park KS, Lee HK, Ng MC, Ma RC, So WY, Chan JC, Lyssenko V, Tuomi T, Nilsson P, Groop L, Kamatani N, Sekine A, Nakamura Y, Yamamoto K, Yoshida T, Tokunaga K, Itakura M, Makino H, Nanjo K, Kadowaki T, Kasuga M. Variants in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. Nat Genet. 2008 Sep;40(9):1092-7. [PubMed]
7. Zeggini E, Scott LJ, Saxena R, Voight BF, Marchini JL, Hu T, de Bakker PI, Abecasis GR, Almgren P, Andersen G, Ardlie K, Boström KB, Bergman RN, Bonnycastle LL, Borch-Johnsen K, Burtt NP, Chen H, Chines PS, Daly MJ, Deodhar P, Ding CJ, Doney AS, Duren WL, Elliott KS, Erdos MR, Frayling TM, Freathy RM, Gianniny L, Grallert H, Grarup N, Groves CJ, Guiducci C, Hansen T, Herder C, Hitman GA, Hughes TE, Isomaa B, Jackson AU, Jørgensen T, Kong A, Kubalanza K, Kuruvilla FG, Kuusisto J, Langenberg C, Lango H, Lauritzen T, Li Y, Lindgren CM, Lyssenko V, Marvelle AF, Meisinger C, Midthjell K, Mohlke KL, Morken MA, Morris AD, Narisu N, Nilsson P, Owen KR, Palmer CN, Payne F, Perry JR, Pettersen E, Platou C, Prokopenko I, Qi L, Qin L, Rayner NW, Rees M, Roix JJ, Sandbaek A, Shields B, Sjögren M, Steinthorsdottir V, Stringham HM, Swift AJ, Thorleifsson G, Thorsteinsdottir U, Timpson NJ, Tuomi T, Tuomilehto J, Walker M, Watanabe RM, Weedon MN, Willer CJ, Wellcome Trust Case Control Consortium. Illig T, Hveem K, Hu FB, Laakso M, Stefansson K, Pedersen O, Wareham NJ, Barroso I, Hattersley AT, Collins FS, Groop L, McCarthy MI, Boehnke M, Altshuler D. Meta-analysis

of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. Nat Genet. 2008 May;40(5):638-45. [PMC free article] [PubMed]
8. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. N Engl J Med. 2001 Sep 27;345(13):971-80. [PubMed]
9. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? Diabetologia. 2010 Dec;53(12):2504-8. [PubMed]
10. Kühl C. Etiology and pathogenesis of gestational diabetes. Diabetes Care. 1998 Aug;21 Suppl 2:B19-26. [PubMed]
11. Felner EI, Klitz W, Ham M, Lazaro AM, Stastny P, Dupont B, White PC. Genetic interaction among three genomic regions creates distinct contributions to early- and late-onset type 1 diabetes mellitus. Pediatr Diabetes. 2005 Dec;6(4):213-20. [PubMed]
12. Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB, Imperatore G, Johansen JM, Linder B, Liu LL, Loots B, Marcovina S, Mayer-Davis EJ, Pettitt DJ, Waitzfelder B. Incidence of diabetes in youth in the United States. JAMA. 2007 Jun 27;297(24):2716-24. [PubMed]
13. Gale EA, Gillespie KM. Diabetes and gender. Diabetologia. 2001 Jan;44(1):3-15. [PubMed]
14. Mamoulakis D, Galanakis E, Bicouvarakis S, Paraskakis E, Sbyrakis S. Epidemiology of childhood type I diabetes in Crete, 1990-2001. Acta Paediatr. 2003 Jun;92(6):737-9. [PubMed]
15. Tuomilehto J. The emerging global epidemic of type 1 diabetes. Curr Diab Rep. 2013 Dec;13(6):795-804. [PubMed]
16. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G., EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. Lancet. 2009 Jun 13;373(9680):2027-33. [PubMed]
17. Vehik K, Hamman RF, Lezotte D, Norris JM, Klingensmith G, Bloch C, Rewers M, Dabelea D. Increasing incidence of type 1 diabetes in 0- to 17-year-old Colorado youth. Diabetes Care. 2007 Mar;30(3):503-9. [PubMed]
18. Rush T, McGeary M, Sicignano N, Buryk MA. A plateau in new onset type 1 diabetes: Incidence of pediatric diabetes in the United States Military Health System. Pediatr Diabetes. 2018 Aug;19(5):917-922. [PubMed]
19. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. Nat Rev Endocrinol. 2018 Feb;14(2):88-98. [PubMed]
20. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, Byrd-Holt DD. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Diabetes Care. 1998 Apr;21(4):518-24. [PubMed]
21. Carter JS, Pugh JA, Monterrosa A. Non-insulin-dependent diabetes mellitus in minorities in the United States. Ann Intern Med. 1996 Aug 01;125(3):221-32. [PubMed]
22. Schulz LO, Bennett PH, Ravussin E, Kidd JR, Kidd KK, Esparza J, Valencia ME. Effects of traditional and western environments on prevalence of type 2 diabetes in Pima Indians in Mexico and the U.S. Diabetes Care. 2006 Aug;29(8):1866-71. [PubMed]
23. Unger RH, Orci L. Paracrinology of islets and the paracrinopathy of diabetes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Sep 14;107(37):16009-12. [PMC free article] [PubMed]

24. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2010 Jan;33 Suppl 1(Suppl 1):S62-9. [PMC free article] [PubMed]
25. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2012. Diabetes Care. 2012 Jan;35 Suppl 1(Suppl 1):S11-63. [PMC free article] [PubMed]
26. Selph S, Dana T, Bougatsos C, Blazina I, Patel H, Chou R. Screening for Abnormal Glucose and Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review to Update the 2008 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality (US); Rockville (MD): Apr, 2015. [PubMed]
27. Karagiannis T, Bekiari E, Manolopoulos K, Paletas K, Tsapas A. Gestational diabetes mellitus: why screen and how to diagnose. Hippokratia. 2010 Jul;14(3):151-4. [PMC free article] [PubMed]
28. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitão CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, Gross JL, Ribeiro JP, Schaan BD. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2011 May 04;305(17):1790-9. [PubMed]
29. 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 07;346(6):393-403. [PMC free article] [PubMed]
30. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, Davis AM, Michos ED, Muntner P, Rossing P, Zoungas S, Bakris G. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2017 Sep;40(9):1273-1284. [PubMed]
31. American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes. Diabetes Care. 2000 Jan;23 Suppl 1:S61-2. [PubMed]
32. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Jinnouchi H, Sugiyama S, Saito Y., Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA. 2008 Nov 12;300(18):2134-41. [PubMed]
33. Saito Y, Morimoto T, Ogawa H, Nakayama M, Uemura S, Doi N, Jinnouchi H, Waki M, Soejima H, Sugiyama S, Okada S, Akai Y., Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes Trial Investigators. Low-dose aspirin therapy in patients with type 2 diabetes and reduced glomerular filtration rate: subanalysis from the JPAD trial. Diabetes Care. 2011 Feb;34(2):280-5. [PMC free article] [PubMed]

34. Cawley J, Meyerhoefer C. The medical care costs of obesity: an instrumental variables approach. *J Health Econ*. 2012 Jan. 31(1):219-30. [QxMD MEDLINE Link].
35. Finkelstein EA, DiBonaventura Md, Burgess SM, Hale BC. The costs of obesity in the workplace. *J Occup Environ Med*. 2010 Oct. 52(10):971-6. [QxMD MEDLINE Link].
36. Weight Loss Markets for Products and Services. BCC Research. Available at http://www.bccresearch.com/report/weight-loss-markets-products-services-fod027c.html. Accessed: April 23, 2012.
37. McCall B. Adiposity-Based Chronic Disease: A New Name for Obesity?. *Medscape Medical News*. 2016 Dec 29. [Full Text].
38. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr*. 2000 Sep. 72(3):694-701. [QxMD MEDLINE Link].
39. Ward LC. Segmental bioelectrical impedance analysis: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012 Sep. 15(5):424-9. [QxMD MEDLINE Link].
40. Shiwaku K, Anuurad E, Enkhmaa B, Kitajima K, Yamane Y. Appropriate BMI for Asian populations. *Lancet*. 2004 Mar 27. 363(9414):1077. [QxMD MEDLINE Link].

41. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004 Jan 27. 109(3):433-8. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
42. Tan CE, Ma S, Wai D, Chew SK, Tai ES. Can we apply the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel definition of the metabolic syndrome to Asians?. *Diabetes Care*. 2004 May. 27(5):1182-6. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
43. Tirosh A, Shai I, Afek A, Dubnov-Raz G, Ayalon N, Gordon B, et al. Adolescent BMI trajectory and risk of diabetes versus coronary disease. *N Engl J Med*. 2011 Apr 7. 364(14):1315-25. [QxMD MEDLINE Link].
44. Montonen J, Boeing H, Schleicher E, Fritsche A, Pischon T. Association of changes in body mass index during earlier adulthood and later adulthood with circulating obesity biomarker concentrations in middle-aged men and women. *Diabetologia*. 2011 Jul. 54(7):1676-83. [QxMD MEDLINE Link].
45. Sugerman HJ, Kellum JM, Engle KM, Wolfe L, Starkey JV, Birkenhauer R, et al. Gastric bypass for treating severe obesity. *Am J Clin Nutr*. 1992 Feb. 55(2 Suppl):560S-566S. [QxMD MEDLINE Link].
46. Sugerman HJ. Effects of increased intra-abdominal pressure in severe obesity. *Surg Clin North Am*. 2001 Oct. 81(5):1063-75, vi. [QxMD MEDLINE Link].
47. Losina E, Walensky RP, Reichmann WM, Holt HL, Gerlovin H, Solomon DH, et al. Impact of obesity and knee osteoarthritis on morbidity and mortality in older Americans. *Ann Intern Med*. 2011 Feb 15. 154(4):217-26. [QxMD MEDLINE Link].
48. Adelman RD, Restaino IG, Alon US, Blowey DL. Proteinuria and focal segmental glomerulosclerosis in severely obese adolescents. *J Pediatr*. 2001 Apr. 138(4):481-5. [QxMD MEDLINE Link].
49. Kasiske BL, Napier J. Glomerular sclerosis in patients with massive obesity. *Am J Nephrol*. 1985. 5(1):45-50. [QxMD MEDLINE Link].
50. Jennette JC, Charles L, Grubb W. Glomerulomegaly and focal segmental glomerulosclerosis associated with obesity and sleep-apnea syndrome. *Am J Kidney Dis*. 1987 Dec. 10(6):470-2. [QxMD MEDLINE Link].
51. Hairston KG, Bryer-Ash M, Norris JM, Haffner S, Bowden DW, Wagenknecht LE. Sleep duration and five-year abdominal fat accumulation in a minority cohort: the IRAS family study. *Sleep*. 2010 Mar. 33(3):289-95. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
52. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med*. 2004 Dec 7. 141(11):846-50. [QxMD MEDLINE Link].
53. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): People of Any Age with Underlying Medical Conditions. CDC. Available at https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html. Updated June 25, 2020; Accessed: June 27, 2020.
54. World Obesity Federation. COVID-19 and Obesity: The 2021 Atlas. Available at https://www.worldobesityday.org/assets/downloads/COVID-19-and-Obesity-The-2021-Atlas.pdf. March 2021; Accessed: March 8, 2021.
55. Mascarenhas L, Rahim Z. Covid-19 death rates 10 times higher in countries where most adults are overweight, report finds. CNN Health. Available at https://www.cnn.com/2021/03/04/health/obesity-covid-death-rate-intl/index.html. March 5, 2021; Accessed: March 8, 2021.
56. Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR*. 2020 Apr 8. [Full Text].
57. Lighter J, Phillips M, Hochman S, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 9. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
58. Daveport L, Nainggolan L. Obesity Link to Severe COVID-19, Especially in the Under 60s. *Medscape Medical News*. 2020 Apr 16. [Full Text].

59. Kass DA, Duggal P, Cingolani O. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. *Lancet*. 2020 May 4. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
60. Salamon M. Obesity Can Shift Severe COVID-19 to Younger Age Groups. *Medscape Medical News*. 2020 May 11. [Full Text].
61. Cai Q, Chen F, Wang T, et al. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care*. 2020 May 14. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
62. Gao F, Zheng KI, Wang XB, et al. Obesity Is a Risk Factor for Greater COVID-19 Severity. *Diabetes Care*. 2020 May 14. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
63. Tucker ME. 'The Story Unfolding Is Worrisome' for Diabetes and COVID-19. *Medscape Medical News*. 2020 May 26. [Full Text].
64. Foulkes AS, Selvaggi C, Shinnick D, et al. Understanding the Link Between Obesity and Severe COVID-19 Outcomes: Causal Mediation by Systemic Inflammatory Response. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jan 18. 107 (2):e698-e707. [QxMD MEDLINE Link].
65. Kompaniyets L, Goodman AB, Brook B, et al. Body Mass Index and Risk for COVID-19–Related Hospitalization, Intensive Care Unit Admission, Invasive Mechanical Ventilation, and Death — United States, March–December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 8 Mar. [Full Text].
66. McNamara D. CDC Data Strengthens Link Between Obesity and Severe COVID. *Medscape Medical News*. 2021 Mar 8.
67. Yao R, Ananth CV, Park BY, Pereira L, Plante LA, for the Perinatal Research Consortium. Obesity and the risk of stillbirth: a population-based cohort study [abstract]. Presented at: The 2014 SMFM Annual Meeting; February 3-8, 2014; New Orleans, LA. *Am J Obstet Gynecol*. 2014. 210:[Full Text].
68. Hackethal V. Obese women may have 25% increased risk for stillbirth. *Medscape Medical News*. March 27, 2014. [Full Text].
69. Cameron NA, Petito LC, McCabe M, et al. Quantifying the Sex-Race/Ethnicity-Specific Burden of Obesity on Incident Diabetes Mellitus in the United States, 2001 to 2016: MESA and NHANES. *J Am Heart Assoc*. 2021 Feb 16. 10 (4):e018799. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
70. Zoler ML. Obesity Pegged as Diabetes Cause in Almost Half of US Cases. *Medscape Medical News*. 2021 Feb 18. [Full Text].
71. Abdullah A, Amin FA, Hanum F, et al. Estimating the risk of type-2 diabetes using obese-years in a contemporary population of the Framingham Study. *Glob Health Action*. 2016. 9:30421. [QxMD MEDLINE Link].
72. McCall B. New Genes Hold Clue to Why Many With Obesity Don't Get Diabetes. *Medscape Medical News*. 2018 Mar 19. [Full Text].
73. Evangelista LS, Cho WK, Kim Y. Obesity and chronic kidney disease: a population-based study among South Koreans. *PLoS One*. 2018. 13 (2):e0193559. [QxMD MEDLINE Link].
74. Martinelli CE, Keogh JM, Greenfield JR, Henning E, van der Klaauw AA, Blackwood A, et al. Obesity due to melanocortin 4 receptor (MC4R) deficiency is associated with increased linear growth and final height, fasting hyperinsulinemia, and incompletely suppressed growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jan. 96(1):E181-8. [QxMD MEDLINE Link].
75. Hamdy O. The role of adipose tissue as an endocrine gland. *Curr Diab Rep*. 2005 Oct. 5(5):317-9. [QxMD MEDLINE Link].
76. Bays H, Blonde L, Rosenson R. Adiposopathy: how do diet, exercise and weight loss drug therapies improve metabolic disease in overweight patients?. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2006 Nov. 4(6):871-95. [QxMD MEDLINE Link].
77. Ketterer C, Heni M, Thamer C, Herzberg-Schäfer SA, Häring HU, Fritsche A. Acute, short-term hyperinsulinemia increases olfactory threshold in healthy subjects. *Int J Obes (Lond)*. 2011 Aug. 35(8):1135-8. [QxMD MEDLINE Link].
78. Lieb W, Sullivan LM, Harris TB, Roubenoff R, Benjamin EJ, Levy D, et al. Plasma leptin levels and incidence of heart failure, cardiovascular disease, and total mortality in elderly individuals. *Diabetes Care*. 2009 Apr. 32(4):612-6. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

79. Birketvedt GS, Florholmen J, Sundsfjord J, Osterud B, Dinges D, Bilker W, et al. Behavioral and neuroendocrine characteristics of the night-eating syndrome. *JAMA*. 1999 Aug 18. 282(7):657-63. [QxMD MEDLINE Link].
80. Murray PG, Read A, Banerjee I, Whatmore AJ, Pritchard LE, Davies RA, et al. Reduced appetite and body mass index with delayed puberty in a mother and son: association with a rare novel sequence variant in the leptin gene. *Eur J Endocrinol*. 2011 Apr. 164(4):521-7.
81. Physical Activity: Facts about Physical Activity. Centers for Disease Control and Prevention. Available at http://www.cdc.gov/physicalactivity/data/facts.html. Accessed: January 9, 2013.
82. Maripuu M, Wikgren M, Karling P, Adolfsson R, Norrback KF. Relative hypocortisolism is associated with obesity and the metabolic syndrome in recurrent affective disorders. *J Affect Disord*. 2016 Jun 21. 204:187-196. [QxMD MEDLINE Link].
83. Tester JM, Phan TT, Tucker JM, et al. Characteristics of Children 2 to 5 Years of Age With Severe Obesity. *Pediatrics*. 2018 Feb 27. [QxMD MEDLINE Link].
84. Bouchard C, Tremblay A, Després JP, Nadeau A, Lupien PJ, Thériault G, et al. The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med*. 1990 May 24. 322(21):1477-82. [QxMD MEDLINE Link].
85. Freeman E, Fletcher R, Collins CE, et al. Preventing and treating childhood obesity: time to target fathers. *Int J Obes (Lond)*. 2012 Jan. 36(1):12-5. [QxMD MEDLINE Link].
86. Chambers JC, Elliott P, Zabaneh D, Zhang W, Li Y, Froguel P, et al. Common genetic variation near MC4R is associated with waist circumference and insulin resistance. *Nat Genet*. 2008 Jun. 40(6):716-8. [QxMD MEDLINE Link].
87. Frayling TM, Ong K. Piecing together the FTO jigsaw. *Genome Biol*. 2011. 12(2):104. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
88. Loos RJ, Lindgren CM, Li S, Wheeler E, Zhao JH, Prokopenko I, et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet*. 2008 Jun. 40(6):768-75. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
89. Scuteri A, Sanna S, Chen WM, Uda M, Albai G, Strait J, et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet*. 2007 Jul. 3(7):e115. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
90. Day FR, Loos RJ. Developments in obesity genetics in the era of genome-wide association studies. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2011. 4(4):222-38. [QxMD MEDLINE Link].
91. Abbasi A, Corpeleijn E, Postmus D, Gansevoort RT, de Jong PE, Gans RO, et al. Plasma procalcitonin is associated with obesity, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Sep. 95(9):E26-31. [QxMD MEDLINE Link].
92. Schiller JS, Clarke TC, Norris T. Early Release of Selected Estimates Based on Data From the January–September 2017 National Health Interview Survey. *National Health Interview Survey Early Release Program*. 2018 Mar. Available at https://www.cdc.gov/nchs/data/nhis/earlyrelease/EarlyRelease201803.pdf.
93. Frellick M. US Adult Obesity Rate Jumped Over Last 20 Years. *Medscape Medical News*. 2018 Mar 15. [Full Text].
94. Laidman J. Obesity's Toll: 1 in 5 Deaths Linked to Excess Weight. Medscape Medical News. Available at http://www.medscape.com/viewarticle/809516. Accessed: August 21, 2013.
95. Masters RK, Reither EN, Powers DA, Yang YC, Burger AE, Link BG. The Impact of Obesity on US Mortality Levels: The Importance of Age and Cohort Factors in Population Estimates. *Am J Public Health*. 2013 Aug 15.
96. Ludwig J, Sanbonmatsu L, Gennetian L, et al. Neighborhoods, obesity, and diabetes--a randomized social experiment. *N Engl J Med*. 2011 Oct 20. 365(16):1509-19. [QxMD MEDLINE Link].
97. Molarius A, Seidell JC, Sans S, Tuomilehto J, Kuulasmaa K. Varying sensitivity of waist action levels to identify subjects with overweight or obesity in 19 populations of the WHO MONICA Project. *J Clin Epidemiol*. 1999 Dec. 52(12):1213-24. [QxMD MEDLINE Link].

98. Molarius A, Seidell JC, Sans S, Tuomilehto J, Kuulasmaa K. Waist and hip circumferences, and waist-hip ratio in 19 populations of the WHO MONICA Project. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999 Feb. 23(2):116-25. [QxMD MEDLINE Link].
99. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017 Oct 10. [Full Text].
100. McCall B. Obesity Soars 10-Fold in Kids; With Underweight It's a 'Double Burden'. *Medscape Medical News*. Oct 11, 2017. [Full Text].
101. Reuters Staff. More Than Half of the World Will Be Overweight or Obese by 2035: Report. *Reuters Health Information*. 2023 Mar 3. [Full Text].
102. Sebire, S.J.; Toumpakari, Z.; Turner, K.M.; Cooper, A.R.; Page, A.S.; Malpass, A.; Andrews, A.R. "*I've made this my lifestyle now*": A prospective qualitative study of motivation for lifestyle change among people with newly diagnosed type two diabetes mellitus. *BMC Public Health* **2018**, *18*, 204. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**Green Version**]
103. Ganesan, K.; Rana, M.B.M.; Sultan, S. *Oral Hypoglycemic Medications*; Updated 8 May 2022; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2022. [**Google Scholar**]
104. Costello, R.A.; Shivkumar, N.S. *Sulfonylureas*; Updated 23 February 2022; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2022. [**Google Scholar**]
105. Zeynaloo, E.; Stone, L.D.; Dikici, E.; Ricordi, C.; Deo, S.K.; Bachas, L.G.; Daunert, S.; Lanzoni, G. Delivery of therapeutic agents and cells to pancreatic islets: Towards a new era in the treatment of diabetes. *Mol. Aspects Med.* **2022**, *83*, 101063–101084. [**Google Scholar**] [**CrossRef**]
106. Marín-Peñalver, J.J.; Martín-Timón, I.; Sevillano-Collantes, C.; Del Cañizo-Gómez, F.J. Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World J. Diabetes* **2016**, *7*, 354–395. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
107. Al-Tabakha, M.M. Future prospect of insulin inhalation for diabetic patients: The case of Afrezza versus Exubera. *J. Control Release* **2015**, *215*, 25–38. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
108. Modi, P. Diabetes beyond insulin: Review of new drugs for treatment of diabetes mellitus. *Curr. Drug Discov. Technol.* **2007**, *4*, 39–47. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
109. Tupas, G.D.; Otero, M.C.B.; Ebhohimen, I.E.; Egbuna, C.; Aslam, M. Chapter 8—Antidiabetic Lead Compounds and Targets for Drug Development. In *Phytochemicals as Lead Compounds for New Drug Discovery*; Egbuna, C., Kumar, S., Ifemeje, J.C., Ezzat, S.M., Kaliyaperumal, S., Eds.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2020; pp. 127–141. [**Google Scholar**]
110. Frias, J.P.; Nauck, M.A.; Van, J.; Kutner, M.E.; Cui, X.; Benson, C.; Urva, S.; Gimeno, R.E.; Milicevic, Z.; Robins, D.; et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: A randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *Lancet* **2018**, *392*, 2180–2193. [**Google Scholar**] [**CrossRef**]
111. Frias, J.P.; Nauck, M.A.; Van, J.; Benson, C.; Bray, R.; Cui, X.; Milicevic, Z.; Urva, S.; Haupt, A.; Robins, D.A. Efficacy and tolerability of tirzepatide, a dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in patients with type 2 diabetes: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate different dose-escalation regimens. *Diabetes Obes. Metab.* **2020**, *22*, 938–946. [**Google Scholar**]
112. Apostolopoulos, V.; Bojarska, J.; Chai, T.-T.; Elnagdy, S.; Kaczmarek, K.; Matsoukas, J.; New, R.; Parang, K.; Lopez, O.P.; Parhiz, H.; et al. A Global review on short peptides: Frontiers and perspectives. *Molecules* **2021**, *26*, 430. [**Google Scholar**] [**CrossRef**]
113. Nauck, M.A.; Meier, J.J. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: Physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2016**, *4*, 525–536. [**Google Scholar**] [**CrossRef**]

114. Müller, T.D.; Finan, B.; Bloom, S.R.; D'Alessio, D.; Drucker, D.J.; Flatt, P.R.; Fritsche, A.; Gribble, F.; Grill, H.J.; Habaner, J.F.; et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol. Metab.* **2019**, *30*, 72–130. [**Google Scholar**] [**CrossRef**]
115. Gupta, S.; Sen, U. More than just an enzyme: Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) and its association with diabetic kidney remodelling. *Pharmacol. Res.* **2019**, *147*, 104391–104403. [**Google Scholar**] [**CrossRef**]
116. Frías, J.P. Tirzepatide: A glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) dual agonist in development for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* **2020**, *15*, 379–394. [**Google Scholar**] [**CrossRef**]
117. Andreadis, P.; Karagiannis, T.; Malandris, K.; Avgerinos, I.; Liakos, A.; Manolopoulos, A.; Beklari, E.; Matthews, D.R.; Tsapas, A. Semaglutide for type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes. Metab.* **2018**, *20*, 2255–2263. [**Google Scholar**] [**CrossRef**]
118. Bokvist, B.K.; Coskun, T.; Cummins, R.C.; Alsina-Fernandez, J. GIP and GLP-1 Co-Agonist Compounds. U.S. Patent 947478, 25 October 2016. [**Google Scholar**]
119. Jastreboff, A.M.; Aronne, L.J.; Ahmad, N.N.; Wharton, S.; Connery, L.; Alves, B.; Kiyosue, A.; Zhang, S.; Liu, B.; Bunck, M.C.; et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N. Engl. J. Med.* **2022**, *11*, 127. [**Google Scholar**] [**CrossRef**]
120. Wang, L. Designing a dual GLP-I R/GIPR agonist from tirzepatide: Comparing residues between tirzepatide, GLP-I, and GIP. *Drug Des. Dev. Ther.* **2022**, *16*, 1547–1560. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
121. Cosku, T.; Sloop, K.W.; Loghin, C.; Alsina-Fernandez, J.; Urva, S.; Bokvist, K.B.; Cui, X.; Briere, D.A.; Cabrera, O.; Roell, W.C.; et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept. *Mol. Metab.* **2018**, *18*, 3–14. [**Google Scholar**] [**CrossRef**]
122. Østergaard, S.; Paulsson, J.F.; Kofoed, J.; Zosel, F.; Olsen, J.; Jeppesen, C.B.; Spetzler, J.; Ynddal, L.; Schleiss, L.G.; Christoffersen, B.Ø.; et al. The effect of fatty diacid acylation of human PYY3-36 on Y2 receptor potency and half-life in minipigs. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 21179–21194. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
123. Sun, B.; Willard, F.S.; Feng, D.; Alsina-Fernandez, J.; Chen, Q.; Vieth, M.; Ho, J.D.; Showalter, A.D.; Stutsman, C.; Ding, L.; et al. Structural determinants of dual incretin receptor agonism by tirzepatide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2022**, *119*, 211650611–211650622. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
124. Chow, E.; Chan, J.C.N. The emerging role of incretins and twincretins. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2021**, *18*, 73–74. [**Google Scholar**] [**CrossRef**]
125. Fisman, E.Z.; Tenenbaum, A. The dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist tirzepatide: A novel cardiometabolic therapeutic prospect. *Cardiovasc. Diabetol.* **2022**, *20*, 225–230. [**Google Scholar**] [**CrossRef**]
126. Heise, T.; Mari, A.; DeVries, J.H.; Urva, S.; Li, J.; Pratt, E.J.; Coskun, T.; Thomas, M.K.; Mather, K.J.; Haupt, A.; et al. Effects of subcutaneous tirzepatide versus placebo or semaglutide on pancreatic islet function and insulin sensitivity in adults with type 2 diabetes: A multicentre, randomised, double-blind, parallel-arm, phase 1 clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2022**, *10*, 418–429. [**Google Scholar**] [**CrossRef**]
127. Chipkin, S.R. Tirzepatide for patients with type 2 diabetes. *JAMA* **2022**, *327*, 529–530. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
128. Ludvik, B.; Giorgino, F.; Jódar, E.; Frias, J.P.; Landó, L.F.; Brown, K.; Bray, R.; Rodríguez, A. 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*, 583–598. [**Google Scholar**] [**CrossRef**]
129. Frías, J.P.; Davies, M.J.; Rosenstock, J.; Pérez Manghi, F.C.; Fernández Landó, L.; Bergman, B.K.; Liu, B.; Cui, X.; Brown, K. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *385*, 503–515. [**Google Scholar**] [**CrossRef**]

130. Apostolopoulos, V.; Bojarska, J.; Chai, T.-T.; Feehan, J.; Kaczmarek, K.; Matsoukas, J.M.; Paredes Lopez, O.; Saviano, M.; Skwarczynski, M.; Smith-Carpenter, J.; et al. New advances in short peptides: Looking forward. *Molecules* **2022**, *27*, 3635. [**Google Scholar**] [**CrossRef**]
131. Apostolopoulos, V.; Bojarska, J.; Feehan, J.; Matsoukas, J.; Wolf, W. Smart therapies for pandemics: A potential of short peptides. *Front. Pharmacol.* 2022; *accepted*. [**Google Scholar**] [**CrossRef**]
132. Rosenstock, J.; Wysham, C.; Frias, J.P.; Kaneko, S.; Lee, C.J.; Fernandez Lando, L.; Mao, H.; Cui, X.; Karanikas, C.A.; Thieu, V.T. 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*, 143–155. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
133. Paneni, F.; Patrono, C. Is tirzepatide in the surpass lane over GLP-1 receptor agonists for the treatment of diabetes? *Eur. Heart J.* **2021**, *42*, 4211–4212. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
134. Jastreboff, A.M.; Aronne, L.J.; Ahmad, N.N.; Wharton, S.; Connery, L.; Alves, B.; Kiyosue, A.; Zhang, S.; Liu, B.; Bunck, M.C.; et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N. Engl. J. Med.* **2022**, *387*, 205–216. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
135. Ryan, D.H.; Yockey, S.R. Weight Loss and Improvement in Comorbidity: Differences at 5%, 10%, 15%, and Over. *Curr. Obes. Rep.* **2017**, *6*, 187–194. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
136. Tysoe, O. Tirzepatide highly effective for weight loss. Nat. Rev. Endocrinol. 2022, 18, 520. [Google Scholar] [CrossRef]
137. Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. National Institute of Child Health and Human Development; Bethesda (MD): Nov 15, 2023. Tirzepatide. [PubMed]
138. Tirzepatide (Mounjaro) for type 2 diabetes. Med Lett Drugs Ther. 2022 Jul 11;64(1654):105-107. [PubMed]
139. Farzam K, Jan A. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Aug 22, 2023. Beta Blockers. [PubMed]
140. Trujillo J. Safety and tolerability of once-weekly GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. J Clin Pharm Ther. 2020 Sep;45 Suppl 1(Suppl 1):43-60. [PMC free article] [PubMed]
141. Bethel MA, Diaz R, Castellana N, Bhattacharya I, Gerstein HC, Lakshmanan MC. HbA1c Change and Diabetic Retinopathy During GLP-1 Receptor Agonist Cardiovascular Outcome Trials: A Meta-analysis and Meta-regression. Diabetes Care. 2021 Jan;44(1):290-296. [PMC free article] [PubMed]
142. Chavda VP, Ajabiya J, Teli D, Bojarska J, Apostolopoulos V. Tirzepatide, a New Era of Dual-Targeted Treatment for Diabetes and Obesity: A Mini-Review. Molecules. 2022 Jul 05;27(13) [PMC free article] [PubMed]
143. Meng Z, Yang M, Wen H, Zhou S, Xiong C, Wang Y. A systematic review of the safety of tirzepatide-a new dual GLP1 and GIP agonist - is its safety profile acceptable? Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1121387. [PMC free article] [PubMed]
144. Kroopnick JM, Davis SN. The role of Recent Pharmacotherapeutic Options on the Management of Treatment Resistant Type 2 Diabetes. Expert Opin Pharmacother. 2022 Aug;23(11):1259-1271. [PubMed]
145. Krauss Z, Hintz A, Fisk R. Tirzepatide: Clinical review of the "twincretin" injectable. Am J Health Syst Pharm. 2023 Jul 07;80(14):879-888. [PubMed]
146. Sapra A, Bhandari P. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jun 21, 2023. Diabetes. [PubMed]
147. Battelino T, Bergenstal RM, Rodríguez A, Fernández Landó L, Bray R, Tong Z, Brown K. Efficacy of once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec on glycaemic control measured by continuous glucose monitoring in adults with type 2 diabetes (SURPASS-3 CGM): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022 Jun;10(6):407-417. [PubMed]